

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## 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

Ресненко А.Б., к.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.  
Балалыкин 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.  
Конова С.Р., д.м.н., проф.  
Конь И.Я., д.м.н., проф.  
Коровина Н.А., д.м.н., проф.  
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.  
Корсунский А.А., д.м.н., проф.  
Кучма В.Р., д.м.н., проф.  
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.  
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.  
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.  
Лыткина И.Н., к.м.н.  
Маслова О.И., д.м.н., проф.  
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

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

### Редакционный совет

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

Краснов М.В. (Чебоксары)  
Лапин Ю.Е. (Москва)  
Леванович В.В. (Санкт-Петербург)  
Лешкевич И.А. (Москва)  
Мазитова Л.П. (Москва)  
Мазур Л.И. (Самара)  
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)  
Муталов А.Г. (Уфа)  
Найговзина Н.Б. (Москва)  
Никанорова М.Ю. (Москва)  
Новиков П.В. (Москва)  
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)  
Яцык С.П. (Москва)

### Издатель

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



Союз  
педиатров  
России

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 / № 5

## СОДЕРЖАНИЕ

- СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
Н.А. Ильенкова, Ю.Е. Мазур
- 5 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПОДРАСТАЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ**  
Я.Я. Яковлев, Ф.К. Манеров, В.И. Фурцев, Л.Ф. Казначеева, Е.А. Суворикина, Ю.Ф. Лобанов, Д.В. Печкуров, Н.А. Барабаш, Е.Ф. Лукушкина, А.Г. Лебедев, С.Н. Шишацкая
- 10 **ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ**  
Е.М. Воронин, И.Л. Шаханина, И.В. Михеева, И.Н. Лыткина, Н.Н. Филатов
- 18 **ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА, НАНОСИМОГО ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
- ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**  
Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова
- 24 **РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО, ПРОВОДИМОГО В ОДНОМ ЦЕНТРЕ, НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО, БЕЗ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ, НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ЭТАНЕРЦЕПТОМ В КОМБИНАЦИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**  
Л.С. Намазова-Баранова, Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин
- 32 **ТОПИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ: ОТ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТА ДО КОЛЛЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ**  
Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева
- 39 **МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБАТАЦЕПТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОГО УВЕИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**  
Т.Н. Сорвачева, Е.А. Гордеева, Е.Н. Аникиева Ны
- 45 **ПРИКОРМ. ОТ РЕГЛАМЕНТОВ К ИНДИВИДУАЛЬНОМУ ПОДХОДУ**  
И.В. Мартынова, Е.П. Карпова, Н.И. Капранов
- 49 **ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**  
О.И. Ныркова, М.К. Бехтерева, А.С. Кветная, Л.И. Железова
- 54 **АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**
- НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**  
П.Ф. Литвицкий
- 63 **ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНДОКРИНОПАТИЙ: НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ**  
М.М. Венедиктова, Е.Г. Цимбалова, А.С. Потапов
- 74 **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА**
- ОБМЕН ОПЫТОМ**  
М.В. Гмошинская, Л.С. Коновалова, Е.Ю. Демкина
- 81 **ПИТАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ**  
Е.Ю. Радциг, Н.В. Ермилова, М.Р. Богомильский, Е.А. Царевская
- 88 **ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ**  
А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина, Н.И. Вознесенская
- 93 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СМЕКТИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**  
А.Л. Фроленко, А.И. Смолягин
- 98 **ВЛИЯНИЕ β-КАРОТИНА НА ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С УДАЛЕННЫМ ТИМУСОМ**  
М.Б. Колесникова, Т.А. Червинских
- 102 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КУДЕСАНА У ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**  
О.В. Иоозефович, Т.В. Черняева, И.В. Фридман
- 107 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РИБОСОМАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**  
Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, Г.В. Яцык, И.А. Беляева, О.Л. Лукоянова, Н.Н. Семенова, Э.О. Терзян
- 111 **ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ МОЛОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ**  
И.Н. Захарова, В.В. Малиновская, Н.А. Коровина, Х.И. Курбанова, Н.С. Глухарева, Н.В. Короид
- 117 **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**  
М.Р. Богомильский, Е.Ю. Радциг, Д.В. Шкляр
- 124 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ НЕОСЛОЖНЕННЫХ РИНОСИНОСИТОВ У ДЕТЕЙ**
- В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**  
Е.А. Пырьева, В.И. Дронова
- 130 **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**  
М.Д. Бакрадзе, Д.Ю. Акоева
- 133 **ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ. ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**  
С.Б. Крутихина, А.В. Горелов, М.А. Ратникова
- 138 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**  
Т.А. Полунина
- 143 **МЕСТО ФЛУРБИПРОФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ПАРАТОНИЗИТА У ДЕТЕЙ**  
А.Н. Сурков
- 146 **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ**  
О.И. Симонова, Е.А. Рославцева
- 152 **ОСОБЕННОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТОТЕРАПИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ: ПРЕИМУЩЕСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**  
Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.Ю. Морев, О.О. Малахов, О.А. Малахов
- 157 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ РЕФРАКТЕРНЫМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**  
И.Б. Журтова, Н.Ю. Калинин
- 164 **СЛУЧАЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У МАЛЬЧИКА С АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИЕЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**  
Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Е.В. Митенко
- 170 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНОЙ С ТЯЖЕЛЫМ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**
- ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**  
РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
- 178 **МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В РФ»**
- 180 **РЕЗОЛЮЦИЯ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В РФ»**
- 182 **ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ» 20–22 СЕНТЯБРЯ 2011 г., КАЗАНЬ**
- 184 **РЕЗОЛЮЦИЯ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ»**

# 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

Resnenko A.B., MD

### 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

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

### Drafting committee

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

- SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE**  
 N.A. Ilenkova, J.E. Mazur
- 5 **PREVALENCE OF TOBACCO USE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AN ANALYSIS INFLUENCE OF SMOKING ON HEALTH STATUS YOUNGER GENERATION**  
 Y.Y. Yakovlev, F.K. Manerov, V.I. Furtsev, L.F. Kaznacheeva, E.A. Surovikina, Y.F. Lobanov, D.V. Pechkurov, N.A. Barabash, E.F. Lukushkina, A.G. Lebedev, S.N. Shishackaya
- 10 **BREAST FEEDING: RESULTS OF A RETROSPECTIVE MULTICENTER SURVEY OF A LEVEL OF FUTURE DOCTOR'S EDUCATION**  
 E.M. Voronin, I.L. Shakhanina, I.V. Mikheeva, I.N. Litkina, N.N. Filatov
- 18 **ASSESSMENT OF ECONOMIC DAMAGE CAUSED BY VARICELLA INFECTION**
- ORIGINAL ARTICLE**  
 E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova
- 24 **THE RESULTS OF OPEN, MONOCENTER, NONRANDOMIZED, OBSERVATION STUDY WITHOUT CONTROL GROUP TO ASSESS EFFICACY AND SAFETY OF ETANERCEPT TREATMENT IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**
- LITERATURE REVIEWS**  
 L.S. Namazova-Baranova, T.E. Privalova, S.A. Shadrin
- 32 **TOPICAL IMMUNOMODULATORS: FROM RHINITIS TREATMENT TO COLLECTIVE PROPHYLACTICS OF ACUTE AND CHRONIC PATHOLOGY**  
 R.V. Denisova, E.I. Alexeeva
- 39 **INTERNATIONAL PRACTICE OF ABATACEPT USE IN TREATMENT OF REFRACTORY UVEITIS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC JUVENILE ARTHRITIS**  
 T.N. Sorvacheva, E.A. Gordeeva, E.N. Anikieva
- 45 **ADDITIONAL FEEDING. FROM REGULATIONS TO INDIVIDUAL APPROACH**  
 I.V. Martinova, E.P. Karpova, N.I. Kapranov
- 49 **PECULIARITIES OF ENT-DAMAGE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**  
 O.I. Nirkova, M.K. Bekhtereva, A.S. Kvetnaya, L.I. Zhelezova
- 54 **ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA. PROBLEMS AND SOLUTIONS**
- CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION**  
 P.F. Litvitskiy
- 63 **PATHOCRINIA. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS: ADRENAL ABNORMALITIES**  
 M.M. Venediktova, E.G. Tsimbalova, A.S. Potapov
- 74 **CLINICAL EXAMPLES OF ANTICYTOKINE TREATMENT OF CHILDREN WITH CROHN DISEASE**
- EXCHANGE OF EXPERIENCE**  
 M.V. Gmoshinskaya, L.S. Konovalova, E.Y. Demkina
- 81 **NUTRITION OF PREGNANT AND NURSING WOMEN: USE OF SPECIALIZED NUTRIENTS**  
 E.Y. Radzig, N.V. Ermilova, M.R. Bogomilskiy, E.A. Tsarevskaya
- 88 **CAPABILITIES OF NATURAL REMEDIES IN SYMPTOMATIC TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF PEDIATRIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE PHARYNX**  
 A.A. Alexeeva, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkheeva, E.A. Vishneva, Y.G. Levina, N.I. Voznesenskaya
- 93 **THE USE OF DIOCTAHEDRIC SMECTITIS IN THE COMPLEX THERAPY OF INFANTILE ATOPIC DERMATITIS**  
 A.L. Frolenko, A.I. Smolyagin
- 98 **β-CAROTENE INFLUENCE ON IMMUNE STATUS OF CHILDREN AFTER THYMECTOMY**  
 M.B. Kolesnikova, T.A. Chervinskih
- 102 **KUDESAN EFFICACY IN ADOLESCENTS WITH METABOLIC SYNDROME**  
 O.V. Iozefovich, T.V. Tchernyaeva, I.V. Fridman
- 107 **RIBOSOMAL IMMUNOCORRECTION EFFICACY ASSESSMENT**  
 T.E. Borovik, V.A. Skvortsova, G.V. Yatsik, I.A. Belyaeva, O.L. Lukoyanova, N.N. Semyonova, E.O. Terzyan
- 111 **OPTIMIZATION OF NURSING MOTHER'S NUTRITION USING SPECIAL MILK FORMULAS**  
 I.N. Zakharova, V.V. Malinovskaya, N.A. Korovina, Kh.I. Kurbanova, N.S. Glukhareva, N.V. Koroid
- 117 **CLINICAL IMMUNOLOGICAL GROUNDS FOR LOCAL INTERFERON USE IN ACUTE VIRAL INFECTION TREATMENT**  
 M.R. Bogomilskiy, E.Y. Radzig, D.V. Shklyar
- 124 **HYPERTONIC SOLUTIONS EFFICACY IN ACUTE UNCOMPLICATED RHINOSINUSITIS TREATMENT IN CHILDREN**
- A DOCTOR'S AID**  
 E.A. Pirjeva, V.I. Dronova
- 130 **MODERN APPROACH TO OPTIMIZATION OF CHILDREN'S FEEDING ON THEIR FIRST YEAR OF LIFE**  
 M.D. Bakradze, D.Y. Akoeva
- 133 **PEDIATRIC FEVER. USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAID'S)**  
 S.B. Krutikhina, A.V. Gorelov, M.A. Ratnikova
- 138 **PRACTICE OF SELECTIVE CHOLINERGIC ANTAGONISTS IN PERIODIC FEVER TREATMENT IN CHILDREN**  
 T.A. Polunina
- 143 **TREATMENT OF PARATONSILLITIS IN CHILDREN WITH FLURBIPROPHEN IN CHILDREN**  
 A.N. Surkov
- 146 **MODERN TECHNOLOGIES OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN**  
 O.I. Simonova, E.A. Roslavtseva
- 152 **PECULIARITIES OF REPLACEMENT ENZYME THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: BENEFITS OF HIGH-TECH ENZYMES**
- CLINICAL OBSERVATIONS**  
 E.I. Alexeeva, R.V. Denisova, S.Y. Morev, O.O. Malakhov, O.A. Malakhov
- 157 **EFFICACY OF RECURRENT RITUXIMAB TREATMENT IN PATIENT WITH SEVERE REFRACTORY SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**  
 I.B. Zhurtova, N.Y. Kalinchenko
- 164 **A CASE OF FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA IN A BOY WITH ARTERIOVENOUS MALFORMATION OF BRAIN VESSELS (CLINICAL CASE)**  
 T.V. Sleptsova, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, K.B. Isaeva, R.V. Denisova, E.V. Mitenko
- 170 **PRACTICE OF INFLIXIMAB TREATMENT OF A PATIENT WITH SEVERE POLIARTICULAR JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
- INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**  
 REGIONAL THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE «TIMELY PEDIATRIC PROBLEMS»
- 176 **INTERNATIONAL CONFERENCE «TIMELY PROBLEMS OF MODERN VACCINAL PREVENTION IN RUSSIA»**
- 178 **CONFERENCE RESOLUTION «TIMELY PROBLEMS OF MODERN VACCINAL PREVENTION IN RUSSIA»**
- 180 **ALL-RUSSIAN THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE «FARMACOLOGICAL TREATMENT AND DIETOLOGY IN PEDIATRICS» 20–22 SEPTEMBER 2011, KAZAN**
- 182 **RESOLUTION OF ALL-RUSSIAN THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «TREATMENT AND DIETOLOGY IN PEDIATRICS»**
- 184

Н.А. Ильенкова, Ю.Е. Мазур

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

# Распространенность употребления табачных изделий среди детей и подростков: анализ влияния табакокурения на состояние здоровья подрастающего поколения

## Контактная информация:

Ильенкова Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: 220-04-62, e-mail: ilenkova1@mail.ru

Статья поступила: 13.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Обзор литературы посвящен проблеме распространенности табакокурения среди детей и подростков, обусловливающей неуклонный рост распространенности заболеваний, фактором риска развития которых считается курение. Обнаружение заболеваний у детей на стадии предболезни, то есть до клинических проявлений, требует внедрения информативных и желательно неинвазивных методов обследования. Показано, что ранняя профилактика, вмешательство в распространенность потребления табака обеспечивает снижение частоты развития болезней дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а следовательно, улучшение качества жизни будущего поколения.

**Ключевые слова:** курение, подростки, пассивное курение, методы исследования курящих.

## Актуальность

Проблема табакокурения в настоящее время крайне актуальна. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно из-за употребления табака умирает более 5 млн человек — это больше, чем от ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии, вместе взятых. При сохранении нынешних тенденций число ежегодных случаев смерти в результате употребления табака к 2030 г. может превысить 8 млн [1].

Курение является фактором риска нарушения здоровья человека, ведущим к развитию различных заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, и как следствие — повышению смертности населения от никотинозависимых болезней [2].

Курение табака — одна из наиболее распространенных в мире привычек, наносящих вред здоровью человека и обществу в целом. Актуальность проблемы обусловлена тем, что курение распространено практически во всех слоях населения [3, 4]. Установлена причинно-следственная связь табакокурения более чем с 40 заболеваниями человека [5–7].

В России этот показатель растет и является самым высоким среди индустриально развитых стран. В различных регионах РФ распространенность курения среди мужчин варьирует от 52 до 82%. Частота табакокурения у женщин в течение многих лет была довольно низкой и значительно возросла только в последние 15 лет — с 10 до 50% (в зависимости от региона) [8].

N.A. Ilenkova, J.E. Mazur

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

## Prevalence of tobacco use among children and adolescents with an analysis influence of smoking on health status younger generation

Review is devoted to the prevalence of smoking among children and adolescents, given the steady increase in illness, a risk factor which is smoking. Detection disease at a stage before the disease, clinical manifestations, requires the implementation of demonstration and preferably noninvasive studies of children. Shown that early intervention in the prevalence of tobacco use would decrease the disease from respiratory and cardiovascular systems, and hence improve the quality of life of future generations.

**Key words:** smoking, passive smoking, research methods smokers, teenagers.

### Распространенность

В России проблема детского курения является наиболее острой: дети начинают курить в 5–6 классе. В то же время последствия раннего начала курения отрицательно влияют на продолжительность жизни. Так, по мнению А. А. Александрова, продолжительность жизни человека, начавшего курить в 15 лет, сокращается в среднем на 8 лет [9]. Факторы, влияющие на распространенность табакокурения, носят наследственный характер, зависят от гендерных различий и уровня образования.

По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность курения среди подростков ниже в экономически развитых странах (табл.) [9–12].

Е. Simantov и соавт. в результате обследования почти 5500 детей установили, что регулярными курильщиками являются 11% американских девочек и мальчиков, обучающихся в 7–12 классах [13].

В рамках программы «Глобальное обследование употребления табака среди молодежи» (GYTS), реализованной по инициативе ВОЗ, было обследовано 14 112 учащихся 8–10 классов. Более половины школьников уже пробовали курить, причем каждый второй из них впоследствии стал курильщиком [14].

Отмечены гендерные различия в потреблении сигарет за счет распространенности курения среди девочек [15, 16]. В исследовании, проведенном в Испании, была определена распространенность курения среди мальчиков (8,5–13,3%) и девочек (12,7–16,4%): за 1993–2008 гг. наметилась тенденция к ее уменьшению, что связано с проводимой первичной профилактикой потребления табака среди подростков. По мнению авторов, такая профилактика должна стать приоритетной для системы здравоохранения любой из стран мира [17, 18]. В Швеции 29,3% женщин начинают курить в возрасте 14–15 лет, 12,0% — раньше 14 лет. Наилучшие показатели отмечены в Чехии — 13,7% девушек начинают курить в возрасте 14–15 и 1,4% — до 14 лет [19].

Известно, что распространенность курения в государстве обратно пропорциональна уровню образования граждан. В странах с высокими доходами в течение последних 10–15 лет распространенность курения уменьшилась. В Китае, по результатам 24 000 обследованных молодых людей 16–20 лет, выявлена низкая распространенность употребления табака — 5,2% среди учащихся высших учебных заведений и 8,3% среди молодых людей, не являющихся студентами [20].

В результате длительного исследования, проведенного во Франции, показано, что в течение 2000–2005 гг. произошло снижение распространенности курения среди взрослого населения на 22% [21], а внедрение национальной программы «Париж без табака» (PST) за период 1999–2003 гг. способствовало снижению распространенности курения среди подростков с 44,5 до 36,4%. Удалось

уменьшить долю курящих среди подростков в возрасте 12–13 лет на 80%, на 61% — среди 14–15-летних, на 55% — среди 16–17-летних [22].

По данным мониторинга вредных привычек среди московских подростков, выявлены две важные тенденции в распространенности табакокурения: преимущественный прирост числа курящих девушек (сглаживаются различия в распространенности курения среди подростков разного пола) и снижение возраста начала курения [23, 24].

Данные исследований, проведенных в различных городах и регионах России, варьируют. В Московской области на 2000 г. курили 36% мальчиков и 27,1% девочек [10]; в Самарской области — 37 и 12% [25], в Якутске — 34 и 40%, в Туле — 40 и 32%, соответственно, в Воронеже — более 50% подростков.

В России чрезвычайную важность приобретает проблема изучения ситуации и борьбы с подростковым курением, поскольку Россия занимает лидирующее место по темпам его роста [26].

Отечественные и зарубежные исследования предоставляют достаточно много фактов по распространенности курения табака как среди взрослого населения, так и среди детей, однако для объективной оценки нужны собственные дополнительные исследования, которые отражали бы динамику процесса, а добиться этого можно только в ходе непрерывного мониторинга распространенности табакокурения среди детей и подростков.

### Факторы, влияющие на употребление табачных изделий

В ряде работ о роли семьи в развитии нарушений поведения у подростков отмечаются факторы, способствующие употреблению сигарет [27]. Установлено, что на формирование пристрастия к курению большое влияние оказывает семья: курение родителей увеличивает риск развития вредной привычки у детей в 1,5 раза, а курение братьев и сестер — в 2,5 раза [20, 28–31].

Причинами начала курения подростков указываются любопытство, влияние средств массовой информации, реклама, пример друзей, боязнь показаться несовременным или отстать от сверстников. Эксперты ВОЗ сделали следующие выводы о причинах злоупотребления табачными изделиями и степени его распространенности:

- курение наиболее часто наблюдается среди подростков, члены семей которых, друзья и сверстники курят;
- чаще курят подростки, не имеющие определенных жизненных целей и хуже успевающих;
- курение считается определенным символом мужества и независимости, вызовом устоявшимся нормам поведения;
- риск для здоровья от курения рассматривается как отдаленная потенциальная опасность [12, 28].

Таблица. Распространенность употребления табака среди детей и подростков

Государство	Распространенность, %		
	Мальчики	Девочки	Все подростки
США (2002)	20,7	16,2	18,4
Франция	28,0	20,0	24,0
Израиль	24,0	13,0	19,0
Испания	25,2	35,8	–
Украина (2005)	29,8	22,2	26,0
РФ (2004)	30,1	24,4	27,3

## Курение и здоровье

Воздействие табака на растущий организм является серьезной проблемой педиатрии [32].

Установлена достоверная корреляционная связь курения с наличием у детей одышки, кашля, выделения мокроты; такие дети чаще пропускают школьные занятия ввиду плохого самочувствия. Даже однократное выкуривание сигареты вызывает у подростков функциональные изменения в легких, в частности снижает способность легких и грудной клетки к расширению [32, 33].

НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НДЗЦ РАМН получены данные, свидетельствующие об определенном влиянии поведенческих факторов риска на формирование отклонений в состоянии здоровья в старшем подростковом возрасте. Так, на основании углубленного изучения состояния здоровья юношей и девушек в возрасте 15–18 лет (1160 чел) отмечается достоверная корреляционная связь курения и наличия заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также функциональных расстройств организма [26].

По данным зарубежных исследователей установлено, что курящие подростки имеют более высокие показатели артериального давления (АД), что в дальнейшем ведет к развитию артериальной гипертензии [34].

Учеными Германии выявлена связь курения и развития артериальной гипертензии у детей и подростков. Пассивное курение родителей является фактором риска более высоких показателей АД и других нарушений сердечно-сосудистой системы у детей [35].

По данным исследования F. Muller-Riemenschneider отмечено, что помимо ожирения, нарушения питания, гиподинамии у подростков преобладающим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний является курение [36].

## Влияние пассивного курения

Курение наносит вред не только тому, кто курит, но и тому, кто находится рядом. Пассивное курение ведет к гиперреактивности бронхов ребенка, что служит предпосылкой для развития заболеваний, протекающих с синдромом обструкции бронхов (обструктивный бронхит, бронхиальная астма, бронхиолит). Установлено, что дети, подвергающиеся воздействию табачного дыма, чаще и тяжелее болеют респираторными заболеваниями, имеют более высокий риск развития среднего отита [37]. Установлена тесная связь между загрязнением воздуха табачным дымом от курящих родителей и развитием у детей хронического кашля [38, 39].

Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что активное курение матери во время беременности увеличивает риск развития синдрома внезапной смерти младенца (СВСМ), а влияние пассивного курения после рождения увеличивает риск развития заболеваний нижних дыхательных путей, особенно в раннем возрасте [40]. Исследование американского ученого J. Jaakkola, проведенное в 9 городах РФ, показало, что у детей, которые были подвержены влиянию пассивного курения матери во время беременности и после родов, достоверно чаще развивались такие заболевания, как бронхиальная астма, пищевая аллергия, хронический бронхит и инфекция верхних дыхательных путей [41].

В результате обследования 23044 детей в возрасте 6–15 лет японскими учеными было отмечено, что распространенность бронхиальной астмы выше среди детей, которые подвергаются пассивному курению [42]; такие же выводы сделаны и тайваньскими учеными [43]. В России 39,6% детей подвергаются пассивному курению. По данным М.Б. Котова, установлена высокая рас-

пространенность курения в семьях московских школьников — 46% отцов и 20% матерей [44]. Исследования, проводимые в нашей стране, подтверждают данные зарубежных ученых.

Таким образом, можно констатировать наличие доказанной и статистически обоснованной связи между пассивным курением и развитием таких заболеваний, как бронхиальная астма, бронхиолит, пищевая аллергия, СВСМ, средний отит. Дети, на которых воздействует окружающий табачный дым, чаще обращаются к врачу, чаще госпитализируются и на их лечение тратится гораздо больше государственных денежных средств.

## Поиск маркеров предболезни

Большое число работ посвящено изучению влияния табачного дыма на состояние здоровья детей и подростков. Обобщая опыт исследований, проведенных различными учеными, можно сделать вывод об отсутствии методов для изучения степени влияния табака на функциональное состояние организма в состоянии предболезни, когда еще нет явных клинических проявлений. Учитывая этические моменты, преимущество имеют неинвазивные методы исследования [45].

Курение приводит к накоплению множества токсичных веществ в организме [33]. По данным исследования, проведенного среди взрослых курильщиков, за единицу общего потребления табака принимают уровень монооксида углерода (СО) [46].

Его содержание несложно определить в выдыхаемом взрослым человеком воздухе. Однако вопрос изучения маркеров потребления табака в детской популяции недостаточно изучен.

Авторами опробован газоанализатор MicroCO, предназначенный для измерения концентрации СО в выдыхаемом воздухе. Полученные результаты представляют в ppm (число частиц на миллион) и процентном отношении СОHb (содержание СОHb в крови). При вдыхании фиксированной концентрации СО уровень СОHb в крови повышается в течение первых двух часов. Уровень угарного газа возрастает при курении, что и демонстрируют показатели MicroCO. Прибор также может использоваться для мониторинга содержания СО в альвеолярном воздухе [47].

Период полужизни СО составляет около 4 ч, но зависит от физической активности. Поэтому величина СО в утренние часы ниже, чем в середине дня. В первые 1–2 дня после выкуривания последней сигареты уровень СО возвращается к норме. Токсическое действие монооксида углерода основано на том, что он связывается с гемоглобином крови прочнее и в 200–300 раз быстрее, чем кислород (при этом образуется карбоксигемоглобин), блокируя таким образом процессы транспортировки кислорода и клеточного дыхания [48].

Фармакологическому воздействию табачного дыма предшествует абсорбция никотина. Частично всасывание происходит в полости рта; более 90% вдыхаемого никотина, а также от 82 до 90% других составных частей табачного дыма абсорбируется легкими. Большая часть абсорбированного никотина быстро распадается в организме, частично выводится почками. Основным органом, обеспечивающим дезинтоксикацию, является печень, где происходит превращение никотина в менее активный котинин.

К. Wilson провел обследование 5002 подростков и установил, что у 73% детей, которые подвергаются воздействию пассивного курения, отмечено увеличение котинина мочи на 45% [49].

## Заключение

Таким образом, в настоящее время наблюдается тенденция к росту распространенности употребления табака в современной популяции подростков и снижению при этом возраста курильщика. Это является неблагоприятным прогнозом для здоровья подрастающего поколения и фактором риска развития у детей хронической патологии. За последнее десятилетие произошло не только количественное увеличение распространенности табакокурения среди подростков, но и качественное изменение — увеличение доли подростков со сформировавшейся зависимостью к курению. Очевидно, что профилактические программы формирования устойчивых стереотипов здорового образа жизни должны начинаться в более ранних возрастных группах. Решение неотложной задачи по снижению распространенности вредных привычек среди подростков требует межведомственного взаимодействия, объединения усилий не только врачей, педагогов, родителей, социальных работников, но и всего общества. Существующие исследования подтверждают значительное влияние табака на здоровье подрастающего

поколения. Табакокурение вносит вклад в рост заболеваемости и смертности от неинфекционных болезней (хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания), которые развиваются значительно раньше, если употребление табака приходится на подростковый возраст. Для того, чтобы приостановить рост распространения табакокурения, необходимы правильно сформированные профилактические программы, направленные именно на школьный возраст. Для изучения влияния табакокурения на дыхательную и сердечно-сосудистую системы организма до развития заболеваний или хронической патологии легких нужны информативные и желательные неинвазивные методы исследования, а также необходимо изучение таких маркеров, как монооксид углерода и метаболит никотина — котинин.

Программы, направленные на изучение влияния табакокурения на здоровье детей и подростков в состоянии предболезни, а также профилактические мероприятия, помогут снизить уровень заболеваемости среди детей и, следовательно, улучшить их качество жизни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данные с официального сайта ВОЗ. URL: <http://www.who.int/features/factfiles/tobacco/en/index.html>
2. Mons U. Tobacco-attributable mortality in Germany and in the German Federal States — calculations with data from a microcensus and mortality statistics // *Gesundheitswesen*. — 2011; 73 (4): 238–246.
3. Профилактика табакокурения среди детей и подростков: Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 144 с.
4. Баранов А. А., Кучма В. Р. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решения. — М.: Литтерра, 2007. — 216 с.
5. Заридзе Д. Г., Карпов Р. С., Киселева С. М. и др. Курение — основная причина высокой смертности россиян // *Вестник РАМН*. — 2002; 9: 40–45.
6. Ezzati M., Lopez A. D. Regional, disease specific patterns of smoking — attributable mortality in 2000 // *Tobacco Control*. — 2004; 4 (13): 388–395.
7. Левшин В. Ф., Горячева А. Н. Исследование распространенности табачного дыма в общественных помещениях // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. — 2009; 1: 29–31.
8. Ермакова М. К., Ермаков Г. И., Капустина Н. Р. и др. Распространенность курения табака среди подростков и взрослого населения Удмуртской Республики // *Пульмонология*. — 2010; 2: 46–48.
9. Нестерова Ю. И., Акинина М. В., Основа А. А. Особенности распространения табакокурения среди школьников и студентов // *Здравоохранение РФ*. — 2006; 2: 39–40.
10. Скворцова Е. С., Зубкова Н. З. Распространенность курения среди подростков московской области // *Проблемы социальной гигиены здравоохранения*. — 2005; 1.
11. Helakorpi S. A., Martelin T. P., Torppa J. O. et al. Did the tobacco control act amendment in 1995 affect daily smoking in Finland? Effects of a restrictive workplace smoking policy // *Journal Public Health*. — 2007; 30 (4): 407–414.
12. Lantz P. M. Smoking on the rise among young adults: implications for research and policy // *Tobacco Control*. — 2003; 12 (1): 60–70.
13. Simantov E., Schoen C., Klein J. D. Health-compromising behaviors: why do adolescents smoke or drink: identifying underlying risk and protective factors // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2000; 154 (10): 1025–1033.
14. Warren C. W., Jones N. R., Peruga A. et al. Global youth tobacco surveillance, 2000–2007. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) *MMWR // Surveill Summ*. — 2008; 25 (1): 1–28.
15. DiNapoli P. P. Early initiation of tobacco use in adolescent girls: key sociostructural influences // *Appl. Nurs. Res.* — 2009; 22 (2): 126–132.
16. Hong T., Rice J., Johnson C. Social environmental and individual factors associated with smoking among a panel of adolescent girls // *Women Health*. — 2011; 51 (3): 187–203.
17. Villalbi J. R., Suelves J. M., Garcia-Continente X. Changes in smoking prevalence among adolescents in Spain // *Aten Primaria*. — 2011; 18 (2): 1–7.
18. Mendoza R., Lopez Perez P. Tobacco consumption in pre-adolescent and adolescent school children in Spain: gender differences // *Adicciones*. — 2007; 19 (4): 341–355.
19. Oh D. L., Heck J. E., Dresler C. Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey // *BMC Public Health*. — 2010; 17: 10–74.
20. Yang G., Ma J., Chen A. P. et al. Smoking among adolescents in China: 1998 survey findings // *Int. J. Epidemiol.* — 2004; 33 (5): 1103–1110.
21. Peretti-Watel P., Constance J., Seror V. et al. Cigarettes and social differentiation in France: is tobacco use increasingly concentrated among the poor? // *Addiction*. — 2009; 104 (10): 1718–1728.
22. Dautzenberg B., Birkui P., Rubal J. et al. Decrease in smoking by Parisians students after the launch and implementation of a national cancer prevention plan // *Sante Publique*. — 2005; 17 (4): 519–530.
23. Косарев В. В., Бабанов С. А. Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости // *Пульмонология*. — 2006; 3.
24. Александров А. А. Эпидемиология и профилактика курения среди детей и подростков. — М., 1999.
25. Мокина Н. А., Зейлерт В. Ю. и др. Распространенность и характерные особенности табакокурения у подростков г. Чапаевска Самарской области // *Пульмонология*. — 2007; 6.
26. Амлаев К. Р., Францева В. О., Трегубова Т. Н. и др. Профилактика табакокурения у подростков: некоторые итоги // *Профилактика заболеваний и укрепления здоровья*. — 2006; 1.

Новинка

## 5 ЗВЕЗД ЗАЩИТЫ КОЖИ МАЛЫША



НАШ САМЫЙ  
СУХОЙ и ТОНКИЙ

Теперь на 20% тоньше!

27. Жижин К. С., Квасов А. Р., Степаненко А. Ф. и др. Семья в контексте коррекции экологически зависимых изменений здоровья подростка // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. — Оренбург, 2003.
28. Баранов А. А., Кучма В. Р., Звездина И. В. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решения. — М., 2007. — 216 с.
29. Lau M., Chen X., Ren Y. Increased risk of cigarette smoking among immigrant children and girls in hong kong: an emerging public health issue // J. Community Health. — 2011; 15.
30. Chmiel-Polec Z., Cybulska I. Smoking and other risk factors of cardiovascular diseases, connected with arteriosclerosis among youth // Przegl. Lek. — 2008; 65 (10): 437–445.
31. Prokhorov A. V., Winickoff J. P., Ahluwalia J. S. et al. Tobacco consortium, american academy of pediatrics center for health research. Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians // Pediatrics. — 2006; 118 (3).
32. Wesseling G., Emiel F. M., Yanbaeva D. G. et al. Systemic effects of smoking // Chest. — 2007; 5.
33. Yanbaeva D. G., Dentener M. A. Systemic effects of smoking. American college of physicians // Chest. — 2007; 5.
34. Underner M., Peiffer G. Light and intermittent tobacco smokers // Rev. Mal. Respir. — 2010; 27 (10): 1150–1163.
35. Simonetti G. D., Schwertz R., Klett M. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking // Circulation. — 2011; 25 (3): 292–298.
36. Muller-Riemenschneider F., Nocon M., Willich S. N. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in German adolescents // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2010; 17 (2): 204–210.
37. Okoli C. T., Kelly T., Hahn E. J. Secondhand smoke and nicotine exposure: a brief review // Addict. Behav. — 2007; 32 (10): 1977–1988.
38. Даниленко Г. М., Клыгина И. А. Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи. — М., 2006. — С. 45–46.
39. Застенская И. А., Лазарчик Ж. Г., Фарино Н. Ф. Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи. — М., 2006. — С. 54–55.
40. Britton J. Passive smoking damages children's health // Practitioner. — 2010; 254 (5): 27–30.
41. Jaakkola J. J., Kosheleva A. A., Katsnelson B. A. et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children // Respir. Res. — 2006; 28 (7): 48.
42. Tanaka K., Miyake Y., Arakawa M. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children // Ann Epidemiol. — 2007; 17 (12): 1004–1010.
43. Tsai C. H., Huang J. H., Hwang B. F. et al. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan // Respir. Res. — 2010; 29: 11.
44. Котова М. Б., Ильченко И. Н., Введенский Г. Г. Распространенность активного и пассивного курения в семьях московских школьников 1–3 классов // Профилактическая медицина. — 2009; 5: 23–28.
45. Florescu A., Ferrence R., Einarson T. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology // Ther. Drug. Monit. — 2009; 31 (1): 14–30.
46. Тоннесен И., Карроззи Л., Фагерстром К. О. Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения // Пульмонология. — 2009; 6: 9–36.
47. Аристова А. И., Демко И. В., Кононова Л. И. и др. Оказание медицинской помощи в отказе от курения табака. — Красноярск, 2011. — С. 34.
48. Ахметов Н. С. Общая и неорганическая химия: учебное пособие. — М.: Высшая школа, 2003.
49. Wilson K. M., Klein J. D., Blumkin A. K. et al. Tobacco-smoke exposure in children who live in multiunit housing // Pediatrics. — 2011; 127 (1): 85–92.

Я.Я. Яковлев<sup>1</sup>, Ф.К. Манеров<sup>1</sup>, В.И. Фурцев<sup>2</sup>, Л.Ф. Казначеева<sup>3</sup>, Е.А. Суловикина<sup>3</sup>, Ю.Ф. Лобанов<sup>4</sup>, Д.В. Печкуров<sup>5</sup>, Н.А. Барабаш<sup>6</sup>, Е.Ф. Лукушкина<sup>7</sup>, А.Г. Лебедев<sup>8</sup>, С.Н. Шишацкая<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>4</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

<sup>5</sup> Самарский государственный медицинский университет

<sup>6</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>7</sup> Нижегородская государственная медицинская академия

<sup>8</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

<sup>9</sup> Владивостокский государственный медицинский университет

## Грудное вскармливание: результаты ретроспективного многоцентрового исследования уровня знаний будущих врачей

### Контактная информация:

Яковлев Яков Яковлевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии Новокузнецкого ГИУВ

Адрес: 654005, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5, тел.: (3843) 45-48-73, e-mail: yuko3@yandex.ru

Статья поступила: 06.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

«Золотым стандартом» в питании детей первого года жизни является грудное вскармливание. Базовые знания врачей в данном вопросе закладываются при изучении ряда дисциплин в медицинском вузе. **Цель исследования:** оценить уровень знаний и умений будущих врачей по поддержке грудного вскармливания. **Методы:** в ретроспективном поперечном исследовании проведено анкетирование студентов пятого и шестого курсов, интернов и ординаторов. **Результаты:** в 2010–2011 гг. опрошены 1088 респондентов из восьми медицинских вузов и Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей. Из них 64,9% обучались на педиатрическом и 35,1% — на лечебном факультетах. Доля правильных ответов на теоретические вопросы среди респондентов составила более 85%. При этом большинство студентов затрудняются применить эти знания для решения практических ситуаций. Существенных различий между знаниями студентов педиатрического и лечебного факультетов по большинству вопросов не найдено. **Заключение:** «оторванность» теоретических знаний от возможности их применения не позволяет на практике реально решать проблемы с лактацией у матерей. Следовательно, в учебном процессе на старших курсах медицинских вузов, в интернатуре и ординатуре необходимо уделять больше внимания практическому применению полученных знаний по питанию младенцев.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, обучение студентов.

Y.Y. Yakovlev<sup>1</sup>, F.K. Manerov<sup>1</sup>, V.I. Furtsev<sup>2</sup>, L.F. Kaznacheeva<sup>3</sup>, E.A. Surovikina<sup>3</sup>, Y.F. Lobanov<sup>4</sup>, D.V. Pechkurov<sup>5</sup>, N.A. Barabash<sup>6</sup>, E.F. Lukushkina<sup>7</sup>, A.G. Lebedev<sup>8</sup>, S.N. Shishackaya<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University after prof. Voyno-Yasenecky

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>4</sup> Altay State Medical University, Barnaul

<sup>5</sup> Samara State Medical University

<sup>6</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>7</sup> Nizhny Novgorod State Medical University

<sup>8</sup> Far East State Medical Academy, Khabarovsk

<sup>9</sup> Vladivostok State Medical University

## Breast feeding: results of a retrospective multicenter survey of a level of future doctor's education

Breast feeding is «the golden standard» of children's nutrition on their first year of life. Basic knowledge in this field is given to future medical professionals throughout their years of study in a medical school. **Study objective:** to assess whether knowledge and skills that future doctors possess in the field of maintaining of breast feeding is adequate to modern requirements. **Methods:** as a part of retrospective cross-section study a questionnaire was given to medical students of two final years as well as to interns and residents. **Results:** in 2010–2011 the total of 1088 medical students from 8 medical schools and Novokuznetsk Institute of Advanced Medical Studies was questioned. 64.9% from the total were from pediatric faculty and 35.1% on a general medical faculty. The proportion of correct answers to theoretic questions was more than 85%. However the majority of students experience difficulties with implying this knowledge to solve practical cases. No major differences in replies given by pediatric and medical students were found. **Conclusion:** The «alienation» of theoretic knowledge that students possess from its practical implication doesn't help to solve problems with maternal lactation. Therefore it's necessary to pay more attention to practical implication of theoretical knowledge given to medical students, especially upon infantile nutrition.

**Key words:** breast feeding, student education.

Преимущества грудного молока для ребенка первого-второго года жизни не оспариваются. Во всех рекомендациях российских и зарубежных авторов по питанию младенцев указывается важность поддержки и продвижения грудного вскармливания со стороны медицинских работников. По нашим данным [1], которые согласуются с мнением других авторов [2–5], беременные и кормящие женщины считают медицинских работников основным источником информации по грудному вскармливанию. В России особая роль отводится акушерам-гинекологам и педиатрам, которые обязаны информировать женщин по данному вопросу во время беременности, в первые дни после родов и всего периода лактации.

Базовые знания врачей по питанию младенцев закладываются при изучении анатомии, физиологии, пропедевтики, педиатрии, акушерства, гинекологии и т.д. Соответственно, априори подразумевается наличие достаточных знаний у врачей в вопросах поддержки грудного вскармливания по окончании вуза, однако данные статистики РФ не подтверждают подобный факт. Так, в период с 1995 по 2009 гг. число детей, лишенных грудного молока уже в первом полугодии, оставалось на уровне 0,8–1 млн ежегодно, что составляло 55–60% всех детей в возрасте 1 года в каждом отчетном году [6]. При этом работ, оценивающих уровень знаний вопросов грудного вскармливания среди будущих врачей, крайне мало. Поэтому актуальным является проведение такого исследования среди выпускников медицинских вузов, интернов и клинических ординаторов.

Цель нашего исследования — оценка уровня знаний и умений будущих врачей по поддержке грудного вскармливания.

## МЕТОДЫ

Нами разработана анкета, основанная на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Американской педиатрической ассоциации (AAP), Центра контроля болезней и профилактики (CDC), Европейского научного общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN), Международной ассоциации консультантов по лактации (ILCA), Американской академии семейной медицины (AAFP), Академии медицины грудного вскармливания (ABM) и Союза педиатров России.

Анкета отвечала стандартным требованиям к данному методу исследования: время заполнения в пределах 15–30 мин; наличие понятных большинству респондентов вопросов по данной тематике, составленных с учетом заинтересованности отвечающих. Были включены открытые, закрытые, прямые, косвенные и личные вопросы. В заголовке анкеты приводились рекомендации по заполнению, особенностям ответов, информация о конфиденциальности. Основная часть анкеты включала вопросы об общеизвестных и общепринятых позициях по грудному вскармливанию, не требующих каких-либо специальных знаний; теоретические и практические вопросы на знания правил прикорма, рекомендаций по поддержке лактации и оценки ее адекватности.

## Дизайн исследования

Работа представляет собой ретроспективное поперечное исследование. Опрос проводился в восьми медицинских вузах России (Красноярск, Новосибирск, Барнаул, Самара, Томск, Нижний Новгород, Владивосток, Хабаровск) и Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей (НГИУВ). Заполнение анкеты расценивалось как согласие на участие в исследовании. Критериями включения являлись: учеба на 5–6-м курсах, в интернатуре или ординатуре на лечебном или педиатрическом факультетах в указанных учреждениях. Из исследования исключали анкеты, заполненные повторно и технически не поддающиеся обработке. При повторе сочетания индексированных данных или совпадении почерков из исследования исключались те анкеты, которые были заполнены позже по дате (повторные). Если дата заполнения не была отмечена, то из исследования исключались оба варианта. Опрошенные были разделены на две группы: студенты лечебного факультета и студенты педиатрического факультета.

## Статистический анализ

После отбора анкет, подлежащих анализу, полученные данные были внесены в разработанную нами базу данных MS Access 2010. Статистическая обработка проводилась программой STATISTICA 7.0, индексация данных — по указанным студентами инициалам, дате рождения, городу обучения, факультету и курсу. По всем показателям проводилось сравнение ответов студентов педиатрического и лечебного факультетов. В случае отсутствия статистически значимых различий между факультетами или доле правильных ответов более 80% приводился общий результат по всем опрошенным. Уровень доверия к источникам информации рассчитывался как процент совпадения положительных ответов на вопросы об источнике информации и источнике, к которому следует прислушиваться. Распределение всех количественных данных в исследовании отличалось от нормального, что проверялось критерием Шапиро–Уилкса. Для описания этих данных использовались число объектов исследования ( $n$ ), медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах (Lower Quartile ( $LQ$ ) = 25-й и Upper Quartile ( $UQ$ ) = 75-й процентиля). Данные приведены в виде  $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ ). Качественные дихотомические данные описывались показателями абсолютной или относительной частоты признака. Сравнение количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Качественные признаки в двух независимых группах сравнивались с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона для таблиц  $2 \times 2$ . Если абсолютные частоты в клетках таблиц были меньше 10, использовалась поправка Йейтса на непрерывность. При ожидаемых значениях частот  $\geq 5$  использовался двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки ассоциации качественных и корреляции качественных и количественных признаков использовался непараметрический анализ Спирмена с указанием значения степени корреляции ( $r_s$ ). Степень корреляционной связи оценивалась как

слабая при значениях  $r_s \leq 0,25$ , умеренная — при  $0,25 < r_s < 0,75$  и сильная — при  $r_s \geq 0,75$ . Рассчитывался уровень статистической значимости  $\alpha$  для всех процедур статистического анализа, критическим был принят уровень 0,05. Значение вероятности справедливости нулевой гипотезы  $P$  было не менее 95%. Критический уровень  $\chi^2$  для таблиц  $2 \times 2$  составлял 3,841.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2010–2011 гг. был проведен опрос 1088 студентов 5-го (53,8%) и 6-го (34,7%) курсов, интернов (8,5%), клинических ординаторов (3,0%) восьми медицинских вузов и НГИУВ. Среди опрошенных 64,9% обучались на педиатрическом и 35,1% — на лечебном факультетах. Медиана возраста составила 22,8 (22,0; 23,9) года. Большинство студентов было женского пола — 80,1%. Планировали после окончания вуза работать педиатрами 25,7%, акушерами-гинекологами — 7,6% и по другим специальностям — 66,6%. Собственные дети были у 10,7% студентов, среди которых длительность кормлением грудью составила 10,0 (4,0; 12,0) мес.

99,7% студентов считают, что необходима дородовая подготовка женщин к грудному вскармливанию. Основную роль в подготовке беременных к предстоящему кормлению ребенка студенты отводят медицинским работникам — 95,2%. Значительно меньше опрошенных отметили целесообразность специализированных курсов (5,8%) и консультаций специалистов по грудному вскармливанию (3,8%). Другие источники обучения по грудному вскармливанию были отмечены менее чем в 1,0%: родственники (8 ответов), опытные женщины (4), психологи (2), самостоятельное обучение (9), средства массовой информации (7) и Интернет (1). Кормящая мать, по мнению студентов, должна получать информацию по кормлению ребенка от медицинских работников (78,1%), из литературы (45,0%), СМИ (8,6%), Интернета (4,7%), от консультантов по грудному вскармливанию (2,9%) и родственников (0,1%). При этом студенты считают, что наибольшим доверием должны пользоваться медицинские работники — 76,1%. Для всех остальных источников информации уровень доверия составил менее 1,0%.

Большинство студентов знают, что после рождения ребенок должен находиться с матерью (90,5%) и первое прикладывание к груди должно быть сразу после родов (92,7%). Абсолютное большинство студентов знают, что такое молозиво (99,8%), что оно после родов вырабатывается в течение первых 3–5 дней (98,5%) и полезно для ребенка (96,3%). По мнению 95,9% студентов, грудное вскармливание положительно влияет на здоровье и качество жизни во взрослом состоянии. Вместе с тем знают, что пролактин способствует выработке грудного молока и окситоцин стимулирует его выделение, 78,5 и 41,9% студентов, соответственно. При этом степень ассоциации правильных ответов на указанные вопросы достигала  $r_s = 0,54$  ( $p < 0,001$ ).

Каждый четвертый студент (27,4%) считает, что ребенку на грудном вскармливании необходимо регулярное «допаивание» водой до 6 мес. Только 64,6% студентов педиатрического и 41,2% — лечебного факультетов

( $p < 0,001$ ) отметили грудное молоко как оптимальное питание для ребенка до введения прикорма. При этом указали смесь как оптимальное питание в этот же период 34,1 и 49,4% ( $p < 0,001$ ), соответственно. Для детей на искусственном вскармливании оптимальным питанием считают смесь большинство студентов (94,0%). Знают об отрицательном влиянии соски на эффективность сосания в большей степени студенты педиатрического, чем лечебного факультета (70,0 и 50,7%, соответственно;  $p < 0,001$ ). При этом 90,5% ответивших знают, что правильное прикладывание влияет на лактацию. Кормление по требованию студенты считают оптимальным как в первые 2–3 мес (83,3%), так и в целом в период лактации (84,9%). Степень ассоциации ответов на эти два вопроса составила  $r_s = 0,56$  ( $p < 0,001$ ). Большинство студентов понимают, что трещины сосков не являются обязательными при начале кормления ребенка грудью (93,4%), но только 53,7% студентов педиатрического и 61,8% — лечебного факультетов ( $p = 0,006$ ) знают, что основная причина трещин — неправильное прикладывание ребенка к груди. Знание этого вопроса практически не ассоциировалось со знанием предыдущего ( $r_s = -0,07$ ;  $p = 0,041$ ). Студенты педиатрического факультета чаще студентов лечебного назвали еще 29 причин, которые не имеют отношения к возникновению трещин сосков у матерей (59,8 и 50,2%, соответственно;  $p = 0,006$ ).

Большинство студентов предлагают рекомендовать готовить грудные железы женщинам во время беременности (90,2%) и регулярно сцеживаться после родов (86,6%) для успешной лактации. Знание последнего вопроса не ассоциировалось со знанием о положительном влиянии свободного вскармливания на лактацию ( $r_s = -0,09$ ;  $p = 0,003$ ). Предлагают использовать для стимуляции лактации орехи 43,8% опрошенных. С этой же целью студенты лечебного факультета чаще, чем педиатрического, считают необходимым использовать другие заведомо аллергенные продукты: мед (23,6 и 13,6%, соответственно;  $p < 0,001$ ), шоколад (21,2 и 8,8%;  $p < 0,001$ ), сгущенное молоко (36,4 и 26,6%;  $p = 0,001$ ). В целом 83,4% студентов предложили 56 различных методов (БАДы, витамины, массаж молочной железы, травы, разновидности чая и т.п.) стимуляции лактации, которые не имеют отношения к физиологии образования и выделения грудного молока. Хотя бы одну действительно верную рекомендацию (кожный контакт матери и ребенка, кормление по требованию, ночные кормления, исключение соски, правильное прикладывание и т.п.) для успешной лактации назвали только 41,3% студентов.

Значительные затруднения вызвал вопрос о действиях, которые необходимо предпринять, если мать жалуется, что у нее «мало молока». Только 1,7% студентов предложили оценить, действительно ли это так, то есть объективизировать данную жалобу. Для этого 3,9% опрошенных рекомендовали оценить прибавку массы тела, хотя знали этот критерий как объективный показатель адекватности питания младенца 84,2% студентов. Ни один из студентов не рекомендовал в случае возникновения у матери подозрения на нехватку молока оценить частоту мочеиспусканий, что свидетельствует о низком уровне знаний этого

критерия в качестве второго объективного признака недостаточности питания младенца — у 12,5% студентов педиатрического и 7,1% — лечебного факультета ( $p = 0,009$ ). С другой стороны, 73,6% опрошенных знают, что норма мочеиспусканий у младенцев — не менее 6–8 раз в сут. Никаких ассоциативных связей между знаниями объективных оценок достаточности питания ребенка (норма частоты мочеиспусканий, оценка адекватности питания по частоте мочеиспусканий и прибавки массы) и объективных критериев оценки достаточности лактации (прибавка массы тела и частота мочеиспусканий) не найдено, хотя они совпадают. Дополнительно 94,4% студентов назвали еще 61 рекомендацию при подозрении матери на нехватку молока, которые на практике не несут никакой полезной информации. Студенты педиатрического факультета чаще студентов лечебного называли 48 недостоверных признаков дефицита питания ребенка (66,2 и 56,1%, соответственно;  $p = 0,002$ ). Оценка адекватности питания детей первого полугодия жизни по минимальной прибавке массы тела фактически не различалась между факультетами, за исключением первого и третьего месяцев (табл. 1). Несмотря на то, что студенты лечебного факультета чаще студентов педиатрического предлагали вводить

сок в возрасте двух месяцев (36,2 и 25,3%, соответственно;  $p < 0,001$ ), они назвали более поздние сроки начала введения основных продуктов прикорма (табл. 2). Подобные результаты были получены и при оценке минимального возраста начала введения дополнительной пищи, которые составили, соответственно, 5,0 (4,0; 6,0) и 4,0 (3,0; 4,0) мес ( $p < 0,001$ ). Корреляционные связи между этими вопросами отсутствовали, либо были незначительными. Студенты педиатрического факультета чаще студентов лечебного считают необходимым в рационе ребенка первого года жизни использовать кефир — 43,3 и 33,5%, соответственно ( $p = 0,003$ ). Каждый четвертый студент (25,7%) считал, что исключительно грудным молоком ребенка можно кормить до 12 мес. Причем различий в информированности между студентами педиатрического и лечебного факультетов не было ( $p = 0,107$ ). Предлагают кормить ребенка исключительно грудью до 4–6 мес 65,5% студентов, и также различий между факультетами не было ( $p = 0,083$ ). Степень корреляции возраста введения первого прикорма и возможной длительности исключительно грудного вскармливания была крайне низкой —  $r_s = 0,12$  ( $p < 0,001$ ). Более 94% студентов считают, что кормить грудью необходимо больше 1 года (табл. 3).

**Таблица 1.** Оценка знаний студентов о необходимой минимальной прибавке массы тела ребенка в первом полугодии

Возрастной период, мес	Педиатрический факультет				Лечебный факультет				p
	n	Me	LQ	UQ	n	Me	LQ	UQ	
0–1	584	600,0	600,0	700,0	161	600,0	600,0	800,0	0,018
1–2	583	800,0	700,0	800,0	161	800,0	600,0	800,0	0,064
2–3	576	800,0	700,0	800,0	159	750,0	600,0	800,0	0,004
3–4	574	750,0	600,0	750,0	153	700,0	600,0	800,0	0,497
4–5	570	700,0	600,0	700,0	148	650,0	500,0	700,0	0,320
5–6	563	650,0	600,0	650,0	147	600,0	500,0	700,0	0,842

**Таблица 2.** Оценка знаний студентов правил введения дополнительных пищевых продуктов

Прикорм	Педиатрический факультет				Лечебный факультет				p
	n	Me	LQ	UQ	n	Me	LQ	UQ	
Соки	618	4,0	3,0	4,0	225	5,0	4,0	6,0	<0,001
Фрукты	584	5,0	4,0	6,0	209	6,0	5,0	7,0	<0,001
Каша	601	5,0	4,0	6,0	224	6,0	5,0	6,0	0,010
Овощи	598	5,0	4,0	6,0	207	6,0	5,0	6,0	0,003
Мясо	608	7,0	6,0	8,0	212	7,0	7,0	8,0	0,002
Желток	587	7,0	6,0	8,0	198	7,0	6,0	8,0	0,817
Творог	591	7,0	6,0	8,0	208	7,0	6,0	8,0	0,525
Кефир	548	8,0	7,0	9,0	186	8,0	7,0	9,0	0,033
Коровье молоко	303	12,0	12,0	12,0	120	12,0	12,0	12,0	0,582
Козье молоко	270	12,0	12,0	12,0	108	12,0	12,0	12,0	0,983

**Таблица 3.** Представления о длительности грудного вскармливания у студентов педиатрического и лечебного факультетов

Длительность	Педиатрический факультет		Лечебный факультет		p
	n	%	n	%	
Меньше 1 года	20	3,1	19	6,0	0,033
Минимум 1 год	357	55,4	144	45,6	0,004
Минимум 1,5 года	103	16,0	45	14,2	0,468
Минимум 2 года	164	25,5	108	34,2	0,005

## ОБСУЖДЕНИЕ

Педиатры и акушеры сталкиваются с необходимостью поддержки грудного вскармливания с первых дней работы в практическом здравоохранении. В российской литературе нет исследований, оценивающих уровень знаний выпускников медицинских вузов в этих вопросах в соответствии с современными рекомендациями. В зарубежной литературе также скудно отражена эта тематика. Похожие исследования, но значительно в меньших объемах, за последние 10 лет были проведены в Пакистане, Ираке, Малайзии [7–10]. В настоящее время существуют достаточно четкие рекомендации ВОЗ, AAP, ESPGHAN, ILCA и других организаций, занимающихся вопросами грудного вскармливания, в которых подготовка, поддержка женщины при возникновении проблем и решение большинства вопросов сводится к соблюдению определенных эффективных принципов сохранения лактации. В нашем исследовании интерес представляла оценка теоретических знаний студентов и умение применить их в наиболее распространенных ситуациях. Поскольку ряд рекомендаций в настоящее время значительно отличается от таковых предыдущих лет, оценка знаний с современных позиций позволяет понять, насколько актуализированной информацией пользуются студенты.

Среди источников информации по грудному вскармливанию студенты в нашем исследовании назвали литературу (45,0%). При этом основную роль (78–99%) в дородовой подготовке беременных и послеродовой поддержке кормящих женщин, по их мнению, должны играть медицинские работники. По данным зарубежных авторов, также медицинские работники играют значимую роль в информировании женщин по вопросам грудного вскармливания — 45–95% ответов [7, 10]. Однако в Малазийском исследовании средства массовой информации (74%) и специализированные курсы (80%) студенты считают не менее значимыми [10], что кардинально отличается от позиции российских студентов — эти источники отметили единичные респонденты. ВОЗ в последнем пункте «10 принципов успешного грудного вскармливания» инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку» рекомендует создавать и продвигать материнские группы поддержки грудного вскармливания [11]. В нашем исследовании будущие врачи предполагают в России исключительно медицинское обслуживание беременных и кормящих женщин, хотя в подавляющем большинстве случаев поддержка грудного вскармливания не является медицинской проблемой. Передача материнского опыта

кормления ребенка грудью от матери к матери, от старшего поколения своим детям чаще всего не требует никакого специализированного вмешательства медицинских работников. Данная ситуация является отражением отношения в российском обществе в целом к вопросам продвижения и поддержки грудного вскармливания. Считается, что грудное вскармливание — исключительно медицинская проблема, и достаточным для подготовки и поддержки беременных и кормящих женщин является уровень первичного звена здравоохранения — женских консультаций, роддомов и детских поликлиник. Хотя во многих зарубежных странах этим занимаются не только отдельные специализированные медицинские, но и немедицинские организации. Доказано положительное влияние на показатели грудного вскармливания обучения женщин как отдельно в медицинских и немедицинских организациях, так и в их совместных проектах [12, 13].

Такие позиции, как необходимость раннего первого прикладывания, польза молозива, влияние правильного прикладывания к груди, положительное влияние грудного вскармливания на здоровье взрослых, достаточно хорошо известны российским студентам — верные ответы получены более чем в 90–95% анкет. Близкий уровень знаний получен и в зарубежных исследованиях — 76–98% [7–10]. Однако эти данные не требуют какой-либо специальной подготовки — они общеизвестны, периодически освещаются в СМИ, Интернете, популярной литературе [14]. Более «тонкие» вопросы по нормальной физиологии лактации и технике кормления грудью в нашем исследовании знали 42–90% студентов. Настораживающим показалось достаточно индифферентное отношение опрошенных к молочным смесям: оптимальным питанием для ребенка до введения прикорма 34–49% студентов считают адаптированную смесь и 65% — грудное молоко. В зарубежном исследовании [7] также предпочтение искусственному или смешанному вскармливанию высказали 41,6%, а кормлению ребенка грудным молоком — 58,4% опрошенных студентов. Фактически, имея достаточные теоретические знания о лактации, студенты не считают грудное молоко исключительным продуктом для питания младенца в первом полугодии жизни.

Ряд ошибочных знаний в равной мере присутствовал среди студентов обоих факультетов. Так, более 90% студентов считают, что для успешной лактации необходимо готовить грудную железу в период беременности. В настоящее вре-

мя таких рекомендаций в литературе не существует — нет никакого обоснования в необходимости подготовки грудных желез к предстоящей лактации [15–17]. Также 87% студентов считают обязательным регулярные сцеживания для успешной лактации. Подобная тактика отнимает значительное время у кормящей матери, а также приводит к возникновению гиперлактации (увеличивается риск развития лактостаза, мастита, травматизации молочной железы [11, 17]), а следовательно, к отрицательному отношению к самому процессу кормления и переходу на искусственное вскармливание.

«Обширные» (56 вариантов) рекомендации по стимуляции лактации более чем в 80% анкет показывают отсутствие четкого понимания физиологии процессов образования и выделения грудного молока. Верные рекомендации [11, 17], которые действительно могут повышать лактацию, предложили менее 50% опрошенных. Не удивительно, что такие аллергенные продукты, как орехи, мед, шоколад, сгущенное молоко, также предлагаются в качестве стимуляторов лактопоэза (10–40%). В современной литературе все методы стимуляции лактации укладываются всего лишь в одно простое правило: главный стимулятор — ребенок [11, 17, 18]. Именно увеличение контакта матери с ребенком, более частые прикладывания к груди, исключение каких-либо заменителей материнской груди позволяют достичь адекватного объема грудного молока в каждой паре мать–ребенок. Доказательных исследований по эффективности различных БАДов, диет, разновидностей чая, трав, массажа молочной железы в настоящее время не существует [11, 17, 18].

Большинство студентов, понимая, что трещины сосков у кормящей матери не обязательны и называя неправильную технику кормления в качестве главной причины, в половине анкет все-таки указывают еще 29 различных причин этой проблемы. Такая «размытость» знаний не позволяет дать целенаправленных рекомендаций матери при обращении за помощью.

Одной из часто встречающихся причин прекращения лактации является жалоба матери на нехватку молока [2, 3, 17]. В большинстве случаев эта жалоба носит исключительно субъективный характер и не подкрепляется объективными признаками недостаточности лактации. При обращении матери к врачу следует, в первую очередь, объективизировать эту жалобу — понять, действительно ли ребенку не хватает грудного молока. Для этого необходимо оценить два достаточно простых объективных критерия — прибавку массы тела и частоту мочеиспускания [11, 17], которые зависят от объема поступающей здоровому ребенку пищи, в частности грудного молока. Среди опрошенных студентов только 1,7% предложили в первую очередь объективизировать жалобу матери на нехватку грудного молока. При этом только 3,9% предложили оценить прибавку массы тела, хотя теоретически более 84% знали о динамике массы тела как одном из критериев объективной оценки достаточности питания младенца. Точно также наличие теоретических знаний у 74% студентов о нормальной частоте мочеиспусканий у ребенка этого возраста не позволило ни одному из опрошенных назвать этот критерий в качестве

второго объективного признака оценки достаточности лактации. Кроме того, 56–66% опрошенных назвали еще 48 различных недостоверных признаков дефицита питания, и 94% назвали 61 рекомендацию по действию при подозрении на нехватку грудного молока. Объективные признаки недоедания студенты не связывают с объективными признаками гипогалактии, хотя таковыми являются одни и те же критерии — прибавка массы тела и частота мочеиспускания. Отсутствие этих знаний в сочетании с другими ошибочными рекомендациями в большинстве случаев провоцируют кормящую мать ввести докорм смесью и в дальнейшем перевести ребенка на искусственное питание.

Усугубляет ситуацию отсутствие понимания студентами термина «ежемесячная необходимая минимальная прибавка массы тела» у ребенка первого полугодия. В настоящее время минимальная прибавка массы тела в первом полугодии жизни ребенка определена ВОЗ на уровне 500 г и ААР — на уровне 600 г ежемесячно [11, 17]. Данные антропометрические показатели разработаны на основе оценки динамики развития детей, получающих идеальное питание в первом полугодии — исключительно грудное молоко. Однако они верны и для детей, находящихся на искусственном вскармливании, поскольку современные смеси по своим пищевым и химическим свойствам приближены к грудному молоку. Знание допустимой ежемесячной минимальной прибавки позволяет предотвратить необоснованное введение докорма смесями, а значит уменьшить риск перехода ребенка на искусственное вскармливание. При опросе студенты обоих факультетов указали значения ежемесячной прибавки, которая фактически идентична прибавке, рекомендованной в «Методических указаниях № 225» (1999) и более ранней литературе [19]. Эти таблицы основаны на оценке антропометрических показателей детей на искусственном вскармливании, развитие которых отличается от детей, получающих исключительно грудное молоко. Но именно в «Методических указаниях № 225» речь идет о ежемесячной средней прибавке массы тела у детей первого полугодия, а не минимально допустимой [19]. Отсутствие знания современного подхода к оценке допустимой ежемесячной минимальной прибавки массы тела младенца в первом полугодии всегда ведет к необоснованному введению докорма. Так, при наличии прибавки массы тела 600 г на втором месяце жизни оценка по «старым» таблицам, где в этот месяц ребенок должен прибавить 800 г, предполагает наличие дефицита массы тела, что является поводом для необоснованного докорма смесью.

Важным вопросом в питании детей первого года жизни является введение прикорма. ВОЗ рекомендует введение дополнительного питания с 6-месячного возраста. ААР и АВМ рекомендуют кормить исключительно грудью до 6 мес, но допускается введение прикорма в возрасте 4–8 мес [1, 12]. Российские рекомендации близки к рекомендациям ESPGHAN — введение прикорма в 4–6 мес [20, 21]. 1/3 студентов считают необходимым введение сока в возрасте 2 мес. В целом предлагаемые студентами сроки введения дополнительных пищевых продуктов совпадают с рекомендациями «Национальной

программы питания детей первого года жизни» за исключением сроков введения творога и мяса — с 4–6 мес жизни [20]. Длительность исключительно грудного вскармливания 66% студентов определили до 4–6 мес, и 1/4 студентов ошибочно считают, что исключительно грудным молоком можно кормить до 12 мес. Фактически студенты не связывают возраст введения дополнительных продуктов с длительностью исключительно грудного вскармливания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень знания студентов принципов организации грудного вскармливания, часть из которых не требует медицинского образования, достаточно высокий. Однако студенты не умеют применить эти знания и принципы в решении практических ситуаций, которые чаще всего возникают у матерей при кормлении грудью.

По ряду ошибочных позиций становится явным, что современные рекомендации ведущих международных организаций по вопросам грудного вскармливания либо неизвестны студентам, либо они имеют о них лишь отрывочные сведения. «Оторванность» теоретических знаний от возможности их применения не позволяет на практике реально решать проблемы с лактацией у матерей. По большинству вопросов уровень знаний студентов педиатрического и лечебного факультетов не различался. Отсюда следует важная рекомендация о необходимости при обучении студентов на старших курсах медицинских вузов, а также в интернатуре и ординатуре уделять большее внимание практическому применению (например, в процессе решения ситуационных задач) полученных знаний о грудном вскармливании и питании младенцев, основываясь на современных данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К. Питание детей первого года жизни в городе Новокузнецке // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2006; 1 (24): 35–38.
2. Абольян Л.В. Охрана, поддержка и поощрение грудного вскармливания в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения и детства: руководство для врачей. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005. — 110 с.
3. Джумагазиев А.А., Казимирова Е.И., Райский Д.В. и др. Проблемы вскармливания детей первого года жизни в Астрахани // *Педиатрия*. — 2004; 6: 87–89.
4. Ludvigsson J.F. Research article. Breastfeeding in Bolivia — information and attitudes // *BMC Pediatrics*. — 2003; 3: 4–15.
5. Graffy J., Taylor J., Williams A. et al. Randomised controlled trial of support from volunteer counsellors for mothers considering breast feeding // *BMJ*. — 2004; 328: 26–31.
6. Федеральная служба государственной статистики [электронный ресурс], 2011. URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/population/healthcare/>
7. Al-Nassaj H. H., Al-Ward N. J. A., Al-Awqati N. A. Knowledge, attitudes and sources of information on breastfeeding among medical professionals in Baghdad // *Eastern Mediterranean Health Journal*. — 2004; 10 (6): 871–878.
8. Anjum Q., Ashfaq T., Siddiqui H. Knowledge regarding Breastfeeding Practices among Medical Students of Ziauddin University Karachi // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2007; 57 (10): 480–483.
9. Kazmi T., Shah B., Haq M. et al. Perception of female medical students of Karachi regarding breastfeeding practices // *Professional Med. J.* — 2011; 18 (2): 167–173.
10. Nor Amalina E., Latiffah A. L., Nor Afiah M. Z. et al. Knowledge and attitude towards breastfeeding among medical students in a public university in Malaysia // *Int. Med. J.* — 2004; 3 (2).
11. Консультирование по грудному вскармливанию: курс обучения. Руководство для преподавателя. — Женева: ВОЗ, 1993. — 422 с.
12. The Academy of breastfeeding medicine board of directors. ABM statements: position on breastfeeding // *Breastfeeding Medicine*. — 2008; 3: 267–270.
13. Britton C., McCormick F. M., Renfrew M. J. et al. Support for breastfeeding mothers // *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*, 2007.
14. Наша лялечка. Справочное пособие для родителей. 2-е изд. испр. и доп. / под общ. ред. В.И. Фурцева. — Красноярск: Платина, 2008. — 288 с.
15. La Leche League. — USA: LLLL, 2011 [Electronic resource]. URL: <http://www.llli.org/russian/faq/prepare.html> (Last edited Jul 12, 2008).
16. Cattaneo A., Fallon M., Kewitz G. et al. Infant and young child feeding: standard recommendations for the European Union, 2006. — 35 p.
17. Riordan J. Breastfeeding and human lactation. 3rd ed. — Boston: Jones and Barlett, 2005. — 819 p.
18. The Academy of breastfeeding medicine protocol committee. ABM clinical protocol 9: use of galactogogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (first revision January 2011) // *Breastfeeding Medicine*. — 2011; 6: 41–49.
19. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Фатеева Е.М. и др. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни (методические указания № 225) // *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. — 2001/2002. — 85 с.
20. Баранов А.А., Тутельян А.В., Чумакова О.В. и др. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — Москва, 2009. — 67 с.
21. Agostoni C., Braegger C., Decsi T. Special feature breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009; 49: 112–125.

Диарея,  
изжога,  
вздутие?  
Со СМЕКТОЙ  
об этом  
забудете!



- Быстро очищает кишечник от токсинов
- Способствует восстановлению слизистой кишечника

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ.

Номер рег. удостоверения П №015155/01 от 08.04.2008

Ипсен Фарма

Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19. Тел.: (495) 258 54 00. Факс: (495) 258 54 01.

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

Е.М. Воронин<sup>1</sup>, И.Л. Шаханина<sup>1</sup>, И.В. Михеева<sup>1</sup>, И.Н. Лыткина<sup>2</sup>, Н.Н. Филатов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации

### Контактная информация:

Евгений Михайлович Воронин, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и биотехнологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А, тел.: (495) 304-22-03, e-mail: emvoronin@yandex.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*В современных условиях значимость ветряной оспы для общественного здоровья обусловлена не только высокими показателями заболеваемости, но и наличием тяжелых клинических форм, которые могут приводить к тяжелым осложнениям, в том числе к смерти. Общий ущерб от ветряной оспы и ее осложнений в Российской Федерации является многокомпонентной и многофакторной величиной, отражающей ежегодные существенные экономические потери, обусловленные данным заболеванием. В статье приводится обоснование целесообразности вакцинопрофилактики против ветряной оспы в масштабе страны.*

**Ключевые слова:** ветряная оспа, экономический ущерб от инфекционных заболеваний.

Ветряная оспа относится к антропонозным инфекционным болезням с аспирационным механизмом передачи возбудителя, которые имеют убикуитарное распространение, высокую контагиозность и в большинстве случаев благоприятное клиническое течение [1]. В современных условиях значимость ветряной оспы для общественного здоровья обусловлена не только высокими показателями заболеваемости (до 775 на 100 тыс. населения), но и наличием тяжелых клинических форм, которые могут приводить в том числе к летальным исходам [2–5]. Осложнения при ветряной оспе регистрируются с частотой 5–6% к общему числу заболеваний. Осложнения служат причиной для госпитализации в 0,3–0,5% случаев. Наиболее частые осложнения ветряной оспы — пневмония и энцефалит: 1 случай пневмонии приходится на 400, а 1 случай энцефалита — на 500 заболевших ветряной оспой. В странах Европы, как и в США, до введения вакцинации ежегодно от ветряной оспы и ее

осложнений умирало не менее 100 человек, причем показатель летальности среди взрослых был в 40 раз выше, чем у детей [6–8].

Одной из наиболее тяжелых форм ветряной оспы является ее врожденная форма, которая развивается у ребенка на 6–11-й дни жизни при возникновении заболевания у беременной женщины за 4–5 дней до родов. Нередко врожденная ветряная оспа сопровождается развитием обширной бронхопневмонии, диареей, перфорацией тонкой кишки, а также поражением других органов [7]. При этом вероятность заболевания новорожденного равняется 17%, а вероятность гибели — 31% из числа инфицированных детей [7].

Суммируя вышесказанное, можно определить основные составляющие актуальности проблемы ветряной оспы: широкая распространенность, высокий уровень заболеваемости, значительная вероятность тяжелого клинического течения, осложнений, летальных исходов,

Е.М. Voronin<sup>1</sup>, I.L. Shakhaniina<sup>1</sup>, I.V. Mikheeva<sup>1</sup>, I.N. Litkina<sup>2</sup>, N.N. Filatov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rospotrebnadzor Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Assessment of economic damage caused by varicella infection

*Nowadays varicella infection is important to the public health specialists due to not only its high morbidity rates, but also the existence of severe forms that can lead to serious complications and even death. The overall damage caused by varicella infection and its complications in the Russian Federation is a multicomponent and a multiple-factor figure, that reflects considerable annual economic damage caused by this infection. In this article one can find a substantiation of the suitability of varicella infection immunization on a national scale.*

**Key words:** varicella, economic damage due to infectious diseases.

а также заболевания беременных женщин и развития врожденных форм.

В связи с регистрацией в России вакцин для профилактики ветряной оспы на повестку дня встал вопрос об экономической целесообразности вакцинопрофилактики этого заболевания в Российской Федерации (РФ).

Уже предварительные расчеты демонстрируют экономическую значимость этой меры [9, 10].

Учитывая актуальность проблемы, целью данного исследования стала оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой и ее осложнениями в РФ.

#### Этапы исследования:

- оценка прямых медицинских затрат на лечение и медицинское обслуживание одного больного ветряной оспой;
- оценка непрямого экономического ущерба, наносимого случаем заболевания ветряной оспой в РФ;
- оценка экономического ущерба, наносимого ежегодно ветряной оспой для страны в целом.

Для оценки экономического ущерба, наносимого случаем ветряной оспы, рассчитали прямые медицинские (на лечение и медицинское обслуживание) и не прямые затраты (потери страны от временной нетрудоспособности заболевшего) на одного пациента.

**Оценка прямых затрат** включала расчет стоимости лекарственных препаратов, а также амбулаторного и стационарного медицинского обслуживания больного. При расчетах не учитывали другие составляющие ущерба на один случай заболевания (затраты на противоэпидемические мероприятия, реабилитацию и др.) из-за сложности оценки их стоимости. Данное допущение неизбежно приводит к систематической ошибке в сторону занижения ущерба от ветряной оспы, что было учтено при формулировании окончательных выводов.

Сведения о стоимости лекарственных препаратов получены с сайта службы «СоюзФарма» — федерального Интернет-ресурса, предоставляющего информацию о наличии и стоимости лекарственных средств в Москве и регионах России [11].

При расчете средневзвешенной цены торговой марки внутри класса лекарственных препаратов не учитывали 10% самых низких и самых высоких ценовых предложений.

Средневзвешенную стоимость курса лечения препаратами данного класса рассчитывали путем деления суммы «Доля торговой марки» на сумму «Количество предложений». «Долю торговой марки» (абсолютную — в рублях, относительную — в %) вычисляли как произведение «Количества предложений торговой марки» на «Стоимость за курс лечения».

Для амбулаторного лечения ветряной оспы используют следующие препараты: жаропонижающие средства (парацетамол или ацетилсалициловая кислота) и антисептики (спиртовой раствор бриллиантовой зелени или водный раствор марганцовокислого калия) [12].

Расчетная стоимость лекарственных средств на амбулаторный курс лечения ветряной оспы составила 138,0 руб. при средней продолжительности болезни 12 дней [13].

Для расчета набора и стоимости лекарственного обеспечения при лечении больных ветряной оспой в стационаре использовали данные отечественных авторов [12, 14] и Интернет-ресурса [11]. Выбор препаратов для лечения детей и взрослых зависит от тяжести заболевания, а также наличия и характера осложнений.

Симптоматическое лечение тяжелых и осложненных форм ветряной оспы в стационаре обычно включает дезинтоксикационную терапию [12], а выбор препаратов для этиотропного лечения зависит от возраста пациента. При лечении тяжелых форм ветряной оспы используют противовирусные препараты в соответствии с возрастными рекомендациями (ацикловир, видарабин), препараты иммуноглобулинов и антибактериальные препараты (цефалоспорины).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре ребенка, больного ветряной оспой, составляет 14 дней, взрослого — 22 дня [8, 13, 15–18]. Стоимость лекарственного обеспечения стационарного лечения ребенка составила 5865 руб., взрослого — 48 240 руб.

Для расчета стоимости медицинского обслуживания больных ветряной оспой использовали нормативы финансирования на единицу объема медицинской помощи, утвержденные в Программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2011 г. [19], согласно которым стоимость одного посещения амбулаторно-поликлинических учреждений составляет 218,1 руб., стоимость одного койко-дня в больничных учреждениях — 1380,6 руб. Исходя из этих нормативов, средняя стоимость амбулаторного медицинского обслуживания больного ветряной оспой при трехкратном обращении за медицинской помощью составила 654,3 руб. Средняя стоимость медицинского обслуживания в больничных учреждениях больного ребенка — 19 328,4, взрослого — 30 373,2 руб.

Необходимо отметить, что значительное количество субъектов РФ имеют собственные дополнительные территориальные программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи, которые предусматривают более высокие подушевые нормативы финансового обеспечения посещения амбулаторно-поликлинических учреждений и одного койко-дня в больничных учреждениях. Так, например, для города Москвы эти нормативы в два раза выше, чем для других субъектов РФ.

В представленных расчетах учтены только основные составляющие экономического ущерба и не включены затраты на транспортировку при госпитализации, лабораторные исследования, эпидемиологическое обследование очага, длительность лечения и его стоимость при заболевании у особых групп пациентов (пациенты с иммунодефицитным состоянием, после трансплантации, на лечении кортикостероидами и др.) ввиду отсутствия в открытых источниках полной и достоверной информации. Сводные данные по расчету прямых медицинских затрат на лечение одного больного ветряной оспой представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Прямые медицинские затраты на лечение одного ребенка и взрослого, больного ветряной оспой

Статьи расходов	Затраты на курс лечения ребенка, руб.		Затраты на курс лечения взрослого, руб.	
	Амбулаторный	Стационарный	Амбулаторный	Стационарный
Лекарственные средства	138,0	5865,0	138,0	48 240,0
Медицинское обслуживание	654,0	19 328,0	654,0	30 373,0
Итого	792,0	25 193,0	792,0	78 613,0

Для расчета ежегодного числа случаев госпитализации и летальных исходов от ветряной оспы были использованы литературные данные российских и зарубежных источников. Результаты анализа смертности от ветряной оспы и ее осложнений за 30-летний период в США показали, что наиболее высокий риск смерти вследствие этого заболевания имелся у взрослых в возрасте старше 20 лет (17,1–30,0 случаев смерти на 100 тыс. заболевших данного возраста), несколько меньший — у детей первого года жизни (6,7–7 случаев на 100 тыс.) и детей в возрасте 1–19 лет (0,7–1,5 случаев на 100 тыс.) [20–22].

Сходные данные были получены в Великобритании и Канаде [23, 24]. С учетом зарубежных данных [25–27] были вычислены средние индексы госпитализации и смертности от ветряной оспы, которые составили 33,38 и 0,29 на 1 млн населения. На основе вычисленных средних индексов рассчитали примерное ежегодное абсолютное число случаев госпитализации (4845) и летальных исходов (43) от ветряной оспы для РФ.

По данным Консультативного комитета по практике иммунизации США (ACIP), на долю взрослых приходится не менее 55% летальных исходов ветряной оспы [27]. В РФ ежегодно регистрируются случаи смерти от ветряной оспы. Например, в 2007–2008 гг. от этой инфекции умерло 10 человек, в том числе 4 (40%) взрослых [2]. Поскольку более точных сведений о ежегодном количестве летальных исходов от ветряной оспы в РФ в открытой печати мы не нашли, в дальнейших вычислениях были использованы статистические данные за 2007–2008 гг. и расчетные (экстраполированные) данные.

При расчетном среднем числе летальных исходов от ветряной оспы 43 случая в год на взрослых приходится приблизительно 40% (17 случаев), а на детей — 60% (26) [2].

По данным ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» и опубликованных в открытой научной литературе данных в 2008 г. [28], в РФ зарегистрировано 801 346 случаев заболевания ветряной оспой. На долю заболевших взрослых приходится 45 436 случаев заболеваний, что составляет 5,67%, на долю детского населения — 755 910 случаев (94,33%).

Данные о показателях госпитализации детей и взрослых различаются в разных источниках, но сходны в том, что абсолютное большинство случаев госпитализации приходится на детей. До начала вакцинации минимальная вероятность госпитализации была определена для детей в возрасте 5–9 лет (2–3%). Вероятность госпитализации для детей до 1 года была в 6 раз (12–18%), а для взрослых старше 20 лет — в 13 раз выше (32–33%) [27, 29–31].

Экстраполируя представленные данные на РФ, было определено, что на долю госпитализированных взрослых приходится не менее 33% общего числа госпитализаций (4845 случаев), что составляет в абсолютном выражении 1599 человек. На долю детей приходится 67%, или 3246 случаев госпитализаций.

Суммарные данные по среднему числу случаев заболеваний ветряной оспой среди детей и взрослых для РФ в год представлены в сводной табл. 2.

Сводные данные по расчету прямых медицинских затрат на амбулаторное и стационарное лечение больных ветряной оспой представлены в табл. 3.

Оценку непрямого экономического ущерба проводили путем расчета количества потерянного вследствие заболевания или смерти от ветряной оспы рабочего времени (дней и лет) и стоимости этого времени как стоимости неполученного валового регионального продукта для страны. Потери рабочего времени при ветряной оспе связаны с пребыванием самого больного или одного из родителей заболевшего ребенка на больничном листе, пребыванием взрослого заболевшего в стационаре; числом потерянных лет в трудоспособном возрасте вследствие смерти от ветряной оспы.

Распределение заболевших детей по возрастным группам и их доля в общей заболеваемости детей до 17 лет включительно были рассчитаны на примере Москвы [10]. Экстраполяция этих данных на РФ позволила вычислить число заболевших детей по возрастным группам и абсолютное число родителей, берущих больничные листы (табл. 4). Потери рабочего времени заболевшими взрослыми связаны с продолжительностью пребывания на больничном листе при амбулаторном лечении и продолжительностью госпитализации.

**Таблица 2.** Расчетное среднее ежегодное число заболевших ветряной оспой детей и взрослых в РФ

Лечение	Детское население		Взрослое население		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс.	%
Амбулаторное	752 664	94,5	43 837	5,5	796 501	100,0
Госпитализация	3246	67,0	1599	33,0	4845	100,0
Итого	755 910	94,3	45 436	5,7	801 346	100,0

**Таблица 3.** Ежегодные прямые медицинские затраты на амбулаторное и стационарное лечение больных ветряной оспой

Пациенты/лечение	Прямые затраты на 1 пациента, руб.	Абс. ч. пациентов, чел.	Сумма, млн руб.	Доля, %
<b>Дети</b>				
Амбулаторное	792	752 664	596,3	71,1
Госпитализация	25 193	3246	81,8	9,8
<b>Взрослые</b>				
Амбулаторное	792	43 837	34,7	4,1
Госпитализация	78 613	1599	125,7	15,0
Итого		801 346	838,5	100,0

С двумя -  
надёжнее!



## 2-дозовая схема вакцинации против ветряной оспы для Вашей **ПОЛНОЙ** уверенности!

**Инструкция по применению вакцины ВАРИЛРИКС®/VARILRIX® (Вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная) (в сокращении). Регистрационный номер: ЛСР-001354/08 от 14.01.11**  
Варилрикс® – живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы, представляет собой живой аттенуированный вирус Varicella Zoster (штамм Oka), культивированный в культуре диплоидных клеток человека MRC-5. **Международное непатентованное или химическое наименование:** Вакцина для профилактики ветряной оспы. **Состав (1 прививочная доза – 0,5 мл):** Активный компонент: живой аттенуированный вирус Varicella Zoster (штамм Oka)  $\geq 10^{3,3}$  бляшкообразующих единиц (БОЕ). **Назначение:** Плановая профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее. Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомицину; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Варилрикс®. Первичный или приобретенный иммунодефицит, определяемый по количеству лимфоцитов – менее 1200 лимфоцитов/мм<sup>3</sup>, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры. Беременность или планируемая беременность в течение трех месяцев. Период кормления грудью. **Способ введения:** Подкожное введение в дельтовидную область плеча. **Схемы вакцинации:** Плановая профилактика: по 1 дозе вакцины (0,5 мл) двукратно. Рекомендованный минимальный интервал между прививками должен составлять 6 недель. Экстренная профилактика: вакцинацию проводят однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Вакцина препаратом Варилрикс® возможна не ранее чем через три месяца после введения иммуноглобулинов или после гемотранфузии. Следует избегать назначения салицилатов в течение 6 недель после вакцинации Варилрикс®. Варилрикс® может вводиться одновременно с инактивированными вакцинами национального календаря профилактических прививок РФ и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям РФ, за исключением антирабической вакцины. **Меры предосторожности:** Варилрикс® не следует вводить интрадермально и ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно. **Побочное действие:** Со стороны организма в целом и местные реакции: очень часто: боль и покраснение в месте инъекции; часто: отек в месте инъекции, повышение температуры (ректальной  $\geq 38$  °C, подмышечная впадина/ротовая полость:  $\geq 37,5$  °C); нечасто: повышение температуры (ректальной  $\geq 39,5$  °C; подмышечная впадина/ротовая полость:  $> 39$  °C), слабость, недомогание. Для более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Особые указания:** Вакцинированные пациенты, у которых выявляются высыпания в течение 3 недель после вакцинации, должны исключить любые контакты с беременными женщинами и лицами с иммунодефицитными состояниями на период 14 дней с момента появления последнего высыпания. **Форма выпуска:** Флакон, содержащий 1 дозу (0,5 мл) лиофилизата, или шприц (объем – 1 мл) с растворителем (0,5 мл), с иглой или без иглы. **Условия хранения:** При температуре от 2 до 8 °C. Замораживание не допускается. **Срок годности:** Ллиофилизата вакцины – 2 года, растворителя – 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача. **Производитель:** ГлаксосмитКляйн Байолджикал с.а., Бельгия  
Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников.  
\*ВАРИЛРИКС® (вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная) – зарегистрированная торговая марка компании ГлаксосмитКляйн Байолджикал с.а., Бельгия

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу:  
Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы» ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5,  
тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01

Vari\_doc\_modul 0811

**Таблица 4.** Возрастная структура заболевших ветряной оспой детей и количество больничных листов для их родителей

Возраст заболевших детей, лет	Абс. ч. случаев заболевания, леченных амбулаторно	Доля возрастной группы в общей заболеваемости детей, %	Абс. ч. случаев заболевания, леченных амбулаторно	Доля родителей, берущих больничные листы, %	Абс. ч. родителей, берущих больничные листы, чел.
<b>Территория</b>	<b>Москва</b>		<b>Россия</b>		
До 1 года	830	1,8	13 548	0	0
1–2	3879	8,2	61 718	50	30 860
3–6	24 851	52,7	396 654	75	297 490
7–14	15 962	33,9	255 153	75	191 365
15–17	1601	3,4	25 591	50	12 795
Итого	47 123	100,0	752 664	70,7*	532 510

Примечание. \* — дано среднее взвешенное значение.

**Таблица 5.** Расчет среднегодового непрямого экономического ущерба вследствие заболеваемости ветряной оспой

Параметр анализа/ Категория заболевших	Дети, амб./родители	Взрослые, госпитализ.	Взр., амбулаторн.	Итого
Кол-во потерянных лет	17 507,2	96,4	1441,2	19 044,8
ВРП в год на душу населения, руб.	241 767,0			
Непрямой экономический ущерб от заболеваемости, млн руб.	4232,7	23,3	348,4	4604,4

Примечание. ВРП — валовой региональный продукт.

Общее количество потерянных рабочих дней в год (Тпрд) определено по формуле:

$$Тпрд = Тд \times БЛд + Твг \times БЛвг + Тва \times БЛва, \text{ где}$$

Тд — продолжительность нахождения на больничном листе (12 дней) одного из родителей заболевшего ребенка при амбулаторном лечении ветряной оспы; БЛд — число родителей, берущих больничный лист (532 510 человек) в течение года; Твг — продолжительность госпитализации (22 дня) взрослого пациента с ветряной оспой; БЛвг — число госпитализированных взрослых (1599 человек) в течение года; Тва — продолжительность амбулаторного лечения (12 дней) взрослого пациента с ветряной оспой; БЛва — число взрослых больных с ветряной оспой, лечившихся амбулаторно (43 837 человек) в течение года.

Общее количество потерянного вследствие заболеваний ветряной оспой рабочего времени в год (Тпрд) составляет 6 951 339 дней, или 19 044,8 лет.

Общие не прямые затраты определяются стоимостью потерянного рабочего времени и стоимостной величиной произведенного полезного регионального продукта. Величина валового регионального продукта на душу населения в год и стоимость рабочего времени в день получена из данных Федеральной службы государственной статистики РФ. По данным ГКС РФ, валовой региональный продукт на душу населения в 2008 г. составил 241 767 руб., что соответствует 662,4 руб. в день [32]. На уровне регионов РФ потери будут различаться в десятки раз, поскольку зависят от количества детей в возрасте до 12 лет и валового регионального продукта на душу населения в конкретном регионе. Особую актуальность не прямые потери имеют для регионов со средним возрастом населения до 40 лет, выше среднего по стране уровня рождаемости и высоким уровнем оплаты труда.

Данные расчета суммарного непрямого экономического ущерба вследствие заболеваемости ветряной оспой представлены в табл. 5.

Потери рабочего времени от летальных исходов определяются как количество лет до достижения пенсионного возраста, в течение которых умершие пациенты уже не могли быть участниками трудовых отношений.

В работе американских исследователей [33] на основе подробного ретроспективного анализа медицинских карт пациентов федеральных лечебных учреждений штата Нью-Йорк за период с 1989 по 1995 гг. был определен средний возраст умерших от ветряной оспы — 23 года. Этот показатель был использован для последующих расчетов экономического ущерба от потери рабочего времени и лет жизни в связи с летальными исходами от ветряной оспы в РФ.

Средний возраст выхода на пенсию в стране составляет 57,5 лет — среднее между возрастом выхода на пенсию для женщин (55 лет) и мужчин (60 лет). По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ожидаемая средняя продолжительность жизни в России в 2008 г. составляла 67,9 лет (61,8 — у мужчин и 74,2 — у женщин) [34].

При летальном исходе от ветряной оспы потерянное количество трудоспособных лет жизни на одного пациента составляет 34,5 лет (57,5–23 = 34,5). По данным официальной статистики, в 2007–2008 гг. в среднем от ветряной оспы умирали 5 пациентов в год [2], следовательно, потери рабочего времени составили 172,5 лет, а ежегодный не прямой экономический ущерб от летальных исходов ветряной оспы — 41,7 млн руб.

Суммарный ежегодный не прямой ущерб с учетом 5 летальных случаев в год составил 4646,1 млн руб.

Общий ущерб от ветряной оспы для РФ определен как сумма прямых (связанных с лекарственным обеспечением и медицинским обслуживанием) и не прямых (связанных с потерей рабочего времени и ВРП) затрат (табл. 6).

Следует отметить, что при экстраполяции зарубежных данных о смертности от ветряной оспы расчетное ежегодное число летальных исходов этой инфекции для РФ

**Таблица 6.** Общий средний ежегодный экономический ущерб, наносимый заболеваемостью ветряной оспой и смертностью от нее

Вид ущерба	Сумма, млн руб.	Доля, %
Ущерб от прямых затрат	838,5	15,3
Ущерб от косвенных затрат	4646,1	84,7
Итого	5484,6	100,0

составит 43 случая и, следовательно, общий ежегодный экономический ущерб увеличится до 5801,6 млн руб. Таким образом, общий ущерб от ветряной оспы и ее осложнений в Российской Федерации является многокомпонентной и многофакторной величиной, отражающей ежегодные существенные экономические поте-

ри, обусловленные данным заболеванием. Эти потери значительно превышают затраты на вакцинацию [10]. В связи с этим экономически целесообразно в масштабе страны осуществлять вакцинопрофилактику ветряной оспы для снижения прямого и косвенного ущерба от этой инфекции.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 832 с.
2. Ясинский А.А. Ветряная оспа в Российской Федерации // Вакцинация. — 2009; 1. URL: <http://www.privivka.ru/ru/expert/bulletin/archive/?id=2&tid=12>
3. CDC. Varicella-related deaths among children — United States, 1997 // JAMA. — 1998; 279: 1773–1774.
4. Applebaum E., Rachelson M.H., Dolgopol V.B. Varicella encephalitis // Am. J. Med. — 1953; 15: 223–230.
5. Underwood E.A. The neurological complications of varicella: a clinical and epidemiological study // Br. J. Child. Dis. — 1935; 32: 376–378.
6. Таточенко В.К. Ветряная оспа: вопросы и ответы // Вакцинация. — 2009; 1. URL: <http://www.privivka.ru/ru/expert/bulletin/archive/?id=2&tid=12>
7. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: Фолиант, 2000. — 932 с.
8. Ющук Н.Д., Астафьева Н.В., Быкова Р.Н. и др. Ветряная оспа у взрослых // Лечащий врач. — 2000; 1: 40–43.
9. Воронин Е.М., Михеева И.В. К вопросу об оценке экономического ущерба от заболеваний, вызываемых вирусом ветряной оспы/Сб. научных статей МПФ ППО ММА им. И.М. Сеченова. Вып. 3. — М.: ФЦГЭ Роспотребнадзора, 2007. — С. 259–264.
10. Шаханина И.Л., Горелов А.В., Лыткина И.Н., Толкушин А.Г. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009; 3: 49–57.
11. URL: <http://www.poisklekarstv.ru>
12. Кускова Т.К., Белова Е.Г., Мигманов Т.Э. Ветряная оспа // Лечащий врач. — 2004; 1: 30–35.
13. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10). Приказ МЗ РФ № 2510/9362-34, ФСС РФ № 02-08/10-1977П от 21.08.2000. — М., 2000.
14. Мазанкова Л.Н. Ветряная оспа у детей: особенности течения и лечения // Consilium medicum. Педиатрия. — 2006; 8 (1): 24–28.
15. Bosch E. Висцеральные и неврологические осложнения при первичной инфекции ветряной оспы у взрослых // РМЖ. — 1996; 4 (5). URL: [http://www.rmj.ru/articles\\_3059.htm](http://www.rmj.ru/articles_3059.htm)
16. Постовит В.А. Ветряная оспа. В кн.: Детские капельные инфекции у взрослых. — М., 1982. — С. 5–50.
17. Верцнер В.Н. Ветряная оспа. — М.: Медицина, 1963. — С. 107–114.
18. Комес Л. Ветряная оспа. Инфекционные болезни / под ред. М.И. Войкулеску. — Бухарест: Меридиане, 1963. — С. 286–297.
19. Постановление Правительства Москвы от 29.04.2008 № 334-ПП «О территориальной программе государственных гарантий оказания населению города Москвы бесплатной медицинской помощи на 2008 год». — М., 2008.
20. Seward J., Galil K., Wharton M. Epidemiology of varicella. In: Varicella zoster virus: virology and clinical management. Arvin A., Gershon A., eds. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000. — P. 187–205.
21. Meyer P.M., Seward J.F., Jumaan A.O. et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the U.S. 1990–1994 // J. Infect. Dis. — 2000; 182: 383–390.
22. Preblud S.R. Age-specific risks of varicella complications // Pediatrics. — 1981; 68: 14–17.
23. Fairley C.K., Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology — a changing scene? // J. Infect. Dis. — 1996; 174 (Suppl.): 314–319.
24. ACS-1. National advisory committee on immunization (NACI). Update on varicella // Canada Communicable Disease Report. — 2004; 30: 1–28.
25. Lenne X., Diez Domingo J., Gil A. et al. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain — Results from a dynamic model // Vaccine. — 2006; 24 (47–48): 6980–6989.
26. Scuffham P., Devlin N., Eberhart-Phillips J., Wilson-Salt R. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccine to the New Zealand immunization schedule // Social Science Medicine. — 1999; 49 (6): 763–779.
27. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) // Prevention of Varicella. — 2007; 56 (RR04): 1–40.
28. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации в 2008–2009 / Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М.: ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора», 2010. — С. 14–18.
29. Davis M.M., Patel M.S., Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States // Pediatrics. — 2004; 114: 786–792.
30. Galil K., Brown C., Lin F., Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999 // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002; 21: 931–935.
31. Ratner A.J. Varicella-related hospitalizations in the vaccine era // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002; 21: 927–930.
32. URL: <http://www.gks.ru>
33. Galil K., Pletcher M., Wallace B. et al. Tracking varicella deaths: accuracy and completeness of death certificates and hospital discharge records, New York State, 1989–1995 // American Journal of Public Health. — 2002; 92 (8): 1248–1250.
34. Госкомстат РФ, Центральная база статистических данных. URL: <http://www.gks.ru/dbscripts/Cbsd/DBInet.cgi>

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Мнение автора может не совпадать с мнением компании. GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

24

**Контактная информация:**

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

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

Статья поступила: 02.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у 25 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. В исследование было включено 25 детей с поли- и олигоартикулярными вариантами ЮИА в возрасте 8 (6; 11) лет. На момент начала терапии у 17 детей суставной синдром носил полиартикулярный, а у 8 пациентов — олигоартикулярный характер. Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. Анализ результатов исследования показал, что лечение этанерцептом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику клинических и лабораторных показателей активности болезни. Через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 59% (13 из 22) больных, окончивших лечение, а через 12 мес — у 86% (19 из 22) пациентов. Лечение этанерцептом хорошо переносилось: большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, метотрексат, качество жизни, эффективность, безопасность.

E.I. Alekseeva<sup>1,2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## The results of open, monocenter, nonrandomized, observation study without control group to assess efficacy and safety of etanercept treatment in combination with methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis

The study objective was to assess efficacy and safety of etanercept treatment in combination with methotrexate in 25 patients with juvenile idiopathic arthritis. In this study were included 25 children with poly- and oligoarticular variants of juvenile idiopathic arthritis aged 8 (6; 11) years. In the beginning of the study 17 patients had polyarticular variant, 8 children — oligoarticular. High clinical activity of the disease was accompanied by general inflammatory reaction. Analysis of the results has shown that etanercept treatment ensured statistically significant and trustworthy positive dynamics of clinical and laboratory indices of disease activity. After 6 month of treatment 59% (13 from 22) of patients were diagnosed with inactive disease, after 12 months — 86% (19 from 22) of patients had this status. Etanercept treatment was well tolerated and the majority of side effects were minor or medium, reversible and caused no interruption of the treatment.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, etanercept, methotrexate, life quality, efficacy, safety.

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелая, хроническая, неуклонно прогрессирующая болезнь с неизвестной этиологией и сложным аутоагрессивным патогенезом. ЮИА — самое инвалидизирующее ревматическое заболевание у детей [1]. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% [2].

ЮИА характеризуется преимущественно деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [3]. Ювенильный артрит приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, физической, психической, социальной дезадаптации детей.

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр противоревматических препаратов. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни у большинства больных ювенильным артритом [4]. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [5–9].

Генно-инженерные биологические препараты произвели революцию в лечении ревматоидного артрита. Важно отметить, что эти препараты статистически значимо улучшают функциональную активность больных и качество их жизни. Многие клинические исследования подтверждают, что повышение качества жизни на фоне лечения биологическими агентами связано с увеличением физической активности, уменьшением утомляемости и усталости, повышением эмоционального фона и трудоспособности [10–12].

Одним из первых биологических агентов стал препарат из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  — этанерцепт. Открытие растворимых рецепторов к ФНО  $\alpha$  (рФНО $\alpha$ -Р) позволило использовать их для блокирования биологических эффектов этого цитокина в экспериментальных и клинических условиях.

Этанерцепт представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75 рФНО $\alpha$ -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения препарата [13].

Анализ данных о безопасности и эффективности этанерцепта показал, что он высокоэффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

За 10 лет применения этанерцепта накоплен уникальный для педиатрической ревматологии опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Этот опыт обобщен и опубликован в документах национальных регистров Германии [14, 15], США [16], Нидерландов [17], а также в многочисленных статьях, посвященных открытым исследованиям этанерцепта при различных вариантах ЮИА [18–20]. Согласно постмаркетинговым данным, к февралю 2009 г. около 13850 детей были пролечены этанерцептом, что составило приблизительно 44600 пациенто-лет [21].

Учитывая вышеизложенное, а также необходимость внедрения новых генно-инженерных препаратов для лечения ЮИА у детей в практику российских специалистов, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование, целью которого стала оценка эффективности и безопасности

терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Научном центре здоровья детей РАМН проведено открытое, в одном центре, нерандомизированное, без группы сравнения, наблюдательное исследование, в которое было включено 25 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Критериями включения в исследование считались:

- пациенты в возрасте 4–17 лет с массой тела не более 31 кг;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая «активное» хроническое полиартикулярное или олигоартикулярное заболевание; наличие более 2 опухших суставов и более 2 болезненных суставов с ограничением подвижности в течение, по крайней мере, 6 мес;
- неэффективность метотрексата в дозе как минимум 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю не менее 3 мес до набора в исследование;
- письменное информированное согласие, подписанное обоими родителями, для пациентов моложе 14 лет;
- письменное информированное согласие, подписанное обоими родителями и пациентом, для пациентов в возрасте старше 14 лет;
- стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов в течение, по крайней мере, 1 мес до начала лечения этанерцептом;
- отсутствие признаков туберкулеза. Латентный туберкулез исключен путем проведения специфических тестов (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

Критериями исключения явились:

- непереносимость метотрексата;
- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя; любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов; застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
- текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
- неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;
- нарушение функции печени с уровнем печеночных аминотрансфераз, превышающим норму более чем в 2 раза;
- рентгенологические признаки деструктивного необратимого артрита (класс IV по Штейнбрюкеры);
- текущий увеит;
- социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
- неспособность пациента/родителей вводить лекарство самостоятельно или отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

В исследовании не вошли дети с системными проявлениями ювенильного идиопатического артрита, так как, по данным ряда авторов, этанерцепт показал недостаточную эффективность у этих пациентов [22].

В исследование было включено 25 пациентов с суставными вариантами ЮИА в возрасте 8 (6; 11) лет (Ме 25; 75). Из них 8 мальчиков и 17 девочек (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения этанерцепта составила 3,5 (2,5; 4,2) года. Большинство больных было с «поздним» ЮИА, то есть длительность заболевания превышала 2 года. Диагноз ЮИА устанавливался на основании диагностических критериев ILAR [1]. Во всех случаях применение этанерцепта было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

У всех больных проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование. Физикальное обследование, лабораторные анализы (включая стандартные гематологические и биохимические анализы), а также оценка активности заболевания и качества жизни проводились во время набора в исследование, в 1-й день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем каждые 3 мес. Физикальное обследование и оценка активности заболевания у каждого пациента каждый раз проводились одним и тем же врачом. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ) контролировалась во время набора в исследование, в 1-й день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем каждые 3 мес.

Оценка суставного синдрома осуществлялась по следующим показателям: число суставов припухших, болезненных, с нарушением функции.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР-педи) — 30, 50, 70% улучшение. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой

шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) [1]. Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес после стадии неактивной болезни.

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу этанерцепта, и была основана на комплексе клинических и лабораторных исследований. Кроме того, при включении в исследование и каждые 6 мес после этого проводились реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки для выявления латентного туберкулеза, а также измерение уровня антинуклеарных антител (АНА) и антител к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК). АНА определялись методом непрямой флуоресценции на клетках HEp-2.

На момент начала терапии у большинства детей (17) суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 80% (20) больных наблюдалась гипохромная анемия, у 60% (15) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 24% (6) — тромбоцитоз. Медиана показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ превышали нормальные значения в 2 раза (см. табл. 2). Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с ювенильным артритом был активный суставной синдромом, высокие лабораторные показатели активности болезни и нарастающая инвалидизация.

**Предшествующая терапия.** До начала лечения этанерцептом всем пациентам проводилась противоревмати-

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Значение (n = 25)
Девочки/мальчики	17/8
Возраст, годы (Ме 25; 75)	8 (6; 11)
Длительность заболевания, годы (Ме 25; 75)	3,5 (2,5; 4,2)

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

Показатель	Значение (n = 25)
Клинический вариант ЮИА, абс. — олигоартрит — полиартрит	8 17
Число припухших суставов	17 (6; 29)
Число болезненных суставов	22 (6; 34)
Число суставов с нарушением функции	21 (7; 35)
СОЭ, мм/ч	30 (22; 48)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	456 (365; 495)
Гемоглобин, г/л	106 (99; 117)
СРБ, мг%	9,8 (4; 63)

ческая терапия в различных режимах. В связи с тяжелым течением болезни по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 13 (52%) детям был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 0,4 до 1,0 мг/кг массы тела в сутки; всем больным проводилась локальная терапия глюкокортикоидами кратностью от 1 до 10 раз в год, 9 (36%) из них — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–25 мг/кг массы тела на введение. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). До начала терапии растворимыми рецепторами к ФНО  $\alpha$  9 (36%) пациентов лечились другими генно-инженерными биологическими препаратами: 8 (32%) — инфликсимабом, 1 (4%) — ритуксимабом. У 6 больных инфликсимаб был отменен в связи с развитием вторичной неэффективности, у 1 — в связи с первичной неэффективностью; у 1 ребенка отмечена тяжелая аллергическая реакция, потребовавшая прекращения лечения. Ритуксимаб был отменен также в связи с развитием нежелательного эффекта. Все биологические препараты были отменены не менее чем за 3 мес до включения пациентов в исследование

**Фоновая терапия.** Этанерцепт вводился на фоне приема метотрексата в дозе не менее 15 мг/м<sup>2</sup> в нед. Часть пациентов помимо этого получали другие иммуносупрессивные препараты (табл. 3).

**Схема введения этанерцепта.** Этанерцепт (Энбрел, Wyeth) вводился подкожно 2 раза в нед в дозе 0,4 мг/кг массы тела (максимум 25 мг). Лечение продолжалось 12 мес (48 нед). Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя.

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

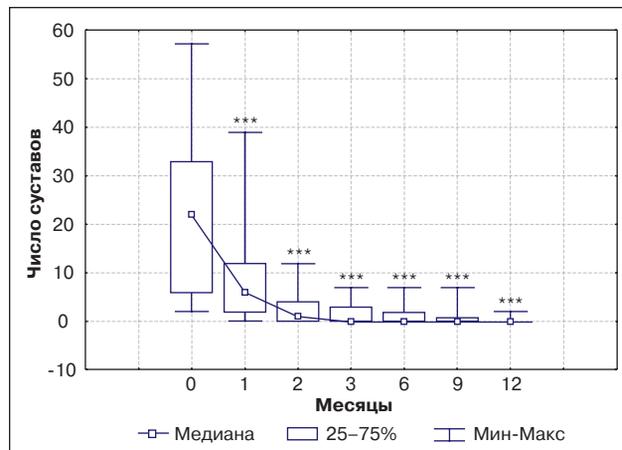
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что лечение этанерцептом обеспечивало статистически значимую и выраженную положительную динамику клинических и лабораторных показателей активности болезни. Уже через 1 мес от начала терапии статистически значимо уменьшилось число болезненных суставов — 22 (6; 34) и 7 (2; 12) до и через 4 нед лечения, соответственно;  $p < 0,01$ . К 12 мес этот показатель был равен 1 (0; 4);  $p < 0,001$  (рис. 1).

Уже через 6 мес от начала лечения у больных наблюдалась значительная положительная динамика со стороны активности суставного синдрома: достоверно уменьшилось число припухших и число болезненных суставов (рис. 1, 2).

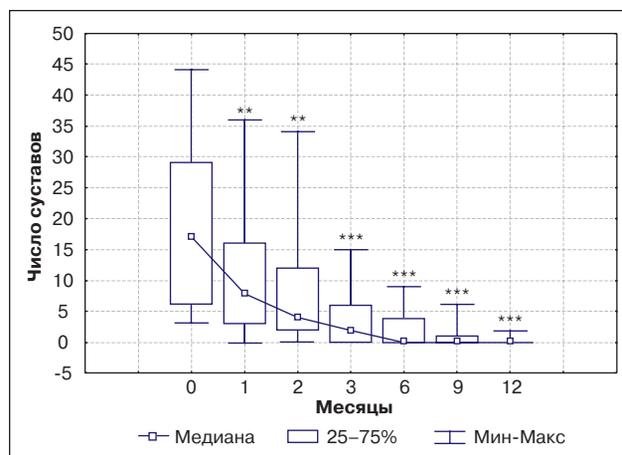
Такая же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых также статистически значимо сократилось через 4 нед (рис. 3). К 12 мес

**Рис. 1.** Динамика числа болезненных суставов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



Примечание. Здесь и далее: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Рис. 2.** Динамика числа припухших суставов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



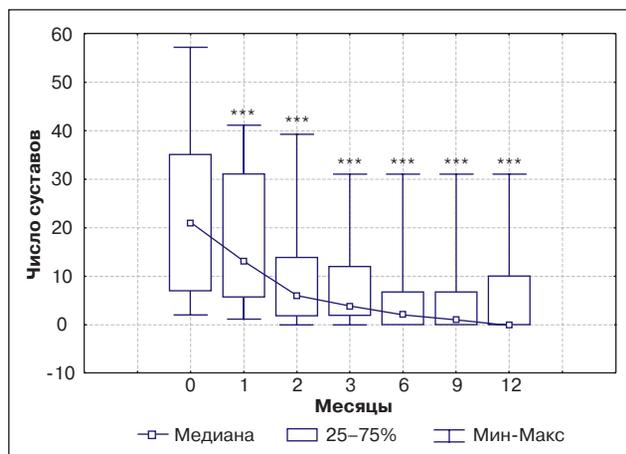
наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 3 раза ( $p < 0,001$ ).

Наряду с уменьшением числа припухших и болезненных суставов, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Уже через 4 нед от начала лечения этанерцептом индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно уменьшился с 1,95 (1,4; 2,85) до 1,1 (0,6; 2,0) через 4 нед лечения,

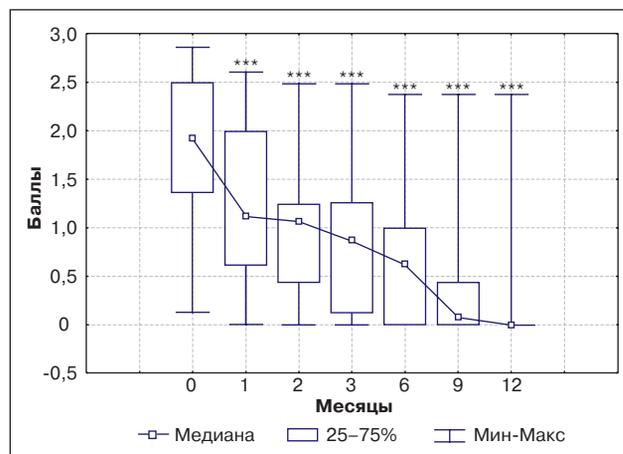
**Таблица 3.** Характеристика фоновой терапии у больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

Препарат	Доза (Ме 25; 75)	Число детей
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед	20 (15; 24)	12
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед + Циклоспорин, мг/кг в сут	21 (16; 24) 4 (4; 4)	13
Преднизолон, мг/сут	12,5 (8; 12)	10
НПВП	—	17

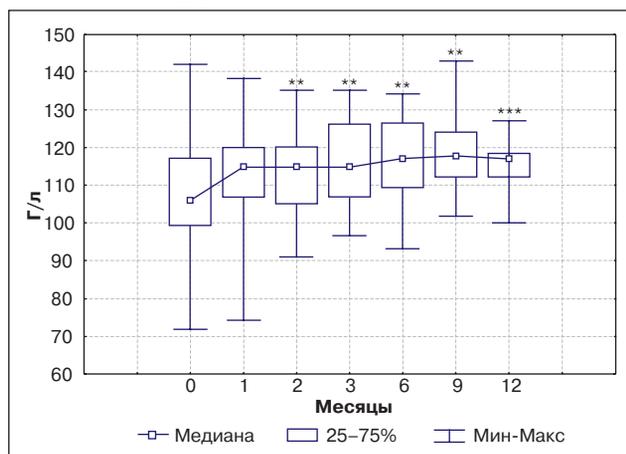
**Рис. 3.** Динамика числа суставов с нарушением функций у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



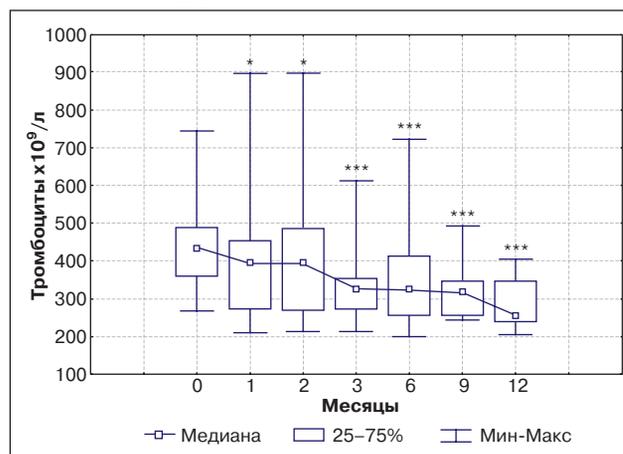
**Рис. 4.** Динамика индекса функциональной недостаточности у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



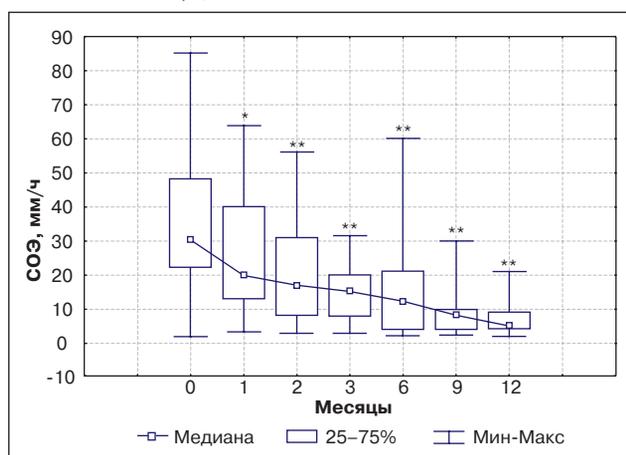
**Рис. 5.** Динамика уровня гемоглобина в эритроцитах у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



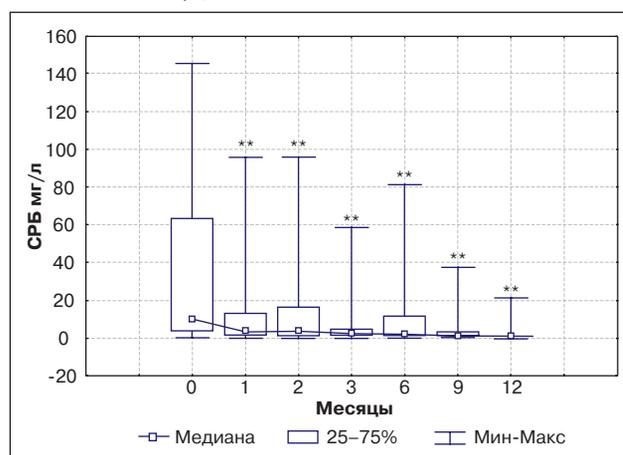
**Рис. 6.** Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



**Рис. 7.** Динамика показателя СОЭ у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



**Рис. 8.** Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом



соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 48 нед лечения медиана индекса функциональной недостаточности была равна 0 ( $p < 0,001$ ).

Терапия этанерцептом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемо-

глобина (рис. 5), снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Нормализация уровня гемоглобина, числа тромбоцитов и сывороточной концентрации СРБ зарегистрирована через 4 нед, а СОЭ — через 6 мес лечения (рис. 5–8). Оценка эффективности терапии этанерцептом по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц показала, что

# Энбрел ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Единственный генно-инженерный биологический препарат в России для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет при неэффективности или непереносимости метотрексата<sup>1-5</sup>

#### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ремикейд, зарегистрирован в РФ в 2001 г., рег. уд. П №012948/01 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира, зарегистрирован в РФ 29.12.06 г., рег. уд. ЛС-002422 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Мабтера, зарегистрирован в РФ 08.12.06 г., рег. уд. П №013127/01 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Актима, зарегистрирован в РФ 16.04.09 г., рег. уд. ЛСР-003012/09

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 25,0 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма рекомендована пациентам с массой тела менее 62,5 кг, включая детей. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

**Показания к применению:** Ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; Детский возраст до 3 лет (растворитель содержит бензиловый спирт).

**Меры предосторожности:** Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

**Способ применения и дозы:** Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. По другим показаниям - см. полную информацию в инструкции по применению.

**Побочное действие:** Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

**Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 14 суток. Возможно использовать 2 дозы из одного флакона лиофилизата для одного пациента.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



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



30% улучшение было достигнуто у 72% больных, 50% — у 40%, а 70% — у 12% пациентов. Через 6 мес лечения у 90% детей сохранялось улучшение по критерию АКР50, а у 59% зарегистрирован показатель АКР70. После 48 нед терапии этанерцептом у 100 и 86% пациентов отмечено 50 и 70% улучшение, соответственно.

В целом анализ эффективности этанерцепта показал, что через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 59% (у 13 из 22) больных, а через 12 мес — у 86% (19 из 22) пациентов.

В целом лечение этанерцептом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Зарегистрированные нежелательные реакции можно разделить на две группы: инфекционные и связанные с инъекцией (табл. 4). Инфекционные нежелательные явления включали острый бронхит (у 3), обострение герпетической инфекции (у 1) и острый ринит (у 1). К серьезным нежелательным явлениям относился острый бронхит. Таким детям проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела и глюкокортикоидами для перорального приема. По поводу острого бронхита была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без осложнений. Обострение герпетической инфекции и острый ринит расценены как несерьезное нежелательное явление. После выздоровления лечение этих детей этанерцептом было продолжено.

У одного из пациентов через 3 мес после включения лечение этанерцептом было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа. У двух детей через 5 нед и 5 мес от начала лечения появилась фебрильная лихорадка, что было расценено как трансформация суставного варианта ЮИА в системный и также послужило основанием для отмены этанерцепта.

На фоне лечения этанерцептом летальных исходов не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Генно-инженерная биологическая терапия открыла новые возможности успешного лечения ювенильного артрита (ЮИА), одного из самых тяжелых хронических заболеваний детского возраста. Среди всех биологических агентов, используемых в ревматологии, наиболее обширный в мире опыт применения у детей с ювенильным артритом накоплен именно в отношении этанерцепта. Этанерцепт явился первым генно-инженерным биологическим препаратом в педиатрической ревматологии, эффект которого был изучен в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования [19, 20, 23–25], и закономерно, что этанерцепт стал первым генно-инженерным биологическим препаратом, зарегистрированным для лечения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артри-

та в США (май, 1999) и странах Европейского союза (февраль, 2000).

По данным многочисленных исследований, этанерцепт высокоэффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Эффективность монотерапии этанерцептом и его комбинации с метотрексатом была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях [15–16, 25].

F. Prince и соавт. показали, что 30% улучшение по критериям АКР-педи было отмечено через 3 мес терапии этанерцептом. Клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 59 (36%) пациентов с поли- и олигоартритом. Наименее эффективной терапия этанерцептом была у больных системным вариантом болезни, что отражает общую статистику эффективности ингибиторов ФНО  $\alpha$  [17].

В исследовании, проведенном D. Lovell с соавт., показано, что у 74% из 69 больных к окончанию 3-месячного применения этанерцепта было достигнуто 30% улучшение по критериям АКР-педи [25].

В исследовании, проведенном в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН, также были получены хорошие результаты лечения уже в первые месяцы наблюдения. Через 1 месяц терапии этанерцептом 30% улучшение было достигнуто у 72% больных, 50% — у 40%, а 70% — у 12% пациентов. К концу 3-го мес лечения 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зафиксировано у 96, 52 и 32% пациентов, соответственно. Скорость наступления эффекта объясняется тем, что свое действие этанерцепт начинает реализовывать вскоре после инъекции. Он связывается с молекулой ФНО, блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности. Этанерцепт в отличие от природно-существующих растворимых рецепторов к ФНО обладает более выраженным и длительно сохраняющимся эффектом [26, 27].

Продолжение терапии этанерцептом, по данным большинства исследователей, ведет к сохранению клинического улучшения и нарастанию эффекта. Так, по результатам исследования B. Nielsen и соавт., проводившегося у 40 пациентов с ЮИА, через 1 год от начала терапии этанерцептом 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зафиксировано в 77, 72 и 50% случаев, соответственно [28].

Однако у больных ЮИА, по-видимому, из-за сложного взаимодействия компонентов цитокиновой сети в патогенезе заболевания возможны и индивидуальные особенности ответа на терапию этанерцептом со значительной отсрочкой в достижении эффекта, что не исключает возможности дальнейшего успешного лечения [21]. Так, в опубликованном в 2010 г. мультицентровом педиатрическом исследовании, выполненном в Нидерландах, у 34 (20%) из 179 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в первые 3 мес приема этанерцепта клинически

Таблица 4. Нежелательные явления у пациентов, лечившихся этанерцептом

Нежелательные явления	Пациенты, абс. (%)
<b>Связанные с инъекцией</b>	
Боль при введении	1 (4)
<b>Инфекционные заболевания</b>	
Острый бронхит	3 (12)
Обострение герпетической инфекции	1 (4)
Острый ринит	1 (4)

значимого ответа получено не было. Несмотря на неэффективность терапии, в данном исследовании лечение было продолжено и обнаружено, что у половины детей, рефрактерных к лечению в первые месяцы, наблюдалось нарастание эффекта в более поздние сроки [22].

В исследовании, проведенном в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН, через 6 мес лечения этанерцептом у 88% детей сохранялось улучшение по критерию АКР50, а у 59% был зарегистрирован показатель АКР70. После 48 нед терапии этанерцептом у 100 и 86% пациентов отмечено 50 и 70% улучшение, соответственно. Этанерцепт через 12 мес индуцировал ремиссию заболеваний у 86% (19 из 22) больных.

Следует отметить, что в исследовании D. Lovell с соавт. по оценке безопасности и эффективности терапии этанерцептом у всех больных ЮИА, закончивших 8-летний период непрерывного применения препарата, было зафиксировано 30, 50 и 70%, а у 18% пациентов — 100% улучшение по АКР-педи [25].

Профиль безопасности этанерцепта у детей, участвовавших в исследовании, проведенном в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН, в целом не отличался от профиля безопасности, который был описан ранее у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуно-

супрессивные препараты. Нежелательные явления проявлялись инфекциями легкой и средней степени тяжести. Вследствие специфического механизма действия, отличного от действия моноклональных антител, применение этанерцепта более безопасно в отношении риска развития туберкулеза по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом, что подтверждается многочисленными данными регистров пациентов [15, 25]. По данным D. Lovell и соавт., на протяжении 8 лет терапии этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не повышалось, тяжелых побочных реакций не отмечено, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолживших лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования дают основания для следующего заключения. Этанерцепт высокоэффективен у больных ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к лечению метотрексатом, и может успешно применяться у пациентов с поли- и олигоартрикулярными вариантами болезни. Этанерцепт существенно увеличивает терапевтические возможности детских ревматологов при лечении рефрактерных вариантов ЮИА и позволяет ожидать улучшение прогноза этого заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. — 794 p.
- Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 387–420.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова. — Москва, 2007. — 325–339.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия: Аутоиммунные заболевания, № 5. — М., 2002. — 127 с.
- Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N., Southwood T.R. Arthritis in children and Adolescents // *Juvenile Idiopathic Arthritis*. — Oxford University Press, 2006. — 456 p.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2008; 31: 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA*. — 2005; 294: 1671–1684.
- El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Res.* — 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
- Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 767–775.
- Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials // *Am. J. Manag. Care.* — 2008; 14 (4): 234–254.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // *Терапевтический Архив*. — 2007; 5: 5–8.
- Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 2392–2401.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО  $\alpha$  в терапии ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (5): 51–57.
- Horneff G., Schmelting H., Biedermann T. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Ann Rheum. Dis.* — 2004; 63 (12): 1638–1644.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis

- (JIA): preliminary data from the German JIA Registry // *Ann Rheum. Dis.* — 2009; 68 (4): 519–25.
- Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2009; 60 (9): 2794–2804.
- Prince F.H.M., Twilt M., ten Cate R. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register // *Ann Rheum. Dis.* — 2008 [published online 15 Apr 2008 doi:10.1136/ard.2007.087411].
- Hayward K., Wallace C. Recent developments in antirheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Arthr. Res. Ther.* — 2009; 11: 216 [doi:10.1186/ar2619].
- Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety // *Eur. J. Pediatr.* — 2011; 170: 157.
- Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. — *Biologics: Targets & Therapy*. — 2009; 3: 127–139.
- Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической практики // *Русский Медицинский Журнал*. — 2010; 27: 1686.
- Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept // *J. Rheumatol.* — 2010; 37: 665–667.
- Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 218–226.
- Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 1987–1994.
- Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2008; 58 (5): 1496–1504.
- Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 342 (11): 763–769.
- Kietz D.A., Pempueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2001; 28: 360–362.
- Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V. et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2008; 26 (4): 688–692.

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Т.Е. Привалова<sup>3</sup>, С.А. Шадрин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

## Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии

### Контактная информация:

Привалова Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350007, Краснодар, Площадь Победы, д. 1, тел.: (861) 268-54-18

Статья поступила: 12.06.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Представлен обзор результатов отечественных исследований по оценке клинической эффективности и безопасности топического бактериального лизата, применяемого с лечебной и профилактической целью у детей с различным преморбидным фоном, в том числе в организованных детских коллективах. После курсового профилактического применения топического лизата достоверно доказано снижение частоты острых респираторных инфекций в период сезонного подъема и обострений хронической патологии ЛОР-органов и дыхательной системы. Показана целесообразность повторных курсов введения препарата с целью профилактики формирования очагов хронической инфекции в носоглотке.

**Ключевые слова:** профилактика, острые респираторные инфекции, местный иммунитет, бактериальный топический лизат, дети, организованные коллективы, микрофлора носо- и ротоглотки.

Иммунотерапия, по определению ВОЗ, — это назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностимулирующей активностью. Это довольно обширная группа фармпрепаратов, из которой наиболее широко применяются иммуномодуляторы. В разные годы в педиатрии, терапии и иммуноло-

гии применялись иммуномодуляторы различных групп. Так, за последние 30–40 лет в клинической медицине с целью воздействия на различные звенья иммунной системы использовались и нуклеинат натрия, и левamisол, и естественные модуляторы иммунного гомеостаза (тимуса экстракт, альфа-глутамил-триптофан), и цитокины (ИНФ  $\alpha$ ,  $\gamma$ , ИЛ 1, ФНО  $\alpha$ ), и другие препараты, обладающие комплексным противовирусным

L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, T.E. Privalova<sup>3</sup>, S.A. Shadrin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

## Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology

The article contains review of Russian research results dedicated to clinical efficacy and safety assessment of topical bacterial lysate, used with therapeutic and prophylactic purpose in children with different premorbid background, including children from welfare institutions. After a course of prophylactic treatment with topical lysate it was proven for certain that prevalence of acute respiratory infections during the seasonal increase of sickness rates as well as exacerbation of chronic ENT and respiratory pathology was lower. It has been shown reasonable to perform refresher courses of treatment with the medication in order to prevent nidus formation in nasopharynx.

**Key words:** prophylaxis, acute respiratory infections, local immunity, bacterial topical lysate, children, welfare institutions, naso- and oropharynx microflora.

и иммуномодулирующим действием, и синтетические стимуляторы иммунитета.

В последнее десятилетие одну из лидирующих позиций в неспецифической иммунотерапии и иммунопрофилактике детей и взрослых заняла группа иммуномодуляторов микробного происхождения, или бактериальных лизатов. В основе эффективности топических лизатов лежит их иммуностропная активность, основанная на модуляции ряда ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета. Именно поэтому топические бактериальные лизаты продолжают оставаться в центре внимания ведущих иммунологов мира, а механизмы их действия постоянно уточняются по мере стремительного развития иммунологии [1–3].

Бактериальные иммуномодуляторы создавались как вакцины, с целью выработки стойкого протективного иммунитета против бактерий. Как класс они были разработаны в 1970-х, а в практику внедрены в течение 1980-х годов. Одним из наиболее часто назначаемых современными клиницистами представителей этой группы является бактериальный топический лизат ИРС 19, который применяется в России с 1999 г. и активно в педиатрии — с 2000 г. За это время ведущие российские ученые провели множество клинических исследований, подтверждающих его высокую профилактическую и лечебную эффективность при ведении детей с различной патологией.

В состав местного иммуномодулятора, изготовленного в виде респираторного спрея, входило 19 бактериальных антигенов (АГ) основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. За последнее десятилетие состав препарата был адаптирован в соответствии с актуальным бактериальным пейзажем. В настоящее время в составе препарата имеются АГ 18 основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Лизис микроорганизмов выполнен с использованием оригинальной методики, которая позволила сохранить их антигенные и иммуногенные свойства. Эти АГ непатогенны, однако их состав и свойства обеспечивают достоверный устойчивый эффект у взрослых и детей при профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей.

Препарат предназначен для ингаляционного введения через носовые ходы. Слизистая оболочка в этой области имеет большую поверхность, чрезвычайно интенсивно снабжается кровью и пронизана лимфатическими сосудами. Будучи очень активной физиологически, она является первым барьером на пути большинства возбудителей инфекции. Применение спрея позволяет распределить равномерно слой препарата на слизистой оболочке, что становится оптимальным условием для быстрого и адекватного развития иммунного ответа.

Благодаря комплексному влиянию на иммунный ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей препарат обладает двойным эффектом: лечебным и профилактическим. Лечебный эффект реализуется через неспецифические факторы местной защиты, которые начинают вырабатываться в течение 1 ч после применения иммуномодулятора.

Попадая на слизистую оболочку, лизаты бактерий вызывают иммунные реакции подобно тем, которые развиваются в ответ на интервенцию возбудителя. Мобилизация защитных механизмов происходит через несколько минут после попадания препарата на поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При этом бактериальные лизаты образуют на поверхности слизистой оболочки тонкий равномерный слой, что создает оптимальные условия для активации местного иммунитета. Местная иммуногенная эффективность препарата обеспечивается, прежде всего, за счет активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами, возрастом уровня специфических и секреторных антител с образованием защитного слоя из иммуноглобулина (Ig) А на поверхности, препятствующей фиксации микроорганизмов. Таким образом, применение бактериальных лизатов активизирует как неспецифические защитные механизмы, так и формирует специфический иммунитет, осуществляя основной принцип вакцинации [3–7]. Важно, что топический лизат действует местно, т.е. непосредственно во входных воротах инфекции дыхательных путей, чем и объясняется минимальное число побочных эффектов и быстрое наступление желаемого эффекта.

Препарат уже давно привлекает внимание врачей разных специальностей: отоларингологов, иммунологов, аллергологов, педиатров, терапевтов, пульмонологов и фтизиатров. Учитывая интраназальный путь введения, препарат активно стали применять для лечения ринитов и риносинуситов различной этиологии и формы (вирусные, бактериальные, острые и хронические). Многочисленные клинические исследования и наблюдения на репрезентативных группах пациентов показали достоверное увеличение синтеза секреторного IgA в слизистой оболочке носа, слюне, и увеличение содержания лизоцима, повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток [1, 8, 9]. Применение топического бактериального лизата при лечении вирусного ринита на ранней стадии приводит к уменьшению явления отека слизистой оболочки носоглотки, разжижению назального секрета и усилению его оттока, а также усилению фагоцитарной активности макрофагов и стимуляции интерферонотенеза, что позволяет предотвратить развитие бактериального воспаления, сократить среднюю продолжительность заболевания в 1,5–2 раза (на 2–3 дня) с достоверностью для ринита —  $p < 0,001$ , для ринофарингита —  $p < 0,01$ ; избежать назначения антибактериальных препаратов [9], которые в начале XXI века из-за широкого необоснованного назначения вызвали высокую антибиотикорезистентность практически во всех странах, в том числе России. У 1/5 больных удалось добиться abortивного течения патологического процесса при использовании топического бактериального лизата по сравнению с контрольной группой [5, 7, 8, 10–12].

Включение препарата в базовую терапию острого синусита (полусинтетические пенициллины, местные сосудосуживающие средства, физиотерапия, saniрующие пункции верхнечелюстных пазух) у 55 детей в возрасте от 1 года до 13 лет выявило положительные

результаты в 100% случаев. При этом выздоровление наступило у 89% пациентов, из них у 100% у детей с катаральными формами и у 81% у больных с гнойными формами заболевания; в 11% случаев установлено улучшение. Число койко-дней, проведенных больными в стационаре, как и число пункций верхнечелюстных пазух, в основной группе было меньше по сравнению с контрольной, получавшей стандартную терапию. Курс лечения до полного выздоровления составил 7–8 дней [7, 10, 11, 13].

Некоторые работы посвящены изучению результатов применения бактериальных топических лизатов у больных аллергическими заболеваниями, такими как аллергический ринит и бронхиальная астма [8, 14, 15]. Известно, что одним из триггерных факторов, указанных выше нозологий, являются острые респираторные инфекции (ОРИ). Следовательно, своевременная и эффективная профилактика ОРИ на фоне адекватной базисной терапии будет способствовать достижению контроля над этими заболеваниями и удлинять их ремиссию. Это доказано многочисленными работами. Так, например, И.И. Балаболкин и соавт. (2001), В.А. Булгакова и соавт. (2006) показали, что у детей, больных бронхиальной астмой, лечившихся топическим иммуномодулятором, снижалась частота ОРИ в 2 раза ( $p < 0,05$ ), а число обострений бронхиальной астмы — в 1,3 раза. Применение спрея способствовало снижению частоты обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза ( $p < 0,001$ ); кроме того, по сравнению с предыдущими обострениями, продолжительность их уменьшилась в 1,8 раз ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе детей с бронхиальной астмой, получавших базисную терапию, не было отмечено снижения респираторной заболеваемости. На фоне лечения отмечалось повышение содержания IgG в сыворотке крови, повышение уровня IgA2 в слюне. Уровни Ig M и A в сыворотке крови не претерпевали существенных изменений после завершения лечения. Применение препарата не ухудшало вентиляционную функцию легких, а у 45% детей терапия бактериальным лизатом способствовала либо нормализации, либо уменьшению выраженности нарушений вентиляционной функции легких [4, 14].

Р.В. Полторак в 2009 г. показал в своей работе клинически значимое улучшение функций носа при персистирующем аллергическом рините на фоне включения бактериального топического лизата в комплексную терапию. Применение топических бактериальных лизатов у пациентов, страдающих аллергическим персистирующим ринитом, приводит к значимым изменениям показателей мукозального иммунитета, выражающимися снижением в смывах из полости носа уровня интерлейкина (ИЛ) 4 при одновременном увеличении содержания интерферона (ИФН)  $\gamma$  и компонентов IgA [1, 4, 8, 9, 12, 14–17].

Наибольшее число исследовательских работ посвящено применению интраназального бактериального топического лизата с целью профилактики ОРИ, особенно у часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) [2, 3, 5–10, 12–40]. Это обусловлено тем, что, несмотря на новые

представления об этиопатогенезе ОРИ и огромное количество лекарственных препаратов в арсенале врача, болезни органов дыхания по сей день занимают первое место в структуре заболеваемости у взрослых, а у детей составляют 68–72% — в возрасте до 14 лет, 76–82% — до 4 лет. В развитых странах у 25% детей в возрасте меньше 1 года и у 18% детей в возрасте 1–4 лет респираторные инфекции зачастую рецидивируют [39]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,5 млрд случаев ОРИ, что составляет 1/3 всего населения планеты и 75% всей инфекционной патологии. В среднем за один год ребенок болеет ОРИ 6–10 раз. Ежегодно в России регистрируется около 50 млн случаев инфекционных заболеваний, среди которых ОРИ составляют до 90%. Доля ЧДБД колеблется в широком диапазоне и у детей в возрасте от 3 до 6 лет составляет 15–75%, не имея тенденции к снижению [6, 23, 24, 32, 37–39].

Учитывая актуальность и социально-экономическую значимость ОРИ во всем мире, в 2006 г. в России одобрен «Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам». Междисциплинарный подход к выработке консенсуса по топическим бактериальным лизатам помог обобщить опыт их длительного применения, выработать единые критерии оценки их действия и создать дальнейшие предпосылки для их применения в различных областях клинической медицины [2].

Многими авторами был изучен иммунный статус ЧДБД, цитологический состав смывов со слизистой оболочки носа, слизистого секрета ротоглотки. К особенностям иммунного статуса ЧДБД следует отнести значительные изменения клеточного и гуморального иммунитета, выражающиеся в снижении содержания в крови ИФН  $\gamma$  и уровня сывороточных иммуноглобулинов классов G и A, CD8+, уровня IgA в слюне, в повышении концентрации CD4+T лимфоцитов наряду с повышенным содержанием в крови CD23+ и CD25+ иммунокомпетентных клеток, ИЛ 4 и 8; у 30–35% ЧДБД определяется повышение сывороточного уровня IgM и общего IgE [9, 13–15, 17, 19, 21, 25, 40].

С.Ю. Артёмова и соавт. (2008) показали, что назначение топического иммуномодулятора при острой респираторной инфекции сопровождается изменениями клеточного состава слизистого секрета ротоглотки, которые свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса в данном отделе респираторного тракта и начале репаративных изменений с восстановлением эпителиального барьера: уменьшении общего числа нейтрофилов слизистой ротоглотки до нормального уровня (с 17,4 до 9,0%) и макрофагов (с 14,0 до 3,7%) при одновременном увеличении числа эпителиальных клеток (с 59,9 до 86,1%). Профилактический прием бактериального лизата способствует повышению числа нейтрофилов слизистой ротоглотки (с 24,5 до 37,2%) у здоровых детей, что может служить отражением адекватного иммунного ответа на действие бактериального лизата. Кроме того, исследования доказали, что при использовании иммуномодулятора на фоне острой респираторной инфекции меняется динамика клеточного ответа слизистой оболочки полости носа: снижается число

# ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ДОСТУПА НЕТ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ  
реклама



Р У № П N012103/01

## НЕ ДАЙТЕ ИНФЕКЦИИ ПРОНИКНУТЬ В ОРГАНИЗМ

ИРС®19 — Иммуномодулирующий Респираторный Спрей — активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания. Надежная профилактика респираторных инфекций на 3-4 месяца. Дополнительный эффект элиминации патогенов.

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев

### ИРС® 19 (лизатов бактерий смесь)

Регистрационный номер в России: П №012103/01. Спрей назальный. Фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов. Показания к применению: Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа или других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, аутоиммунные заболевания. Применение во время беременности: Использование препарата во время беременности не рекомендуется. Способ применения и дозы: ИРС® 19 применяют интраназально путем аэрозольного введения, 1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора. В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес.: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. Для лечения: детям с 3 мес. до 3 лет: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 — 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Побочное действие: возможны эритемоподобные и экземоподобные реакции, крапивница, ангионевротический отек; приступы астмы и кашель, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение температуры тела (>39°C), в единичных случаях — тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема. В начале лечения может наблюдаться ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Особые указания: В начале лечения могут иметь место кратковременное чиханье и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела  $\geq 39^\circ\text{C}$ , требующее отмены препарата. У пациентов с бронхиальной астмой возможно учащение приступов, требующее прекращения лечения. Передозировка: До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось. Условия хранения: в строго вертикальном положении при температуре не выше  $25^\circ\text{C}$ , не замораживать, в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: без рецепта. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (495) 411 6911, факс: (495) 411 6910

[www.prostude.net](http://www.prostude.net)  
[www.abbott-products.ru](http://www.abbott-products.ru)

 **Abbott**  
A Promise for Life

нейтрофилов (с 58,4 до 41,0%), увеличивается число эозинофилов (с 13,4 до 23,7%) и активность местных клеточных реакций, что является наиболее целесообразным в период обратного развития острого процесса и указывает на благоприятное течение заболевания. Профилактический прием препарата сопровождается увеличением числа нейтрофилов в секрете со слизистой оболочки носа (с 21,5 до 38,6%) и усилением макрофагальной реакции (с 5,7 до 11,4%), что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте бактериальных лизатов с активацией местного противовоспалительного ответа [25, 40].

Известно, что наиболее часто этиологическим фактором респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов у детей являются следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*. Кроме того, при изучении микробного пейзажа носо- и ротоглотки у детей в организованных коллективах выявлен большой процент бессимптомного носительства данных микроорганизмов [40, 41]. Микробиологический мониторинг выявил, что на фоне приема препарата происходит достоверное снижение количества микроорганизмов, относящихся к патогенной и условно патогенной флоре, часто резистентной к антибиотикам, применяемым в амбулаторной практике, с параллельным увеличением количества микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре носо- и ротоглотки [42, 43]. К сожалению, полученные результаты нивелировались через 3–6 мес, что доказывает необходимость повторных курсов применения препарата [42–44].

В связи с вышеизложенным, в России разработан ряд практических рекомендаций ведения больных с респираторной патологией и часто болеющих детей. На протяжении последних одиннадцати лет проведены клинические исследования, доказавшие эффективность бактериальных топических лизатов в профилактике и лечении ОРВИ у детей [42–45] и взрослых [5, 12]. Однако эти заболевания по-прежнему занимают лидирующие места. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного, дошкольного и младшего школьного возраста, и эта проблема в настоящее время является нерешенной. Многочисленными наблюдениями установлено, что отмечается увеличение острой респираторной заболеваемости у ребенка с началом посещения дошкольного образовательного учреждения (ОРВИ возникают в среднем 8–10 раз на первом году посещения ДОУ, 5–6 раз — на втором и 3–4 раза — на третьем), при заезде в санатории и оздоровительные лагеря, что снижает эффективность оздоровительных программ. В группе ЧБД ОРВИ регистрируется практически ежемесячно [3, 25, 30, 31, 40, 44].

Частота указанной патологии у этих групп детей обусловлена многими факторами. С одной стороны, анатомо-физиологическими особенностями (возрастным несовершенством иммунной системы, гиперплазией лимфоидной ткани, способствующей в некоторых случаях формированию очагов хронической инфекции),

с другой — посещением ДОУ детьми с явлениями ОРВИ или не до конца выздоровевшими, низкой медицинской активностью нашего населения, когда пациенты обращаются за медицинской помощью только в связи с заболеванием и не посещают врача с профилактической целью и др.

Именно поэтому основной задачей теоретической и практической педиатрии в настоящее время является восстановление профилактической направленности работы. Необходимо современное переосмысление комплексного подхода к проблеме здоровья детей; надо активизировать массовую профилактическую работу, и наиболее удобный плацдарм для этого — организованные коллективы. Совершенно очевидно, что одним из основных путей улучшения здоровья детей является создание адекватной современным условиям системы медицинского обслуживания в образовательных учреждениях. Именно от условий пребывания и организации образовательного процесса во многом зависит формирование здоровья в детском возрасте. Создание и реализация эффективных, научно обоснованных оздоровительных программ в этих учреждениях позволит «приблизить» профилактическую, оздоровительную, коррекционную работу к каждому конкретному ребенку. Все это объясняет интерес исследователей к коллективному использованию топических лизатов в детских организованных коллективах.

Учитывая достаточно длительное в течение суток пребывание детей в ДОУ, домах ребенка, санаториях и оздоровительных лагерях, логично предположить формирование у них группового лабильного микробиоценоза верхних дыхательных путей. В этой связи попытка коллективного применения топического бактериального лизата представляется весьма перспективной. Важным преимуществом спрея является его простота применения и условия хранения, из-за которых в ряде случаев родители предпочитали изолированное применение препарата проведению других оздоровительных мероприятий (полоскание зева, промывание носа физиологическим раствором, применение интерферонов и пробиотиков) [3, 25, 29, 30, 40, 44].

В указанных наблюдениях исследовали объективные и субъективные клинические проявления, переносимость препарата, мониторинг иммунологических и микробиологических показателей на фоне курсового применения бактериального топического лизата, а также катamnестические данные методом анкетирования родителей, педагогов и анализа медицинской документации образовательных учреждений.

Так С.Ю. Артемова и соавт., оценивая эффективность коллективного применения топического бактериального лизата у первоклассников при лечении ОРВИ, отметили улучшение иммунологических показателей (см. выше), ускорение регресса клинических проявлений ( $p < 0,05$ ) со стороны носо- и ротоглотки по сравнению с детьми контрольной группы, а также последующее снижение эпизодов ОРВИ почти в шесть раз на первом месяце ( $p < 0,05$ ) и в пять раз — в последующие четыре месяца ( $p < 0,001$ ) [25, 40].

Н.А. Коровина и соавт. показали, что применение спрея у часто болеющих дошкольников в санатории позволяет

повысить эффективность запланированной программы реабилитации за счет снижения количества эпизодов внутрисанаторной ОРИ в два раза ( $p < 0,05$ ), а также обострений аденоидитов и тонзиллитов, выявляемых при заезде [28, 29, 30].

Наблюдения Т.Е. Приваловой и соавт. в течение года за дошкольниками, получившими по два курса профилактического приема иммуномодулятора в условиях ДОО, показали достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение клинических симптомов в виде уменьшения гиперемии, сухости слизистой оболочки, заложенности и выделений из носа, некоторого уменьшения плотности лимфоузлов в первые семь дней приема препарата с последующим улучшением ( $p < 0,001$ ) к моменту окончания курса (21-й день) за счет отсутствия гиперемии, сухости, отека слизистой оболочки, прекращения выделений из носа при аденоидитах, уменьшения размеров и плотности определяемых ранее групп лимфоузлов. Осмотр детей через 1 мес после окончания курса приема препарата (52-й день) выявил стабильность объективных данных, с балльной оценкой  $3,6 \pm 0,20$  при имеющихся  $8,5 \pm 0,37$  баллов на момент начала приема препарата.

Контрольный осмотр детей через 6 мес от начала курса лечения обнаружил ухудшение их состояния по сравнению с объективными данными на момент окончания курса в виде повторного появления гиперемии и отека слизистой носа, затруднения носового дыхания, увеличения и уплотнения периферических лимфоузлов. У половины детей отмечено повторное увеличение и изменение кон-

систенции периферических лимфатических узлов, появление симптомов аденоидита, фарингита, сохраняющаяся гипертрофия небных миндалин.

Это отражено в достоверном увеличении ( $p < 0,01$ ) балльной оценки с  $3,4 \pm 0,15$  до  $5,5 \pm 0,32$ . Однако и через 6 мес от начала введения препарата объективные данные оставались лучше, чем в начале наблюдения, что достоверно ( $p < 0,001$ ) отражено в балльной оценке:  $5,5 \pm 0,32$  и  $8,5 \pm 0,37$ , соответственно. Данное обстоятельство подтверждает профилактическое действие препарата в пределах нескольких месяцев, и необходимость его повторного введения.

Так же, как и другими авторами, было отмечено уменьшение числа эпизодов ОРЗ до единичных случаев. По данным анкетирования родителей, опроса воспитателей, журнала посещаемости, дети практически в полном составе посещали ДОО в зимне-весенний период, следующий после окончания второго курса применения топического лизата [44].

Таким образом, многолетний опыт применения бактериальных топических лизатов, доказанная их высокая эффективность в лечении и профилактике ОРЗ, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, простота в применении и хорошая переносимость позволяют рекомендовать препарат ИРС 19 для применения в детских организованных коллективах с профилактической целью, включать его в оздоровительные и реабилитационные программы. Для получения более стойкого профилактического эффекта необходимо проводить повторные курсы с интервалом 3–6 мес.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И. Иммуноterapia пациентов с респираторной аллергией // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2002; 4 (9): 28–33.
2. Симпозиум «Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам». Специальный оттиск // *Лечащий врач*. — 2006; 4: 10.
3. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Гаращенко Т.И. Перспективы применения иммуномодуляторов в программе оздоровления часто и длительно болеющих детей образовательных учреждений // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005; 4 (4): 20–24.
4. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. и др. Применение топических иммуноотропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией // *Педиатрическая фармакология*. — 2006; 3 (4): 56–62.
5. Гунчиков М.В., Винников А.К. Эффективность ИРС®19 в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Русский медицинский журнал*. — 2000; 8 (17): 712–714.
6. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей: Пособие для врачей. — М., 2009. — 35 с.
7. Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Демина Е.Д. и др. Местный иммуномодулятор ИРС 19 в комплексной терапии ОРЗ // *Детские инфекции*. — 2006; 4: 51–54.
8. Шмелева Н.И., Леонова М.В. и др. Оценка эффективности препарата ИРС®19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей // *Детский доктор*. — 2000; 6: 16–18.
9. Торшхоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // *Педиатрическая фармакология*. — 2006; 1: 13–17.
10. Маркова Т.П. Бактериальные иммуномодуляторы // *Русский медицинский журнал*. — 2009; 3: 24–27.
11. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС®19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей // *Детский доктор*. — 2000; 2: 10–13.
12. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю. и др. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // *Русский медицинский журнал*. — 2003; 11 (8): 446–448.
13. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС®19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей // *Детский доктор*. — 2000; 4: 16–20.
14. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б. и др. Эффективность профилактики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001; 6: 56–59.
15. Карамуллин М.А., Говорун М.И., Полторак Р.В. Клиническая эффективность топических бактериальных лизатов у больных персистирующим аллергическим ринитом // *Рос. оториноларингология*. — 2008; 3: 15–17.

16. Зверева Н.Н., Шамшева О.В. Эффективность топического бактериального лизата в лечении и профилактике острых респираторных инфекций // *Детские инфекции*. — 2010; 4: 51–54.
17. Таги-заде Т.Г. Клинико-патогенетическое обоснование иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей мегаполисов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 30 с.
18. Лучихин Л.А., Полякова Т.С., Миронов А.А. Опыт применения препарата ИРС®19 для профилактики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Вестник оториноларингологии*. — 2000; 4: 54–57.
19. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС®19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор*. — 2001; 1: 22–28.
20. Гаращенко Т.И., Ершов Ф.И. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? (Новый взгляд на старую проблему). Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов / Юбилейный сборник научных трудов. — М., 2001.
21. Лыткина И.Н., Ежлова В.А., Писарева В.А. и др. Оценка эффективности применения препарата ИРС®19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // *Детский доктор*. — 2001; 4: 62–64.
22. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2002; 4 (3): 7–14.
23. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.А., Зырянов С.К. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе // *Русский медицинский журнал*. — 2004; 12 (2): 80–83.
24. Липатова М.К. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // *Русский медицинский журнал*. — 2006; 14 (24): 1569–1574.
25. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е., Гончарук З.Н. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (6): 52–55.
26. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф. Лечение и профилактика рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей // *Детские инфекции*. — 2008; 7 (3): 49–52.
27. Власова Е.В., Тузанкина И.А., Шершнева В.Н., Волков М.А. Применение смеси лизатов бактерий у детей первого года жизни с повторными бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 40–46.
28. Коровина Н.А. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2009; 87 (5): 104–109.
29. Коровина Н.А., Заплатникова Л.В. Современные возможности профилактики и лечения рекуррентных инфекций органов дыхания у детей // *Педиатрия*. — 2009; 3: 88–92.
30. Коровина Н.А. и др. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей // *Педиатрия*. — 2009; 88 (6): 116–121.
31. Лыткина И.Н., Писарева В.А., Иваненко Т.Н. и др. Оценка эффективности применения топического иммуномодулятора для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2009; 6 (5): 12–16.
32. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. и др. Профилактика и лечение респираторных заболеваний у часто болеющих детей топическими бактериальными лизатами // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (6): 92–96.
33. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // *Лечащий врач*. — 2009; 1: 43–48.
34. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. и др. Лечебно-профилактическая эффективность бактериальных лизатов при респираторных заболеваниях // *Детские инфекции*. — 2010; 1: 31–36.
35. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // *Русский медицинский журнал*. — 2010; 18 (2): 77–82.
36. Шамшева О.В., Зверева Н.Н. Лечебная и профилактическая эффективность комплексного топического иммуномодулятора при острых респираторных инфекциях // *Вопросы современной педиатрии*. — 2011; 10 (1): 73–76.
37. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2009; 4: 20–24.
38. Эффективная профилактика и лечение вирусных и бактериальных заболеваний дыхательных путей: реалии и перспективы (Дискуссионный круглый стол «Мировой опыт профилактики и лечения вирусных и бактериальных респираторных инфекций в современных условиях глобализации и открытых границ») // *Новости медицины и фармации*. — 2009; 16 (290).
39. Отчет Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ», 2009. URL: <http://www.fcgsen.ru/>
40. Артемова С.Ю. Оптимизация лечебных и профилактических программ в организованных детских коллективах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2008. — 25 с.
41. Катосова Л.К., Намазова Л.С., Кузнецова М.Н. и др. Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2007; 4 (2): 9–14.
42. Феликсова Л.В., Мескина Е.Р., Галкина Л.А. и др. Современные подходы к коррекции микробиоценоза ротоглотки // *Лечащий врач*. — 2009; 10: 71–73.
43. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (5): 109–112.
44. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шаббаева Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях // *Педиатрическая фармакология*. — 2011; 8 (3): 93–99.
45. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // *Лечащий врач*. — 2006; 9: 50–56.

Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Международный опыт применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 07.06.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В статье представлен анализ международного опыта применения абатацепта в лечении рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Эффективность блокады ко-стимуляции Т лимфоцитов в терапии тяжелого аутоиммунного переднего увеита доказана в экспериментальных моделях. Описанные клинические случаи демонстрируют, что абатацепт является эффективным и хорошо переносимым биологическим препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости традиционных иммунодепрессантов и антагонистов ФНО α.

Представленные результаты свидетельствуют о перспективности применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, а также о необходимости продолжить исследование по эффективности и переносимости препарата при длительном применении.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, увеит, лечение, абатацепт, блокатор ко-стимуляции лимфоцитов, биологический агент.

Хронический передний увеит отмечается у 15–20% пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и является одним из самых серьезных проявлений заболевания. Течение увеита зачастую приводит к развитию осложнений [1]. В 40% случаев наблюдается снижение остроты зрения, а в 10% — слепота. Несмотря на успехи в лечении артрита, терапия увеита остается большой проблемой для детских ревматологов

и офтальмологов. Согласно существующим клиническим рекомендациям, препаратами первой линии для лечения увеита являются топические и оральные глюкокортикоиды в сочетании с метотрексатом [2]. В случае их неэффективности или при более тяжелом течении увеита применяют циклоспорин [3] и микофенолата мофетил [4], а при неэффективности последних — блокаторы ФНО α (инфликсимаб [5] и адалимумаб [6]).

R.V. Denisova<sup>1</sup>, E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## International practice of abatacept use in treatment of refractory uveitis in patients with idiopathic juvenile arthritis

The article contains analysis of international practice of abatacept use in treatment of refractory uveitis in patients with idiopathic juvenile rheumatoid arthritis.

Efficacy of T-cell co-stimulation blockade in treatment of severe autoimmune frontal uveitis has been proven on the models. Described clinical cases show that, abatacept is an effective and well tolerated biological drug, that allows achieving success in treatment even after proven inefficacy and intolerance of traditional immunosuppressants and TNF α antagonists.

Shown results testify to availability of a abatacept treatment of a refractory uveitis in patients with juvenile idiopathic rheumatoid arthritis and the necessity of further efficacy and tolerance research with protracted therapeutic schemes.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, uveitis, treatment, abatacept, lymphocyte co-stimulation blockade, biological treatment.

Эффективность антиФНО терапии для лечения хронического переднего увеита представлена только в открытых клинических исследованиях, причем процент улучшений в них сильно различается; также отсутствуют контролируемые исследования. Именно поэтому при неэффективности блокаторов ФНО  $\alpha$  возможно использование других биологических агентов, одним из которых является абатацепт.

Абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb, США) — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Абатацепт блокирует активацию Т лимфоцитов. Для полной активации Т лимфоцитов необходимы 2 сигнала от антигенпрезентирующей клетки. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующихся на мембране антигенпрезентирующих клеток, а второй — за счет взаимодействия стимулирующих рецепторов на Т лимфоцитах и соответствующих лигандов на антигенпрезентирующих клетках [7–10]. Существует несколько механизмов активации. Наиболее изученный стимулирующий сигнал обеспечивается взаимодействием молекулы CD28 Т лимфоцитов и CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках. Активированные Т лимфоциты экспрессируют цитотоксический Т лимфоцит ассоциированный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; CTLA4). CTLA4 с более высокой авидностью связывается с CD80/CD86 и является эндогенным ингибитором активации Т лимфоцитов [11]. Важно отметить, что в молекуле абатацепта модифицированный Fc фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [12]. Как и нативный CTLA4, абатацепт связывается с CD80/CD86 с более высокой авидностью, чем CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов [13]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты.

Эффективность и безопасность абатацепта для лечения ювенильного идиопатического артрита, не ассоциированного с увеитом, была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое было включено 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ЮИА (олигоартрит, полиартрит РФ- и РФ+, системный вариант без системных проявлений) [14, 15]. Наличие увеита являлось критерием исключения пациентов из исследования. Абатацепт вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0–2–4 нед и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50% улучшение (ACR Pedi 50) — у 95 (50%), 70% улучшение (ACR Pedi 70) — у 54 (28%), 90% улучшение (ACR Pedi 90) — у 24 (13%) детей [14]. В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 пациентов было включено 122 ребенка, у которых было зарегистрировано 30% улучшение по ACR Pedi; из них 60 получали абатацепт и 62 — плацебо. Целью второй фазы являлось сравнение времени развития обострений у больных, лечив-

шихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, получавших абатацепт, была достоверно меньше, чем доля детей в группе плацебо (20 и 53%, соответственно, в конце двойного слепого периода) [14]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в основной группе и ухудшились у пациентов, получавших плацебо. Через 6 мес терапии 30% улучшение по ACR Pedi 30 было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом, в сравнении с 69%, получавших плацебо. Согласно критериям ACR Pedi, 50, 70 и 90% улучшение было зарегистрировано у 77, 53 и 40% детей, получавших абатацепт. В группе детей, получавших плацебо, отмечалось снижение уровня ответа в сравнении с аналогичным показателем на момент включения в двойную слепую фазу исследования [14]. В результате исследования была показана хорошая переносимость абатацепта. Частота развития нежелательных явлений в группе плацебо и абатацепта была одинаковой — у 55 и 62% пациентов, соответственно. Постинфузионные реакции наблюдались у 4% больных в период открытой фазы и у 3% больных в группах абатацепта и плацебо в двойном слепом периоде. Результаты данного исследования доказывают, что абатацепт является эффективным и хорошо переносимым биологическим препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости традиционных иммунодепрессантов и антагонистов ФНО  $\alpha$ .

В доступной литературе опубликованы немногочисленные клинические наблюдения применения абатацепта у детей с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом.

Первый опыт применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита описан S. Angeles-Han с соавт. в 2008 г. у пациентки с псориатическим артритом и увеитом, дебютировавшими в возрасте 5 лет [16]. В связи с активностью увеита на протяжении 11 лет болезни девочка получала системные и топические глюкокортикоиды, иммунодепрессанты в различных комбинациях (метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил, циклофосфамид, сульфасалазин), биологические агенты (инфликсимаб, даклизумаб, этанерцепт, ритуксимаб). Однако, несмотря на проводимую терапию, контролировать активность суставного синдрома и воспалительных изменений сосудистого тракта глаза не удавалось. В возрасте 16 лет пациентке был назначен абатацепт в дозе 500 мг по схеме 0–2–4 нед и далее каждые 4 нед. На фоне терапии удалось добиться ремиссии увеита, снизить дозу преднизолона до 5 мг/сут, циклоспорина — до 2,5 мг/кг массы тела в сут, отменить сульфасалазин и нестероидные противовоспалительные средства. В течение 18 мес терапии абатацептом у девочки не было зарегистрировано признаков обострения артрита и новых осложнений увеита, улучшилась острота зрения.

F. Zulian с соавт. представили данные открытого проспективного исследования эффективности и безопасности абатацепта у 7 пациентов с тяжелым ревматоидным увеитом [17]. У всех детей отмечался двусторонний хронический передний увеит, рефрактерный к классическим иммунодепрессантам и блокаторам ФНО  $\alpha$ . Диагноз увеита установлен согласно стандартам рабочей группы по номенклатуре увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria). Обострение увеита устанавливалось при повышении на 2 уровня числа клеток в передней камере глаза, а улучшение — при снижении на 2 уровня или исчезновении клеток в передней камере глаза. Согласно данному стандарту, проводилась

также оценка остроты зрения и таких осложнений увеита, как катаракта, отек диска зрительного нерва. Осмотр офтальмологом проводился ежедневно или ежемесячно в зависимости от тяжести течения увеита. Оценка активности суставного синдрома проводилась 1 раз в 3 мес. Критериями включения в данное исследование являлись неадекватный ответ на стандартную терапию иммунодепрессантами (метотрексатом, лефлуномидом, микофенолата мофетилем или циклоспорином), неэффективность антиФНО терапии, а также прогрессирование осложнений увеита. Пациенты, включенные в исследование, получали противоревматические препараты в стандартных дозах в течение нескольких месяцев: метотрексат — 10–20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (максимально 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела); циклоспорин — 2–5 мг/кг массы тела в сут (максимально 200 мг/сут); микофенолата мофетил — 0,5–1 г/м<sup>2</sup> поверхности тела в сут (максимально 2 г/сут), лефлуномид — 100 мг в течение 3 дней, а затем 20 мг ежедневно; этанерцепт — 0,4 мг/кг массы тела дважды в нед (максимально 50 мг/нед); инфликсимаб — 3–5 мг/кг массы тела каждые 4–6 нед (максимально 350 мг на введение); адалимумаб — 20–40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые 2 нед (максимально 40 мг на введение). После 4 нед периода вымывания пациентам был назначен абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела (максимально 750 мг на введение) внутривенно в течение 30 мин по схеме 0–2–4 нед и далее ежемесячно. В сочетании с абатацептом пациенты получали метотрексат по 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела и низкую дозу глюкокортикоидов для перорального приема (максимально 0,2 мг/кг массы тела в сут). Частоту обострений увеита оценивали ретроспективно в течение 6 мес до терапии абатацептом и проспективно — в течение полугода на фоне лечения препаратом.

В исследование были включены 6 девочек и 1 мальчик с олигоартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. Возраст дебюта увеита варьировал от 3 до 14 лет (среднее значение — 6,1 лет), средняя продолжительность течения увеита на момент назначения абатацепта составила 11,6 лет (от 3 до 17 лет). У всех пациентов исходно имелись сочетанные проявления увеита: кератопатия (5), задние синехии (4), катаракта (5), задняя отслойка сетчатки (1), кистовидный макулярный отек (3).

У 5 пациентов (1, 3, 5, 6 и 7) хронический увеит был рефрактерным к терапии инфликсимабом и адалимумабом. У одного пациента (2-й) инфликсимаб был отменен в связи с развитием тяжелой трансфузионной реакции, а адалимумаб оказался неэффективным, у другого (4-й) — инфликсимаб был отменен в связи развитием неврита зрительного нерва.

Пациенты получали абатацепт в течение 7–11 мес (в среднем 9,2 мес). Одному пациенту препарат был отменен через 3 мес от начала терапии в связи с появлением кожной аллергической реакции, грибковым поражением слизистых оболочек и обострением артрита. У других пациентов во время исследования не зарегистрировано ни инфузионных реакций, ни других нежелательных явлений.

У всех пациентов был отмечен положительный ответ на терапию абатацептом: у 3 из них зарегистрировано снижение активности увеита уже через 2 нед от начала лечения, у 3 — через 4 нед, у 1 — через 6 мес. Частота обострений увеита уменьшилась в среднем с 3,7 (от 3 до 5) до 0,7 (от 0 до 2) случаев в течение 6 мес терапии абатацептом. За время наблюдения только у трех пациентов было зарегистрировано нетяжелое обострение увеита,

которое не потребовало повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Важно отметить, что двум из 4 пациентов, получавших глюкокортикоиды, удалось их полностью отменить, а двум другим — наполовину снизить суточную дозу.

Перед назначением абатацепта у всех пациентов персистировал активный артрит. На фоне терапии абатацептом у 6 детей (кроме пациента 2) было зарегистрировано уменьшение активности суставного синдрома, которое развивалось более медленно, чем уменьшение активности увеита. У 5 пациентов на фоне лечения зарегистрирована ремиссия суставного синдрома.

N. Kenaway с соавт. опубликовали опыт применения абатацепта у двух больных с ревматоидным увеитом [18]. Первая пациентка наблюдалась в клинике с возраста 5 лет, когда впервые был диагностирован олигоартрит, ассоциированный с увеитом. В дебюте болезни девочка получала глюкокортикоиды внутрисуставно, нестероидные противовоспалительные средства, преднизолон перорально в дозе от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сут. Однако, несмотря на проводимую терапию, суставной синдром прогрессировал; девочке был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела подкожно, затем этанерцепт в дозе 0,4 мг/кг массы тела дважды в нед. Данная терапия не контролировала активность переднего увеита; острота зрения у пациентки катастрофически снижалась, в связи с чем этанерцепт был отменен и назначен инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела на введение. Но в связи с отсутствием положительного эффекта инфликсимаб был заменен на адалимумаб в дозе 40 мг на введение с частотой 1 раз в нед. Комбинированная терапия метотрексатом и адалимумабом не купировала активность увеита и артрита; девочка продолжала получать глюкокортикоиды внутрисуставно, внутривенно и ретробульбарно. Вследствие развития катаракты пациентке было проведено оперативное вмешательство — экстракция катаракты левого глаза. На момент назначения абатацепта пациентке было 17 лет. При проведении обследования у нее выявлялись свежие преципитаты на роговице; активность передней камеры глаз соответствовала 3+ степени, число клеток 1+, помутнение стекловидного тела 3+. Адалимумаб был отменен, назначен абатацепт в дозе 500 мг внутривенно по схеме 0–2–4 нед, а затем ежемесячно. Активность увеита купировалась после 4 инфузий препарата. В течение последующих 12 мес терапии абатацептом у пациентки сохранялась ремиссия увеита, однако суставной синдром рецидивировал.

У второй пациентки артрит и увеит дебютировали в возрасте 8 лет. По поводу увеита девочке назначались топические стероиды, метотрексат (в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед) в комбинации с циклоспорином (в дозе 4 мг/кг массы тела в сут), затем микофенолата мофетил (в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела дважды в день) и преднизолон (в дозе 5 мг/сут). Эффекта от указанной терапии не отмечалось: у девочки развились задние синехии, катаракта, по поводу чего было проведено оперативное лечение. В связи с высокой активностью увеита девочке была назначена терапия адалимумабом в дозе 25 мг на введение еженедельно в сочетании с преднизолоном в дозе 5 мг/сут, топическими глюкокортикоидами и внутривенным введением метилпреднизолона в дозе 1 г каждые 2 нед, а также ретробульбарным введением триамцинолона. Но несмотря на агрессивную терапию, увеит рецидивировал, поэтому было принято решение о назначении пациентке абатацепта в дозе 500 мг на введение по схеме 0–2–4 нед и далее ежемесячно.

Таблица. Демографическая и клиническая характеристика больных [1,7]

Признак	Пациенты						
	1	2	3	4	5	6	7
Пол	женский	мужской	женский	женский	женский	женский	женский
Возраст дебюта ЮИА, годы, мес	2,0	8,3	2,6	4,8	2,6	1,5	1,5
Возраст дебюта увеита, годы	6	1,4	3	5	3	4	8
Длительность увеита, годы	17	7	1,4	3	15	12	13
Осложнения увеита	Лентовидная дистрофия роговицы, синехии, катаракта	Лентовидная дистрофия роговицы, синехии, катаракта	Синехии, катаракта, помутнение стекловидного тела	Лентовидная дистрофия роговицы, помутнение стекловидного тела, макулярный отек сетчатки	Помутнение стекловидного тела, макулярный отек сетчатки	Лентовидная дистрофия роговицы, синехии, катаракта	Лентовидная дистрофия роговицы, макулярный отек сетчатки
Предшествующая иммуносупрессивная терапия	ГК, МТХ	ГК, МТХ	ГК, МТХ	ГК, МТХ, Циклоспорин, ММФ	ГК, МТХ, Циклоспорин	ГК, МТХ, Циклоспорин, ММФ	ГК, МТХ, Циклоспорин, ЛЕФ, ММФ
Предшествующая биологическая терапия, длительность, мес	ИНФ 34 АДА 25	ИНФ 30 АДА 1,2	ЭТАН 63 ИНФ 4 АДА 1,2	ЭТАН 6 ИНФ 9	ИНФ 30 АДА 5	ИНФ 37 АДА 5	ЭТАН 3 ИНФ 26 АДА 5
Причина отмены	Неэффективность	Инфузионная реакция (ИНФ) Неэффективность (АДА)	Неэффективность	Увеит (ЭТАН) Неврит зрительного нерва (ИНФ)	Неэффективность	Неэффективность	Неэффективность
Продолжительность терапии абатацептом, мес	9	3	7	10	8	10	11
Нежелательные явления	Нет	Микоз слизистых, кожная аллергическая реакция, обострение артрита	нет	нет	нет	нет	нет
Обострения увеита до → после терапии абатацепта	3 → 0	4 → 1	4 → 0	3 → 1	4 → 0	5 → 2	3 → 0
Среднее число клеток в передней камере до → после терапии абатацептом	2,6+ → 1,5+	2,6+ → 2+	2+ → 0,5+	1,6+ → 0+	4+ → 1,6+	2,6+ → 1,3+	2+ → 1+
Острота зрения до → после терапии абатацептом	OD 0,63 → 1 OS 0,5 → 0,63	OD 0,63 → 0,32 OS 0,63 → 0,8	OD 0,4 → 0,2 OS 0,63 → 0,8	OD 0,1 → 0,2 OS 0,2 → 0,1	OD 0,05 → 0,1 OS свет → свет	OD 0,32 → 0,4 OS 0,6 → 0,4	OD свет → свет OS 0,8 → 1
Доза ГК до → после терапии абатацептом, мг/сут	15 → 0	25 → 0	0 → 0	25 → 12,5	0 → 0	0 → 0	25 → 12,5

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; МТХ — метотрексат; ММФ — микронолота мофетил; ЛЕФ — лефлуномид; ИНФ — инфликсимаб; АДА — адалимумаб; ЭТАН — этанерцепт; OD — правый глаз; OS — левый глаз; свет — восприятие света.

# ОРЕНСИЯ® –

время новых возможностей  
терапии РА и ЮИА



 **ОРЕНСИЯ®**  
(абатацепт)

*Откройте новые возможности*



**Bristol-Myers Squibb**

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»  
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9  
Телефон: +7 (495) 755-92-67

Уже через 2 мес терапии было зарегистрировано снижение активности увеита, повышение остроты зрения. Через 9 мес купировались признаки артрита и завершено внутрисуставное введение глюкокортикоидов.

М. Elhai с соавт. представили успешный опыт применения абатацепта у двух девочек с ревматоидным увеитом [19]. У одной пациентки болезнь дебютировала в возрасте 3 лет. Девочка получала топические глюкокортикоиды, этанерцепт в дозе 12,5 мг/нед, но в связи с рецидивированием увеита последний был отменен и назначен адалимумаб, который впоследствии тоже был отменен в связи с неэффективностью. Пациентке был назначен абатацепт в дозе 10 мг/кг массы по стандартной схеме. Перед началом терапии у девочки отмечались линейная дистрофия роговицы, снижение остроты зрения и задние синехии. После первой инфузии абатацепта купировались боль и синовит, и повторных обострений увеита не зарегистрировано. Через 16 мес терапии сохранялась ремиссия суставного синдрома и увеита, удалось отменить топические глюкокортикоиды. Девочка продолжает лечение абатацептом каждые 7 нед.

У второй пациентки ювенильный идиопатический артрит, ассоциированный с увеитом, также дебютировал в возрасте 3 лет. Она также получала глюкокортикоиды в каплях и системно, метотрексат по 12 мг/нед, затем азатиоприн, этанерцепт в дозе 12,5 мг/нед с последующим переключением на адалимумаб в дозе 15 мг каждые 2 нед. В связи с неэффективностью проводимой терапии была начата лечение абатацептом в дозе 10 мг/кг массы

тела по стандартной схеме. После 5-й инфузии препарата у девочки купировались проявления суставного синдрома и увеита, улучшилась острота зрения. На протяжении последующих 10 мес лечения обострений не зарегистрировано. У двух девочек не отмечалось инфузионных реакций и нежелательных явлений.

Таким образом, анализ международного опыта применения абатацепта свидетельствует о том, что препарат является высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим агентом, позволяет добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости традиционных иммунодепрессантов и антагонистов ФНО  $\alpha$ .

Абатацепт блокирует стимуляцию Т лимфоцитов. Эффективность блокады стимуляции Т лимфоцитов в терапии тяжелого аутоиммунного переднего увеита доказана в экспериментальных моделях [20, 21]. Хотя роль периферических и внутриглазных Т лимфоцитов в развитии увеита не доказана [22, 23], описанные клинические случаи демонстрируют возможность терапии абатацептом хронического переднего увеита, рефрактерного к стандартной терапии иммунодепрессантами и блокаторами ФНО  $\alpha$ .

В то же время, хотя представленные результаты свидетельствуют о перспективности применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, необходимо продолжить исследование эффективности и переносимости препарата при длительном применении.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Saurenmann R.K., Levin A.V., Feldman B.M. et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study // *Arthritis. Rheum.* — 2007; 56: 647–657.
- Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007; 17: 743–748.
- Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. et al. Limited value of cyclosporine a for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // *Eye.* — 2009; 23: 1192–1198.
- Doycheva D., Deuter C., Stuebiger N. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91: 180–184.
- Sharma S.M., Ramanan A.V., Riley P., Dick A.D. Use of infliximab in juvenile onset rheumatological disease-associated refractory uveitis: efficacy in joint and ocular disease [letter] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 840–841.
- Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91: 319–324.
- Pettit A.R., Thomas R. Dendritic cells: the driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Immunol. Cell. Biol.* — 1999; 7: 420–427.
- Bretscher P.A. A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999; 96: 85–90.
- Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2001; 344: 907–916.
- Yamada A., Salama A.D., Sayegh M.H. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002; 13: 559–575.
- Chambers C.A., Allison J.P. CTLA-4 — the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition // *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* — 1999; 64: 303–312.
- Davies P., Zhou L., Abraham R. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 280–289.
- Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7 // *J. Exp. Med.* — 1991; 174 (3): 561–569.
- Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // *Lancet.* — 2008; 372 (9636): 383–391.
- Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И. Абатацепт — новые возможности терапии ювенильного идиопатического артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (4): 84–89.
- Angeles-Han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis — a case report // *J. Rheumatol.* — 2008; 35 (9): 1897–1898.
- Zulian F., Balzarin M., Falcini F. Abatacept for Severe anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  refractory juvenile idiopathic arthritis — related uveitis // *Arthritis. Care. Research.* — 2010; 62 (6): 821–825.
- Kenawy N., Cleary G., Mewar D. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2011; 249 (2): 297–300.
- Elhai M., Deslandre C.J., Kahan A. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases // *Arthritis. Care. Res. (Hoboken).* — 2011; 63 (2): 307–308.
- Silver P.B., Hathcock K.S., Chan C.C. et al. Blockade of costimulation through B7/CD28 inhibits experimental autoimmune uveoretinitis, but does not induce long-term tolerance // *J. Immunol.* — 2000; 165: 5041–5047.
- Shao H., Woon M.D., Nakamura S. et al. Requirement of B7-mediated costimulation in the induction of experimental autoimmune anterior uveitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2001; 42: 2016–2021.
- Deschenes J., Char D.H., Kaleta S. Activated T lymphocytes in uveitis // *Br. J. Ophthalmol.* — 1988; 72: 83–87.
- Wang X.C., Norose K., Yano A. et al. Two-color flow cytometric analysis of activated T lymphocytes in aqueous humor of patients with endogenous vs. exogenous uveitis // *Curr. Eye. Res.* — 1995; 14: 425–433.

Т.Н. Сорвачева<sup>1</sup>, Е.А. Гордеева<sup>2</sup>, Е.Н. Аникиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> ОАО «ПРОГРЕСС», Москва

## Прикорм. От регламентов к индивидуальному подходу

### Контактная информация:

Сорвачёва Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой питания детей и подростков ГБОУ дополнительного профессионального образования РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, тел.: (495) 959-86-96

Статья поступила: 02.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*В статье представлены современные тенденции в организации прикорма и его изменения в историческом аспекте. Данные изменения обусловлены новыми представлениями о значении прикорма для растущего организма и уровнем его адаптации, что продемонстрировано на примере продуктов прикорма промышленного производства.*

**Ключевые слова:** прикорм, дети, детское питание.

В последние годы тема прикорма — активно обсуждаемое направление детской нутрициологии. Причиной этому — изменение подходов как в мировой, так и отечественной практике к назначению прикорма в питании здоровых детей и детей с алиментарно-зависимыми заболеваниями [1–4].

В историческом аспекте сроки введения, последовательность назначения отдельных продуктов и блюд (схема вскармливания) претерпели существенные изменения. По-видимому, это связано с изменением представлений о значении прикорма и уровне совершенствования заменителей женского молока на том или ином этапе. В 80–90-е годы введение прикорма в нашей стране регламентировали методические рекомендации «Вскармливание детей первого года жизни», введенные в 1982 г. [5], в которых были предусмотрены различные сроки назначения прикорма при естественном и искусственном вскармливании. Согласно указанным рекомендациям выделяли прикорм и корректирующие добавки (сок, творог и др.). Первый прикорм — сок рекомендовался с 1 мес. При этом прикорм рассматривался преимущественно в концепции необходимого дополнения к грудному молоку или смеси пищевых веществ, которых на определенном этапе лактации становится

недостаточно для растущего организма. Принимается во внимание влияние прикорма на моторику и ферментативную активность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Аналогичные тенденции прослеживались и в практике вскармливания большинства европейских стран, где прикорм также рекомендовался с 3–4 мес, а сок — с 1 мес [6–9]. Более раннее назначение прикорма при искусственном вскармливании, по-видимому, связано с еще недостаточно высоким уровнем адаптации используемых в этот период молочных смесей.

Пришедшие на смену в 1999 г. рекомендации «Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни» дифференцируют понятие прикорма — основной прикорм и фруктовые соки и пюре [10].

При обосновании схемы вскармливания учитываются новые данные о возрастных физиолого-биохимических особенностях организма ребенка: степень зрелости ЖКТ (проницаемость слизистой, ферментативная активность, уровень местного иммунитета), функциональное состояние почек, способность проглатывать полужидкую и более густую пищу (угасание рефлекса «выталкивания ложки») [6, 8, 9, 11].

В этих рекомендациях сохраняются различные сроки назначения прикорма при естественном и искус-

T.N. Sorvacheva<sup>1</sup>, E.A. Gordeeva<sup>2</sup>, E.N. Anikieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Educational Institution of Supplementary Vocational Training Russian Medical Academy of Post-graduate Studies Ministry of Healthcare and Social Development of the RF, Moscow

<sup>2</sup> Public Corporation «Progress», Moscow

## Additional feeding. From regulations to individual approach

*This article contains modern tendencies of additional feeding organization and its changes in history. These changes can be explained by a new conception of the meaning of additional feeding to a growing organism and about its level of adaptation, that was shown on the example of industrially manufactured additional feeding products.*

**Key words:** additional feeding, children, baby food.

ственном вскармливании. Отличительной чертой являются новые тенденции по отдалению сроков назначения соков — после 3 мес жизни ребенка. Клинически была доказана высокая частота неудовлетворительной переносимости соков при раннем (с 1 мес) введении, особенно при естественном вскармливании [12]. Эти рекомендации по сравнению с предыдущими уже в большей степени предусматривают возможность индивидуального подхода к назначению прикорма в зависимости от состояния здоровья и развития ребенка.

Начиная с 2000 г. тема прикорма становится острой и дискуссионной. Одной из причин послужили рекомендации ВОЗ по поддержке естественного вскармливания, которые предусматривали оптимальное введение прикорма с 6 мес, чтобы не вытеснять грудное молоко из рациона ребенка и обеспечивать полноценную лактацию. И, несмотря на действующие рекомендации 1999 г., многие практические врачи стали придерживаться такого подхода [13–16]. В дальнейшем рекомендации ВОЗ/ЮНИСЕФ (2006) стали не такими категоричными: в них уже указывается, что прикорм не следует вводить до 4 мес и необходимо учитывать национальные традиции и рекомендации [17].

В документах ESPGHAN (2008) отмечено, что рекомендации ВОЗ по поддержке естественного вскармливания в последние годы «затмили» вопросы прикорма — сроки введения и значение каждого его вида [3]. Появились исследования о риске развития железодефицитной анемии при исключительно грудном вскармливании. Так, в Финляндии (2005) дефицит железа отмечали после 9 мес, в Швеции (2007) — после 6–8 мес, в Гондурасе (2008) — после 4 мес [3]. Большинство европейских стран расширили диапазон для введения прикорма от 4 до 6 мес [3, 18, 19]. Обобщающим документом, учитывающим современные тенденции к введению прикорма, стала «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [1].

Меняется и понятие прикорма. Прикорм — это все продукты, кроме грудного молока и детских молочных смесей, которые вводятся в рацион ребенка первого года жизни. Учитываются новые возможности прикорма: не только дополнение и расширение спектра пищевых веществ рациона, формирование нервно-рефлекторной координации глотания, жевания, влияния на моторику ЖКТ, но и роль прикорма в формировании вкуса и сенсорного восприятия (оптимальный «коридор» — 4–6 мес), переход от преимущественно липидного типа питания к углеводному, что может отражаться на гормональном фоне [20].

Введение прикорма оказывает влияние на состояние микробиоты у ребенка второго полугодия жизни [21, 22]. Этот факт послужил основанием для включения в прикорм пре- и пробиотиков, что позволяет рассматривать его в концепции функционального питания. Во главу угла в Национальной программе поставлен индивидуальный подход в назначении прикорма, адекватный особенностям состояния здоровья, развития ребенка и национальным традициям питания. Расширяется диапазон для введения отдельных групп прикорма. Сроки введения прикорма в нашей стране традиционно определяются преимущественно календарным возрастом. В зарубежной практике наряду с календарным возрастом большое внимание уделяют психомоторному развитию ребенка [23].

Новые подходы, изложенные в Программе, предусматривают одинаковые сроки назначения прикорма при естественном и искусственном вскармливании — в интер-

вале от 4 до 6 мес. Для сравнения: по рекомендациям ESPGHAN (2008), сроки варьируют от 17 до 26 нед [3]. Это обусловлено высокой степенью приближения современных смесей к составу грудного молока, а также не исключает при отсутствии риска развития дефицита железа, цинка и других пищевых веществ назначение прикорма при естественном вскармливании несколько позже — ближе к 6 мес. Изменены сроки назначения ряда продуктов прикорма. С позиции доказательной медицины, данные о преимуществах последовательности введения того или иного продукта/блюда отсутствуют. Указывается лишь на целесообразность адекватного поступления с прикормом необходимых пищевых веществ, включая микронутриенты (железо, кальций, йод и др.). В исследовании И.Я. Коня и соавт. показано, что изменение последовательности введения отдельных видов прикорма (сок, каша) не влияет на динамику развития ребенка и переносимость продукта. Авторы указывают на возможность использования различных вариантов схемы вскармливания с учетом индивидуальных особенностей детей [24]. Схема вскармливания, изложенная в программе, отражает проверенные временем национальные традиции питания.

Изменения коснулись сроков назначения фруктового компонента (соков и пюре), которые рекомендуют в возрасте 4–6 мес. Соки содержат достаточно высокий уровень углеводов — 11–16 г/100 мл (грудное молоко/формула — 7 г/100 г), что определяет их высокую осмолярность — 600–1000 мОсм/л (грудное молоко, искусственные смеси — 290–320 мОсм/л) и влияет на переносимость [25–27]. В связи с этим сроки введения сока должны быть индивидуальными и зависеть от состояния здоровья ребенка. Предпочтительно позднее назначение соков детям с функциональными нарушениями ЖКТ, пищевой непереносимостью. Научные исследования показали — количество сока, адекватное для ребенка первого года жизни, составляет 10 мл/кг [26]. Овощное пюре (рекомендуется в возрасте от 4 до 6 мес) может являться продуктом выбора в качестве первого блюда прикорма в зависимости от состояния здоровья ребенка. При более отдаленном назначении (при естественном вскармливании) — не компенсирует недостаток железа, цинка, некоторых минеральных веществ и витаминов. В такой ситуации предпочтение следует отдавать зерновому прикорму (каше), обогащенному этими компонентами.

В новой схеме вскармливания предложено более позднее введение творога — с 6 мес, чтобы исключить избыточное потребление белка. В современной концепции пищевого программирования высокое потребление белка на первом году жизни ребенка может служить фактором риска ожирения и диабета [28, 29]. Кроме того, избыточное потребление белка приводит к нагрузке на функциональное состояние почек. Безусловного внимания заслуживают сроки назначения желтка: его рекомендуют с 7 мес. Чаще всего основной причиной более позднего назначения желтка или даже его исключения на первом году жизни считают риск аллергических реакций. В то же время, по данным ESPGHAN (2008), нет убедительных научных данных, что отказ или задержка введения потенциально аллергенных продуктов (рыба, желток) уменьшает риск аллергии у здоровых детей и детей группы риска [3]. В исследовании D. R. Hoffman et al. показано, что включение в рацион ребенка желтка, содержащего длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДПНЖК), оказывает влияние на психомоторное развитие ребенка [30]. Учитывая риск дефицита железа у ребенка после



## Каша, достойная быть первой!

Сухие каши "ФрутоНяня" прекрасно подходят в качестве первого злакового прикорма: монокомпонентные безмолочные каши «ФрутоНяня» - гречневая и рисовая.



### Педиатры рекомендуют сухие каши "ФрутоНяня", так как они:

- богаты углеводами, витаминами и минералами, необходимыми детям первого года жизни
- обладают легкой консистенцией, соответствующей особенностям развития желудочно-кишечного тракта ребенка
- проходят тщательный контроль качества на всех этапах производства
- обогащены пребиотиком – инулином, полезным для пищеварения и укрепления иммунитета ребенка\*



На правах рекламы. Сведения о возрастных ограничениях применения сухих каш «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Перед введением прикорма проконсультируйтесь с педиатром.

\* Каша быстрорастворимая, обогащенная пребиотиком: каша овсяная с молоком, персиком; каша рисовая с молоком; каша гречневая с молоком, каша овсяная с молоком и сливой.

4–6 мес, стали раньше рекомендовать включение мясного пюре, которое содержит наиболее легкоусвояемое гемовое железо, а также ДПНЖК  $\omega 6$  — с 6 мес. Включение неадаптированных кисломолочных продуктов с высокой осмолярностью отсрочено до 8 мес. Установлено, что избыточное потребление кефира приводит к диapedезным кровоизлияниям в слизистую кишечника [31].

Цельное коровье молоко, по аналогии с рекомендациями большинства европейских стран, рекомендуется только для приготовления прикорма. Еще исследованиями E. Ziegler и S. Fomon было установлено, что коровье молоко вызывает диapedезные кровоизлияния в кишечнике [32]. Кроме того, коровье молоко характеризуется высокой потенциальной аллергенностью и водно-солевой нагрузкой на почки. Однако некоторыми исследованиями показано, что отрицательные свойства цельного коровьего молока не отмечены у детей в возрасте старше 9 мес при адекватном его количестве в рационе [3].

Новые тенденции в организации и значении прикорма для растущего организма отразились на ассортименте, составе, технологии производства современных продуктов прикорма промышленного выпуска и дают возможность врачу в полной мере обеспечить индивидуальный подход. Это можно продемонстрировать на примере

продуктов «ФрутоНяня». Ассортимент продуктов — соки (моно- и поликомпонентные), нектары, фруктовые пюре (моно- и поликомпонентные, с творогом, со сливками), детские десерты, овощные пюре, каши (сухие и жидкие каши, обогащенные инулином; густые), мясные, мясорастительные пюре и др. — позволяет решить все задачи, стоящие перед прикормом. Во-первых, представлены практически все группы прикорма, необходимые ребенку на протяжении первого года жизни. Ассортимент продуктов отвечает принципам введения прикорма — начинать с монокомпонентного гомогенизированного с постепенным расширением спектра компонентов и изменением консистенции используемых блюд, что будет адекватно формировать вкус ребенка. При необходимости на раннем этапе можно повысить энергетическую ценность рациона (фруктовые пюре со сливками). Параллельно приступить к введению фруктового пюре и творога (фруктовое пюре с творогом). Включение в зерновой прикорм пребиотика инулина (например, каши «ФрутоНяня») оказывает положительное влияние на состояние микробиоты [33, 34]. Наличие готовых к употреблению блюд прикорма дает возможность организовать полноценный рацион в различных условиях и обеспечить ребенка питанием гарантированного качества.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 68 с.
2. Koletzko B. Complementary foods and the development of food allergy // *Pediatrics*. — 2001; 106 (5): 1285.
3. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition // *J. Pediatric Gastroenterology Nutrition*. — 2008; 46 (1): 99–109.
4. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Нетребенко О.К. Прикорм в питании ребенка // *Педиатрия*. — 2008; 87 (4): 79–85.
5. Вскармливание детей первого года жизни. Методические рекомендации МЗ СССР. — М., 1982. — 65 с.
6. Fomon S.J. Reflections of infant feeding in the 1970s and 1980s // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1987; 46: 171–182.
7. Fomon S.J., Filer L.J., Ziegler E.E. Recommendation for feeding normal infants // *Pediatrics*. — 1979; 63: 52–59.
8. Hendriks K.M. Weaning recommendations: the scientific basis // *Nutr. Rev.* — 1992; 50: 125–133.
9. Clark B.J., Laing S.C. Infant feeding: a review of weaning // *J. Hum. Nutr. Dietetics*. — 1990; 3: 11–18.
10. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания № 225. — М., 1999. — 50 с.
11. Guandalini S. Development of the human gastrointestinal tract: implications for weaning // *J. Pediatrics*. — 1991; 27: 31–38.
12. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Куркова В.И. Современная схема вскармливания детей первого года жизни // *Педиатрия*. — 1997; 3: 61–65.
13. World Health Organization. Complementary feeding of young children in developing countries. — WHO, 1998.
14. Конь И.Я. Современные представления об оптимальных сроках введения прикорма в питание детей первого года жизни // *Вопросы детской диетологии*. — 2006; 4 (3): 78–80.
15. Конь И.Я., Фатеева Е.М., Сорвачева Т.Н. К дискуссии по проблемам вскармливания детей первого года жизни // *Педиатрия*. — 2003; 1: 69–74.
16. Коровина Н.А., Захарова И.Н. К дискуссии по проблеме рационального вскармливания детей раннего возраста // *Педиатрия*. — 2002; 1: 56–60.
17. World Health Organization. Infant and young child nutrition: quadrennial report. — WHO, 2006.
18. Foote K.D., Marriott L.D. Weaning of infants // *Arch. Dis. Child*. — 2003; 88: 488–492.
19. American Academy of Pediatrics. Guide to Your Child's Nutrition. — New York, NY: Villard Books, 1999.
20. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Суржик А.А. Формирование правильного пищевого поведения // *Лечащий врач*. — 2009; 1.
21. Булатова Е.М., Волкова Е.С., Нетребенко О.К. Роль пребиотиков в состоянии кишечной микрофлоры у грудных детей // *Педиатрия*. — 2008; 87 (5): 88–92.
22. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Макарова С.Г., Скворцова В.А. Современный взгляд на роль детских каш в питании детей грудного возраста // *Лечащий врач*. — 2007; 6.
23. Бате Н., Кобб К. и др. Рекомендации по питанию детей грудного и раннего возраста (программа start-health — расти здоровым с первых дней) // *Вопросы детской диетологии*. — 2006; 4 (3): 62–74.
24. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. и соавт. Клинико-физиологическое обоснование новой схемы введения прикорма // *Вопросы детской диетологии*. — 2011; 9 (3): 23–28.
25. Smith M., Lifshitz F. Excess fruit juice consumption as a contributing factor in nonorganic failure to thrive // *Pediatrics*. — 1994; 93 (3): 438–443.
26. American Academy of Pediatrics: committee on nutrition: The use and misuse of fruit juice in pediatrics // *Pediatrics*. — 2001; 107 (5): 1210–1213.
27. Hoekstra J., van Kempen A., Kneepkens C. Apple juice malabsorption fructose or sorbitol? // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1993; 16 (1): 39–42.
28. Нетребенко О.К. Белок в питании грудных детей: нормы потребления и современные рекомендации // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003; 1 (1): 44–47.
29. Socha P., Grote V., Gruszfeld D. et al. For the European childhood obesity trial study group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011; 17.
30. Hoffman D.R., Theuer R.C., Castenada Y.S. et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk // *J. Nutr.* — 2004; 134: 2307–2313.
31. Конь И.Я., Сафронова А.И., Воробьева Л.Ш. и др. Оценка влияния кефира и «последующей» молочной смеси на развитие диapedезных кровотечений у детей второго полугодия жизни // *Педиатрия*. — 2002; 3: 55–59.
32. Fomon S.J., Ziegler E.E. Cows milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutrition status // *J. Pediatrics*. — 1981; 98 (4): 540–545.
33. Saavedra J., Tschernia A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications // *BJN*. — 2002; 87 (2): 241–246.
34. Griffin I.J., Davila P.M., Abrams S.A. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes // *Br. J. Nutr.* — 2002; 87 (2): 187–191.

И.В. Мартынова<sup>1</sup>, Е.П. Карпова<sup>2</sup>, Н.И. Капранов<sup>1</sup><sup>1</sup> Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 7, Москва

## Особенности поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом

### Контактная информация:

Мартынова Ирина Валерьевна, врач-оториноларинголог ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова

Адрес: 123056, Москва, ул. Зоологическая, д. 15, тел.: (915) 282-34-22, e-mail: ivmart@mail.ru

Статья поступила: 04.05.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Обычный подход к ведению пациентов с муковисцидозом не предполагает оценку состояния верхних дыхательных путей, хотя патологические изменения, являющиеся последствием мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, в равной степени затрагивают слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Примерно у половины пациентов с муковисцидозом имеет место хронический риносинусит и/или полипы носа, что ухудшает течение и без того тяжелого заболевания. Хронические гиперпластические процессы в околоносовых пазухах обширны, нередко рецидивируют, могут приводить к деструктивным процессам в костных стенках пазух, перегородке носа. При этом увеличивается число госпитализаций и койко-дней за одну госпитализацию. Малая осведомленность оториноларингологов в поликлиниках и стационарах о патологии ЛОР-органов при муковисцидозе приводит к несвоевременной диагностике, излишним манипуляциям, неэффективным методам лечения, в том числе к оперативным вмешательствам. Все это диктует необходимость ранней скрининг-диагностики и разработки адекватных методов лечения ЛОР-осложнений муковисцидоза, как консервативных, так и хирургических, с отработкой четких показаний, а также противопоказаний к ним.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, хронические риносинуситы, полипоз носа.

Муковисцидоз (МВ) — наиболее часто встречающееся среди лиц белой расы генетическое заболевание, характеризуется тяжелой полиорганной патологией со множеством клинических проявлений. Обычный подход к ведению пациентов с МВ не предполагает оценку состояния верхних дыхательных путей, хотя патологические изменения, являющиеся последствием мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, в равной степени затрагивают и слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух (ОП). Примерно у половины пациентов с МВ имеет место хронический риносинусит (ХРС) и/или полипы носа,

и практически у всех больных при компьютерной томографии околоносовых пазух (ОП) выявляются какие-либо патологические изменения. Верхние дыхательные пути — потенциальный очаг первичной колонизации дыхательной системы оппортунистическими бактериями и место их дальнейшего размножения. Дисфункция верхних дыхательных путей проявляется нарушением процессов очистки, увлажнения и согревания вдыхаемого воздуха, что отрицательно сказывается на состоянии нижних дыхательных путей и состоянии здоровья пациентов с МВ в целом. Разноречивы данные относительно взаимосвязи частоты полипоза у больных МВ с опреде-

I.V. Martinova<sup>1</sup>, E.P. Karpova<sup>2</sup>, N.I. Kapranov<sup>1</sup><sup>1</sup> Filatov Children's City Hospital № 13, Moscow<sup>2</sup> Children's City Hospital № 7, Moscow

## Peculiarities of ENT-damage in children with cystic fibrosis

Traditional approach to cystic fibrosis patients treatment doesn't involve upper respiratory tract assessment, though abnormal changes — consequences of the cystic fibrosis transmembrane conductivity regulator gene mutation — do affect nasal and paranasal mucosa to the same extent. Approximately half of cystic fibrosis patients suffer from chronic rhinosinusitis and/or nasal polyposis that worsens the clinical course of already severe disease. Chronic hyperplasia in paranasal cavities can be quite extensive, recurrent and can lead to destruction of osseous walls of the cavity and of nasal septum. Thus increasing the amount of hospital admissions and their duration. Low awareness of ENT-specialists working in polyclinics and in hospitals of ENT-pathology in cystic fibrosis patients leads to belated diagnostics, excessive manipulations, ineffective treatment, including surgery. All these lays grounds to implication of the early screening diagnostic program and development of proper treatment methods of ENT-complications of cystic fibrosis — therapeutic as well as surgical, with strict specification of indications and contraindications.

**Key words:** cystic fibrosis, chronic rhino sinusitis, nasal polyposis.

ленным генетическим профилем. Некоторые специалисты находят корреляцию между носительством наиболее «тяжелой» мутации *F508del* и течением ЛОР-заболеваний, поскольку, по их мнению, изменения в верхних дыхательных путях имеют единый генез с нарушениями в нижних дыхательных путях, являясь следствием мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора [1]. Ряд авторов полагает, что ХРС и полипы носа являются осложнениями МВ. Эти формы ЛОР-патологии при МВ наблюдаются чаще всего (до 60–80%). Известны наблюдения, когда МВ был заподозрен у больных с длительным и тяжелым течением ХРС, не поддающегося консервативному и хирургическому лечению. В зарубежной литературе наличие поражения ОП у пациентов с МВ впервые отметили P. di Sant Agnese (1960) и J. Bachman (1961). H. Shwachman в 1962 г. и A. Despous в 1964 г. выявили полипы носа, требующие оперативного лечения у 10% больных МВ [2]. M. Cimmino и соавт. (2003) отрицают наличие каких-либо генетических особенностей патологии носа по сравнению с контрольной группой, тогда как A. Krzeski и соавт. (2002) отмечают наибольшую частоту хронического риносинусита со сравнительно тяжелым течением у больных с мутацией *F508del*. По их мнению, наличие ХРС значительно утяжеляет течение МВ, ведет к снижению показателей легочной функции, возрастанию колонизации синегнойной палочкой и хронической инфекции, вызванной данным возбудителем. При этом увеличивается число дней пребывания в стационаре в период обострения хронического бронхолегочного процесса [1]. G. Henriksson и соавт. подтверждают более высокую частоту колонизации синегнойной палочкой нижних дыхательных путей у больных МВ, сопровождающуюся полипозом носа и хроническим риносинуситом. Однако наличие ХРС, по мнению авторов, не может служить индикатором состояния респираторного тракта, особенно при отсутствии характерных симптомов: ринореи, назальной обструкции и гипосмии [3].

Таким образом, мнения о корреляции тяжести течения МВ со степенью поражения ЛОР-органов спорны, но тем не менее отмечено, что наличие ХРС, а также полипоз носа утяжеляют клиническую симптоматику основного заболевания.

### Патогенез

Патогенез полипозного риносинусита (ПРС) сложен и нет однозначно принятой теории его возникновения и развития. Хорошо известно, что ПРС — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами. Частота ПРС не превышает 1% в популяции, а при МВ, по последним российским данным, достигает 40%. Одним из основных механизмов патогенеза считается развитие хронического воспаления слизистой оболочки, которое в большинстве наблюдений (80%) носит аллергический (эозинофильный) характер и только в 20% наблюдений — неаллергический (нейтрофильный). Однако при МВ патогенез ПРС сложен, и нет единого взгляда на механизмы его возникновения и развития. В назальном эпителии у больных МВ преобладает нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация с преимущественной секрецией интерферона гамма и интерлейкина (ИЛ) 8, в то время как у больных ХРС, не страдающих МВ, преобладает эозинофильная инфильтрация, а процесс характеризуется преимущественной секрецией ИЛ 4, 5 и 10 [3–7]. В основе формирования хронического

воспаления околоносовых пазух при МВ лежит нарушение ионного транспорта в клетках экзокринных желез, ухудшение мукоцилиарного клиренса мерцательного эпителия дыхательных путей, что приводит к мукостазу, блоку соустьев околоносовых пазух и развитию ХРС.

### Клиническая картина

Клиническая картина ХРС при МВ не отличается от таковой у больных без МВ и обычно представлена симптомокомплексом, выражающимся в длительном затруднении носового дыхания, нарушении обоняния, наличии слизисто-водянистого отделяемого из полости носа, периодических приступах чихания и зуда в носу. Установлено, что при деформациях перегородки носа на границе костного и хрящевого отделов воздушный поток отражается в остиомаатальный комплекс. Это приводит к медленно развивающемуся хроническому воспалительному процессу слизистой оболочки, который проявляется формированием полипа в области переднего конца средней носовой раковины, по краю крючковидного отростка, в лобном кармане при отсутствии патологических изменений в околоносовых пазухах. Значительное место среди вероятных причин ПРС отводят грибковому инфицированию слизистой оболочки, в ответ на которое развивается иммунная реакция в виде эозинофильного воспаления. Среди прочих причин, вызывающих эозинофильное воспаление слизистой оболочки носа и пазух с формированием полипов, называют и бактериальное инфицирование, в частности поражение слизистой оболочки *Staphylococcus aureus*. В ткани полипа выявляются биологически активные вещества: гистамин, серотонин, лейкотриены, норэпинефрин, кинины, простагландины, все типы иммуноглобулинов, что свидетельствует об участии воспаления в развитии полипов. В 2002 г. были выделены критерии отбора в группу риска по развитию хронического ПРС больных МВ: мужской пол; возраст старше 10 лет; наличие симптомов ринореи и назальной обструкции [8].

### Диагностика

Основные методы диагностики ХРС у больных МВ принципиально не отличаются от таковых у пациентов, не страдающих этим заболеванием. При передней риноскопии отмечают выраженный отек и синюшность слизистой оболочки, носовые ходы заполнены слизисто-водянистым отделяемым, просвет общего носового хода полностью или частично obturирован полипами. У некоторых выявляется повышенное содержание эозинофилов в крови и носовой слизи. Зарубежные исследователи выделили ряд признаков ХРС, характерных для больных МВ и выявленных при рентгенологическом исследовании, в т.ч. компьютерной томографии околоносовых пазух: гипоплазия, а часто и отсутствие лобных пазух в сочетании с тотальным затемнением верхнечелюстных пазух у большинства пациентов с типичной формой МВ; деструктивные изменения в костях; расширение спинки носа [9]. H. Eggesbo и соавт. выделили три варианта МР-картины околоносовых пазух при МВ: пазухи заполнены воздухом; пазухи заполнены гнойным содержимым; МР-картина в виде полос различной интенсивности. В первой ситуации картины при МРТ и компьютерной томографии полностью эквивалентны. Однако при МРТ околоносовых пазух можно дифференцировать экссудат инфекционной природы от густой слизи, в то время как при компьютерной томографии в обеих ситуациях отмечают интенсивное затемнение [10]. По мнению большинства авторов, периодическое

обследование больных ЛОР-врачом и своевременная полипотомия носа (при наличии назальной обструкции) предотвращают необходимость в радикальной хирургии.

### Лечение

Лечение ПРС, как правило, включает хирургическое вмешательство, консервативную терапию и комбинацию методов. Хирургическое лечение применяют в том случае, если несмотря на консервативную терапию сохраняется выраженная симптоматика или перед трансплантацией легкого [11, 12].

Системное изучение схем лечения ХРС при МВ не проводилось, и в настоящее время существует лишь небольшое число режимов терапии. В последнем согласительном европейском документе по проблемам риносинусита и полипов носа (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) приведен обзор консервативных и оперативных методов лечения этих заболеваний [13]. Внедрение эндоскопической риносинусохирургии предполагало успех в лечении ПРС. Однако, если у некоторых пациентов рецидивов полипоза после первой же эндоскопической операции не было, то у других он наступал быстро. Изучение клинического материала дало возможность выявить определенную закономерность развития рецидивов, что послужило основанием для выработки новой тактики лечения ПРС. В среднем через 2 года после операции частота рецидивов достигает 60%, но, если полипотомию сочетать с радикальной операцией на верхнечелюстных пазухах, вскрывая клетки решетчатого лабиринта, процент рецидивов удается значительно снизить [14, 15].

### Консервативная терапия

Консервативное лечение проводят на начальном этапе ХРС. В ряде исследований изучены различные консервативные методы лечения ХРС у больных без МВ, тогда как о лечении этого заболевания при МВ сообщено в единичных работах [16]. Консервативные методы лечения включают промывание полости носа физиологическим раствором, использование сосудосуживающих препаратов, топических глюкокортикостероидов, местных антибиотиков, ингаляции дорназой альфа.

Назальный душ и орошение полости носа, как правило, проводят в дополнение к медикаментозному лечению с целью удаления корок со слизистой оболочки и отделяемого из верхних дыхательных путей. С этой целью используют обычный 0,9% или буферный физиологический раствор, в состав которого входят  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{K}_2\text{SO}_4$  в качестве основных компонентов и небольшое количество других ионов. По результатам Кокрановского обзора, наиболее эффективным считается применение гипертонического раствора [17], однако часто наблюдается непереносимость такого лечения пациентом.

Сосудосуживающие средства (оксиметазолин, фенилэфрин и ксилометазолин) уменьшают отек слизистой оболочки нижнего носового хода, однако не оказывают прямого воздействия на слизистую оболочку верхнечелюстных пазух и решетчатого лабиринта. При применении этих препаратов более 7 дней возможен обратный эффект — отек слизистой оболочки, что может стать причиной формирования физической зависимости от лечения или развития ятрогенного ринита [18]. Таким образом, препараты этой группы следует применять только при обострении ХРС, короткими курсами.

В литературе приводятся противоречивые данные об эффективности и безопасности глюкокортикостероидных препаратов, что диктует необходимость дифференциро-

ванного подхода к их назначению. С одной стороны, эти препараты обладают выраженным и быстро проявляющимся противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Они уменьшают эозинофильную инфильтрацию и секреторную активность желез слизистой оболочки, снижают степень сосудистой проницаемости, тормозят синтез лейкотриенов, интерлейкинов, контролируют экспрессию клеточных рецепторов и молекул клеточной адгезии. В результате их применения уменьшается отек слизистой оболочки полости носа, количество слизисто-водянистых выделений; уменьшается объем полипов, улучшается проходимость носовых ходов и естественных соустьев околоносовых пазух [19–21]. По мнению других авторов, системные и топические кортикостероиды при МВ обладают ограниченным эффектом [14, 22]. При МВ ткань полипов инфильтрирована в основном нейтрофилами, в отношении которых кортикостероидные препараты неэффективны. Тем не менее, в некоторых исследованиях показано их положительное влияние при лечении полипов носа при МВ [19, 20], что можно связать с их противовоспалительным эффектом. Полипоз носа при МВ является непосредственным следствием дисфункции желез, обусловленной мутацией муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости, и не всегда сопровождается локальными аллергическими реакциями. Это подтверждается отсутствием выраженной эозинофилии в секрете желез слизистой оболочки полости носа, о чем было упомянуто выше. Возможно, дополнительное аллергологическое обследование позволит предсказать эффект стероидной терапии [11, 22]. Кроме того, большое число побочных действий (артериальная гипертензия, остеопороз, стероидная язва желудка, иммуносупрессия, сахарный диабет, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и др.), связанных с применением системных глюкокортикостероидов, не позволяет широко использовать данные препараты в лечении ПРС.

Таким образом, местное применение кортикостероидных препаратов оправдано при лечении аллергического ХРС и полипов носа с преимущественно эозинофильной инфильтрацией у взрослых и детей [13]. При наличии более крупных обтурирующих полипов показано хирургическое лечение [14]. Применение местных глюкокортикостероидов также обосновано после хирургического удаления полипов, что позволяет предотвратить раннее рецидивирование полипоза. При этом часто достигается стойкая ремиссия: больные не жалуются на затруднение носового дыхания, на слизисто-водянистые выделения из полости носа, что улучшает качество жизни пациентов и уменьшает вероятность повторного оперативного вмешательства.

Локальная бактериальная инфекция является основным фактором, способствующим развитию заболеваний ЛОР-органов у больных МВ. Интенсивная антибактериальная терапия, применяемая с учетом выделяемых из бронхиального секрета видов микроорганизмов при МВ, имеет дополнительный эффект при ХРС и полипозе носа, предотвращая более частые рецидивы заболевания [15, 22].

В Кокрановском обзоре рассмотрены эффекты антибактериальной терапии при остром и хроническом риносинусите у больных без МВ. Хроническая инфекция дыхательных путей при МВ — это особый вид заболевания, при котором часто наблюдается колонизация бронхолегочной системы *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, что диктует необходимость применения особых режимов лечения, разработанных специально для больных МВ. Было показано, что при добавлении антибиотиков к последней

порции раствора, используемого для проведения назального лаважа у пациентов с МВ после хирургического вмешательства, снижается частота рецидивов заболевания [23]. Кроме того, имеются сообщения о применении интраназальных ингаляций антибиотиков как у больных с МВ [24], так и у пациентов с иными заболеваниями. Считают, что при использовании препаратов с помощью стандартного небулайзера антибиотики не попадают в околоносовые пазухи, которые являются основной мишенью терапии, вследствие узости отверстий, которыми пазухи сообщаются с полостью носа. Использование небулайзера новой модели, разработанной для введения растворов в полость носа и ОП, может открыть новые возможности в лечении этого заболевания.

Макролиды с 14- и 15-членным лактонным кольцом подавляют иммунный ответ организма, снижают выраженность воспаления и способствуют регенерации тканей за счет замедления хемотаксиса нейтрофилов, уменьшения степени нейтрофильной инфильтрации, подавления выработки слизи и провоспалительных цитокинов и изменения характера секрета дыхательных путей, что облегчает его выведение. Этот механизм действия препаратов не связан с их антибактериальным эффектом. У пациентов, не страдающих МВ, при терапии макролидами отмечают следующие клинические изменения: уменьшение количества отделяемого в полости носа, снижение выраженности постназального синдрома и заложенности носа [25]. У пациентов с МВ для лечения легочной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, часто используют азитромицин и кларитромицин. Но для определения целесообразности применения макролидов в лечении ХРС на фоне МВ требуется проведение долгосрочных проспективных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований.

В результате распада нейтрофилов при МВ в секрете дыхательных путей значительно повышается содержание длинных цепей ДНК, за счет чего увеличивается вязкость секрета. Дорназа альфа уменьшает вязкость и эластичность выделяемой слизи и способствует ее выведению за счет расщепления этой ДНК. Клинический эффект заключается в уменьшении риска обострения поражения легких, повышении объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [26] и снижении скорости прогрессирования легочной дисфункции [27]. Результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по изучению ведения пациентов с ХРС на фоне МВ в послеоперационном периоде показали, что при введении дорназы альфа с помощью обычного небулайзера препарат более эффективно устраняет симптомы поражения полости носа (существенное улучшение данных риноскопического исследования и ОФВ<sub>1</sub>), чем изотонический физиологический раствор [28]. Однако следует отметить, что околоносовые пазухи сообщаются с полостью носа узкими отверстиями; в связи с этим считают, что с целью обеспечения условий для воздействия лекарственных препаратов на слизистую оболочку ОП, вводимых через небулайзер, необходимо расширять эти отверстия. Условия для поступления аэрозолей в полость ОП могут создаваться при возникновении градиента давления за счет колебаний струи воздуха. Этот принцип реализован в новом небулайзере, который обеспечивает пульсирующую подачу аэрозоля лекарственного препарата в ОП с частотой 44,5 Гц [29].

В Научном центре здоровья детей РАМН на лечении находилось 22 ребенка в возрасте 4–18 лет с диагнозом «Муковисцидоз, легочно-кишечная форма; хронический риносинусит». В качестве муколитического средства

использовали дорназу альфа через небулайзер ПАРИ ЛЦ СИНУС. Результаты исследования показали, что терапия дорназой альфа с помощью небулайзера существенно улучшает показатели сатурации, риноманометрии. При осмотре отмечали выраженную положительную динамику в виде сокращения полипозных разрастаний («возвращение» их в полость носовой пазухи), уменьшения отека слизистой оболочки носовых раковин, резкого уменьшения слизисто-гнояного отделяемого. Также пациенты перестали предъявлять жалобы на затруднение носового дыхания, нормализовалось дыхание во сне, количество гнойного отделяемого из носа во время утреннего туалета значительно уменьшилось (вплоть до исчезновения) [30]. Успешное применение дорназы альфа через небулайзер также было отмечено в исследовании И.К. Ашеровой, которая наблюдала ребенка в возрасте 6 лет с поздно диагностированным МВ, страдающего рецидивирующим синуситом. Дорназа альфа использовалась эндоназально в дозе 2,5 мг через небулайзер в течение двух недель. В результате наблюдения отмечено восстановление носового дыхания, достижение полной санации, чего не удавалось на фоне многочисленных курсов антибактериальной терапии [31].

### Хирургическое лечение

При неэффективности терапевтических методов основным способом лечения хронической заложенности носа у пациентов с МВ становятся оперативные вмешательства. В краткосрочной перспективе хирургическое лечение обеспечивает значительное улучшение за счет облегчения как основных симптомов (уменьшение заложенности носа, количества гнойного отделяемого в полости носа, улучшение обоняния), так и повышения активности больных [32]. Однако эффект сохраняется лишь у половины пациентов [21], а в 46–100% наблюдений в течение 2–4 лет развивается рецидив [33]. По-видимому, при выполнении более радикальных операций, а также при сочетании консервативного и оперативного лечения заболевание рецидивирует реже [23]. Эндоскопический метод, применяемый для выполнения оперативных вмешательств в полости носа и ОП у пациентов, не страдающих МВ, стандартизован. Эти операции направлены на расширение отверстий околоносовых пазух и удаление обтурирующих полипов. В отличие от классической функциональной эндоскопической хирургии ОП у пациентов с МВ применяется более радикальный подход. После выполнения операции необходим тщательный медицинский уход и эндоскопический контроль. Тем не менее, резекция основных анатомических образований полости носа (средней и нижней носовых раковин) не обеспечивает улучшения симптоматики ХРС. Наоборот, это может привести к изменению правильного направления воздушных потоков, а следовательно, к нарушению аэрации полости носа. В результате может происходить высушивание некоторых участков слизистой оболочки, что становится причиной дискомфорта и появления корок, которые могут еще больше усугубить нарушения прохождения воздуха по носовой полости.

Современные хирургические методы направлены на восстановление свободного носового дыхания, полное удаление полипозной ткани, максимальное сохранение неизменной слизистой оболочки. Хирургические вмешательства проводят под контролем эндоскопа. Для удаления полипов, в целях минимального травмирования неизменной слизистой оболочки, применяют специальные технологии (лазерная деструкция и др.). По мнению большинства авторов, периодическое обследова-

ние больных ЛОР-врачом и своевременная полипотомиа предотвращают необходимость в более радикальном вмешательстве [11].

### Заключение

Таким образом, ХРС и рецидивирующий полипоз носа при МВ ухудшают течение и без того тяжелого заболевания. Хронические гиперпластические процессы в ОП обширны, нередко рецидивируют, могут приводить к деструктивным процессам в костных стенках пазух, перегородке носа. При этом увеличивается число госпитализаций и продолжительность пребывания в стационаре. Недостаточная осведомленность ЛОР-врачей в поликлиниках и стационарах о заболеваниях ЛОР-органов при МВ приводит к несвоевременной диагностике, излишним манипуляциям, применению неэффективных методов лечения, в том числе оперативным вмешательствам. Помимо это-

го, до настоящего времени не отработана тактика диагностики и лечения заболевания ЛОР-органов у больных МВ, как консервативного, так и хирургического. Мнения о корреляции тяжести течения МВ и степени поражения ЛОР-органов противоречивы. Тем не менее отмечено, что наличие ХРС, а также полипоз носа утяжеляют клиническую симптоматику основного заболевания. В течение последних двух десятилетий проблемы МВ изучаются на молекулярном уровне, разрабатываются методы лечения с более длительным эффектом, но возникают новые проблемы при коррекции легочных и экстрапульмональных проявлений заболевания в сочетании с санацией сопутствующих заболеваний ЛОР-органов. Все это диктует необходимость ранней скрининг-диагностики и разработки адекватных методов лечения ЛОР-осложнений МВ, как консервативных, так и хирургических, с отработкой четких показаний, а также противопоказаний к ним.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Gorski N.P. et al. Cystic fibrosis in rhinologic practice // *Am. J. Rhinol.* — 2002; 16 (3): 155–160.
2. Рачинский С. В., Таточенко В. К., Капранов Н. И. Муковисцидоз у детей. — М.: Медицина, 1974.
3. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis // *Chest.* — 2002; 121 (1): 40–47.
4. Rozsasi A., Keck T. An update on cystic fibrosis for the ENT-specialist // *Laryngorhinootologie.* — 2003; 82 (10): 715–730.
5. Sorensen H., Mygind N., Tygstrup I. et al. Histology of nasal polyps of different etiology // *Rhinology.* — 1977; 15 (3): 121–128.
6. Sobol S.E., Christodoulouopoulos P., Manoukian J.J. et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2002; 128 (11): 1295–1298.
7. Tos M., Mogensen C., Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis // *J. Laryngol. Otol.* — 1977; 91 (10): 827–835.
8. Sliker M.G., Schilder A.G., Uiterwaal C.S. et al. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2002; 128 (11): 1245–1248.
9. Kapiszewska-Dzedzej D., Krzeski A., Held-Ziolkowska M. et al. Paranasal sinuses CT scans analysis of patients with cystic fibrosis // *Otolaryngol. Pol.* — 2001; 55 (4): 383–388.
10. Eggesbo H.B., Dolvik S., Stiris M. et al. Complementary role of MR imaging of ethmoidmaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis // *Acta Radiol.* — 2001; 42 (2): 144–150.
11. Stern R.C., Boat T.F., Wood R.E. et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis // *Am. J. Dis. Child.* — 1982; 136 (12): 1067–1070.
12. Watelet J.B., van Cauwenberge P., Bachert C. Rhinological aspects of cystic fibrosis // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* — 2000; 55 (6): 475–477.
13. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps // *Rhinology.* — 2007; 45 (Suppl. 20): 1–139.
14. Cepero R., Smith R.J., Catlin F.I. et al. Cystic fibrosis — an otolaryngologic perspective // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 1987; 97: 356–360.
15. Crockett D.M., McGill T.J., Healy G.B. et al. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1987; 96 (4): 367–372.
16. Gysin C., Alothman G.A., Papsin B.C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management // *Pediatr. Pulmonol.* — 2000; 30: 481–489.
17. Harvey R., Hannan S.A., Badia L. et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. — *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2.* DOI: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
18. Graf P.M. Rhinitis medicamentosa // *Clin. Allergy Immunol.* — 2007; 19: 295–304.
19. Costantini D., Di Cicco M., Giunta A. et al. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate // *Acta Univ. Carol.* — 1990; 36: 220–221.
20. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis // *Rhinology.* — 2000; 38: 63–65.
21. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis // *Laryngoscope.* — 1996; 106: 1540–1544.
22. Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L. et al. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis // *Pediatrics.* — 1962; 30: 389–401.
23. Davidson T.M., Murphy C., Mitchell M. et al. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis // *Laryngoscope.* — 1995; 105: 354–358.
24. Videler W.J., van Drunen C.M., Reitsma J.B. et al. Nebulized bacitracin / colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study // *Rhinology.* — 2008; 46: 92–98.
25. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis // *Am. J. Med.* — 2004; 117 (Suppl. 9A): 20–25.
26. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* — 1994; 331: 637–642.
27. Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period // *Respiration.* — 2001; 68: 160–164.
28. Cimmino M., Tardone M., Cavaliere M. et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease // *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2005; 131: 1097–1101.
29. Keller M., Schuschnig U., Knoch M. et al. Characterization of nebulized Pulmozyme® administered by the PARI SINUS™ utilizing a human cast model // *NACF.* — 2006; nov. 1–4 (poster).
30. Ушакова С. Г., Белавина П. И., Симонова О. И. Новая методика терапии хронического пансинусита у детей с муковисцидозом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (5): 72–79.
31. Ашерова И. К. Рецидивирующий полисинусит как ведущий клинический признак муковисцидоза. Успешное эндоназальное применение Пульмозима // *Педиатрическая фармакология.* — 2009; 6 (5): 90–93.
32. Nishioka G.J., Barbero G.J., Konig P. et al. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 1995; 113 (4): 440–445.
33. Keck T., Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis // *Laryngoscope.* — 2007; 117: 475–479.

О.И. Ныркова<sup>1</sup>, М.К. Бехтерева<sup>1</sup>, А.С. Кветная<sup>2</sup>, Л.И. Железова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

<sup>2</sup> НИИ детских инфекции Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

## Антибиотик-ассоциированные диареи: проблемы и решения

### Контактная информация:

Ныркова Ольга Ивановна, научный сотрудник отдела кишечных инфекций НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 324-52-30, e-mail: nirkova\_oi@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*В обзоре литературы освещены современные представления о механизмах развития антибиотик-ассоциированных диарей, рассмотрены особенности течения данного состояния в зависимости от этиологических факторов, основные принципы диагностики и направления лечебной тактики. Цель авторов — привлечь внимание клиницистов всех специальностей к данной проблеме.*

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированные диареи, *Clostridium difficile*, диагностика, терапия.

54

Патологические состояния, связанные с развитием синдрома острой диареи, чрезвычайно разнообразны. Потенциальные факторы агрессии, среди которых выделяют инфекционные и неинфекционные причины, лежат в основе этиологической классификации острых диарей. Отдельно рассматривается группа антибиотик-ассоциированных диарей (ААД). Целесообразность такого выделения определяется, в первую очередь, указанием на триггерную роль антибактериальной терапии, обусловлена неоднородностью причин и механизмов поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, соответственно, отличной манифестацией клинических проявлений.

В последние годы проблеме ААД уделяется повышенное внимание. Использование антибиотиков во всех областях медицины, зачастую необоснованные показания для их применения, свободный доступ для потенциального потребителя, — все это приводит к нерациональному использованию препаратов, начиная с раннего возраста. Согласно исследованиям, проведенным Е. С. Белозеровым (1999), только 20% детей не получают антибиотики в течение первого года жизни, тогда как к 14 годам 1/3 детей

имеют свыше 16 эпизодов приема таких препаратов (рис. 1). Не умаляя клинической значимости противомикробной терапии, необходимо помнить о потенциальном риске развития ее нежелательных эффектов. Антибактериальные препараты занимают одно из ведущих мест в развитии осложнений и побочных реакций, обуславливая, по некоторым данным, до 37,2% всех лекарственных осложнений (Ковалев и соавт.). Наибольшая доля побочных эффектов приходится на аллергические осложнения, второе место по частоте развития антибиотик-индуцированных состояний принадлежит поражению ЖКТ. Недостаточная осторожность клиницистов и отсутствие обязательной регистрации лекарственных осложнений не позволяет установить истинные масштабы развития ААД. Однако, опираясь на данные зарубежных исследований, о роли ААД в структуре острого диарейного синдрома можно говорить у 5–30% госпитализированных пациентов [1]. О развитии ААД свидетельствуют как минимум три и более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибиотиков или спустя 4–8 нед после их отмены, если не выявлена иная причина диареи.

O.I. Nirkova<sup>1</sup>, M.K. Bekhtereva<sup>1</sup>, A.S. Kvetnaya<sup>2</sup>, L.I. Zhelezova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sankt-Petersburg State Pediatric Academy

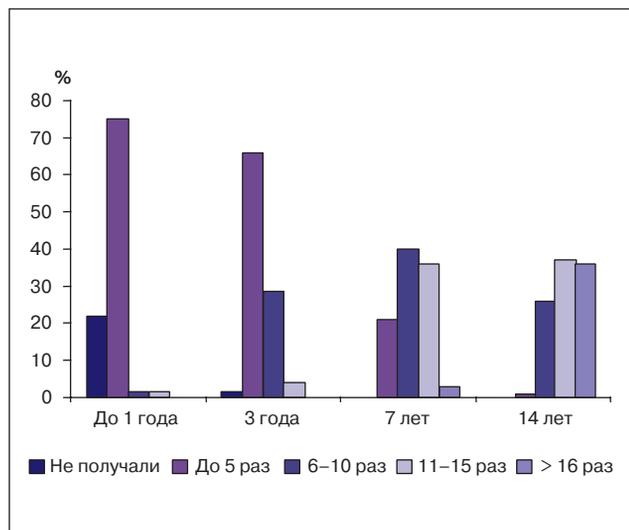
<sup>2</sup> Scientific Research Center of Pediatric Infections Russian Federal Medical Biologic Agency

## Antibiotic-associated diarrhea. Problems and solutions

*In a literature survey we have enlightened modern conceptions of antibiotic-associated diarrhea genesis, peculiarities of a clinical course of the disease depending on the etiology, main diagnostic principles and treatment approaches. Author's objective was to attract attention of medical professionals from all specialties to this problem.*

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, diagnostics, treatment.

**Рис. 1.** Частота назначения антибактериальной терапии в детской популяции [по Е.С. Белозерову, 1999]



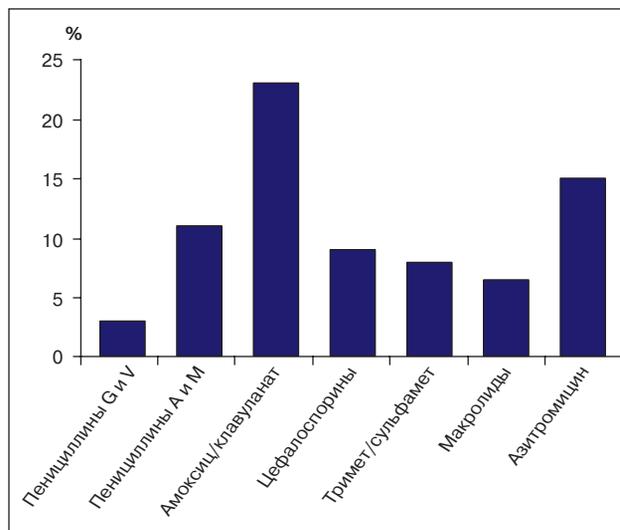
В настоящее время доказано, что в качестве причины ААД может выступать любой антибактериальный препарат. Чаще всего развитие диареи наблюдается при использовании цефалоспоринов (9–43%), клиндамицина (20–30%), амоксициллина/клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), макролидов (8–16%) [2, 3]. В работах некоторых авторов сообщается о достоверно более низкой частоте развития ААД (у 1–2% взрослых пациентов) при монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами [4, 5]. У детей наибольшая частота случаев ААД обусловлена использованием защищенных пенициллинов и макролидов, что, вероятно, объясняется высокой частотой их применения в педиатрической практике [2, 6] (рис. 2).

Общепризнано, что путь введения антибиотика не влияет на частоту манифестации ААД. С учетом фармакокинетических механизмов при парентеральном введении антибиотика с энтерогепатической циркуляцией также оказывают агрессивное воздействие на ЖКТ, выделяясь в активной форме или в виде метаболитов с желчью, секретами слизистой тонкой и толстой кишки. С точки зрения влияния длительности антибактериальной терапии на риск развития ААД существуют различные мнения. J. Wistrom и соавт. (2001) указывают на достоверно более низкую вероятность развития диареи, если курс лечения антибиотиками не превышает 72 ч [3]. Исследования других авторов не выявили подобной корреляции, опираясь на факты развития ААД даже после однократного приема препарата [7]. Такие разногласия, возможно, объясняются неоднозначностью механизмов поражения ЖКТ.

ААД является полиэтиологическим заболеванием, которое может быть вызвано рядом инфекционных и неинфекционных причин. В этой связи принято выделять идиопатическую ААД, когда не установлена причинно-следственная связь диареи с конкретным возбудителем, и инфекционную ААД.

Патогенетические звенья идиопатической ААД многообразны и могут быть обусловлены фармакологическими эффектами собственно антибиотиков. В этой связи доказано влияние макролидов на мотилиновые рецепторы желуд-

**Рис. 2.** Частота эпизодов ААД у детей в зависимости от типа антибактериального препарата [2]



ка и двенадцатиперстной кишки, клавулановой кислоты на моторную функцию ЖКТ, прямой токсический эффект тетрациклинов на энтероциты, влияние цефтриаксона и цефоперазона на развитие билиарной недостаточности и мальдигестии [8–10]. В других случаях развитие идиопатической ААД обусловлено изменением количественного и качественного состава бактериальной флоры кишечника, что приводит к изменению метаболизма углеводов, нарушению деконъюгации желчных кислот и, как следствие, развитию осмотической диареи [7, 10, 11]. Диарея, возникающая в более поздние сроки, по-видимому, связана с синдромом избыточного бактериального роста. Используя современные методы функциональной оценки микробиоценоза кишечника, А.И. Парфенов и соавт. показали существенное увеличение колонизационной активности бактериальной флоры тонкой кишки (у 7–30 из 50 контролируемых микроорганизмов), превышающее в 2–5 раз нормальные значения [12].

Среди факторов риска развития идиопатической ААД основное значение имеет возраст до 5 лет и старше 65 лет, высокие дозы антибиотиков, длительность курса, применение комбинированных схем терапии или частая смена препаратов, а также хроническая патология ЖКТ и иммунодефицитные состояния [7, 13].

Клинические симптомы идиопатической ААД дебютируют, как правило, во время лечения и характеризуются развитием диарейного синдрома, не сопровождающегося температурой, интоксикацией и воспалительными изменениями гемограммы. Во многих случаях указанное состояние носит самолимитирующий характер или прекращается после отмены или снижения дозы антибиотика.

Иные механизмы поражения ЖКТ развиваются при инфекционной природе ААД. В данном случае основными факторами агрессии являются цитотоксические субстанции, выделяемые возбудителями, которые обладают прямым повреждающим воздействием на кишечный эпителий и индуцируют местный воспалительный процесс, вплоть до развития геморрагического и псевдомембранозного колита. В настоящее время считается, что потенциальными триггерами ААД могут выступать *Staphylococcus*

*aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens* тип А, *Proteus spp.*, *Candida spp.*, составляя значительную долю в этиологии заболевания [7, 9, 10, 14].

Наиболее серьезную опасность представляет развитие *Clostridium difficile*-инфекции (CDI), ответственной за 15–30% случаев инфекционной ААД и 98% случаев псевдомембранозного колита. Особенности возбудителя CDI является способность к продукции двух экзотоксинов белковой природы, играющих основную роль в патогенезе заболевания. Токсин А (TcdA) является типичным энтеротоксином, действие которого определяет провоспалительный и просекреторный эффекты. Доказано, что токсин А стимулирует высвобождение медиаторов воспаления и биологически активных веществ, оказывая системное и местное воздействие, способен вызывать дегрануляцию тучных клеток и хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов [13–16]. Токсин В (TcdB) характеризуется свойствами цитотоксина, оказывает прямой цитопатический эффект, вызывая структурные повреждения слизистой кишки и, как следствие, нарушение ее барьерной функции. Механизмы развития диареи, ассоциированной с *C. difficile*, неоднозначны. С позиций патогенеза тип диареи можно определить как смешанный, включающий секреторный компонент (воздействие энтеротоксина и желчных кислот), осмотический (нарушение обмена углеводов) и экссудативный (воспалительная экссудация в просвет кишечника) механизмы [17].

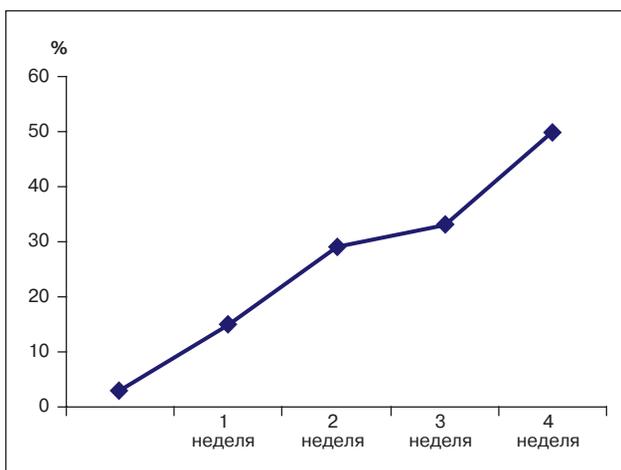
Однако не всегда колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile* приводит к манифестации клинических проявлений. Согласно литературным данным, частота бессимптомного носительства токсигенных клостридий существенно варьирует в популяции здорового населения и составляет 50–60% у новорожденных, существенно снижается после первого года жизни, достигая показателей 3–5% у взрослого населения [15, 18]. Наиболее вероятное объяснение высокой и вместе с тем безманифестной колонизации возбудителя у новорожденных *C. difficile* — отсутствие специфичных, высокоаффинных рецепторов к токсинам *C. difficile* и протективный анти-токсический эффект материнских антител. Не исключено, что одним из факторов, предрасполагающих к колонизации

*C. difficile* у новорожденных, является период становления микробиоты ЖКТ. Многочисленными исследованиями показано, что эндогенная микрофлора кишечника обладает ингибирующим влиянием на *C. difficile*, поэтому у взрослых обязательным условием для формирования носительства возбудителя считается изменение состава нормальной микробиоты кишечника [19].

Развитие *C. difficile*-инфекции может быть связано с двумя факторами: эндогенной активацией возбудителя и контактно-бытовым инфицированием [14, 15, 20, 21]. В пользу последнего свидетельствует высокая частота выделения возбудителя у госпитализированных пациентов, которая в зависимости от длительности госпитализации и профиля лечебного учреждения достигает 50% (рис. 3). В этом случае передача возбудителя контактно-бытовым путем обуславливает вспышки нозокомиальной инфекции, особенно в хирургических, терапевтических, гериатрических стационарах. По данным S. Alrifai и соавт., среди основных причин нозокомиальных диарей у детей младше 5 лет CDI занимает второе место, составляя 21%. После колонизации кишечника *C. difficile* развитие манифестных форм заболевания определяется множеством факторов, главными из которых являются длительность госпитализации и антибактериальная терапия [20, 22–24]. Среди эндогенных факторов риска необходимо выделить возраст менее 5 лет и старше 65 лет, наличие иммунодефицитных состояний, хроническую патологию ЖКТ, тяжелые соматические заболевания (хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания и т.д.). Практически любой антибактериальный препарат может выступать триггером CDI, однако чаще всего развитие заболевания связывают с приемом цефалоспоринов, фторхинолонов и бета-лактамов антибиотиков. Результаты многолетних исследований J. Pepin, L. Valiquette, M. Alary (2004) показали максимальную частоту развития CDI при использовании хинолонов (55%), цефалоспоринов II и III генерации (30 и 24%, соответственно) и пенициллинов расширенного спектра (15%). Риск заболевания, обусловленный применением аминогликозидов, макролидов, клиндамицина, не превышал 8–10% [25–27].

В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция не только к росту заболеваемости, но и к увеличению летальности, обусловленной CDI. Масштабы вспышек, которые были зарегистрированы сначала в США и Канаде, а в последствии и в Европе, многие авторы рассматривают как угрозу эпидемии новым гипервирулентным штаммом *C. difficile*, классифицируемым как риботип NAP1/O27 [22, 24, 27–29]. Этот возбудитель обладает высокой устойчивостью к цефалоспорином и фторхинолонам, вызывает преимущественно тяжелые формы инфекции, приводит к жизнеугрожающим осложнениям и является причиной существенного роста летальности [30–32]. Кроме того, появились сообщения о развитии инфекции у лиц, относящихся к группе с низким риском развития CDI, в том числе у амбулаторных пациентов, не имеющих осложненного соматического анамнеза. Анализ летальных случаев, проведенный в стационарах, медицинских учреждениях длительного пребывания и амбулаториях США за 5 лет, показал доминирующую роль *C. difficile*

**Рис. 3.** Зависимость частоты колонизации кишечника *C. difficile* от длительности госпитализации больных, % [21]



# НАЧИНАЯ КУРС АНТИБИОТИКОВ, НЕ ЗАБУДЬТЕ ПРО ЛИНЕКС!

Реклама

Регистрационный номер: П №012084/01

**С ПЕРВОГО ДНЯ**  
**КУРСА**  
**АНТИБИОТИКОВ\***



**ЛИНЕКС®**  
капсулы  
нормализует микрофлору  
кишечника

\* Линекс можно применять с 1-го дня курса антибиотиков.

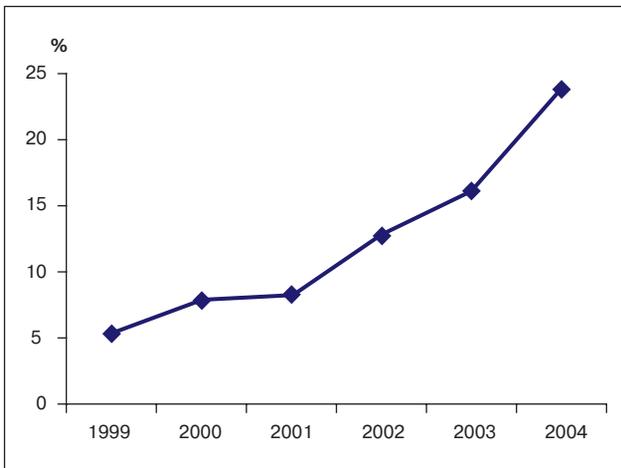
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,  
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», эт. 8-9, ЗАО «Сандоз», т.: 8 (495) 660-75-09

a Novartis company

 **SANDOZ**

**Рис. 4.** Число летальных случаев CDI в США (на млн населения) [по Mattju D. Redelings et al., 2007]



среди всех возбудителей диарей в развитии неблагоприятных исходов (рис. 4). Причем в половине случаев CDI являлась основной причиной смерти. Кульминацией проблемы послужили данные отчета национальной статистики в Великобритании: в 2007 г. в Англии и Уэльсе от CDI зарегистрировано в 5 раз больше смертельных случаев, чем от метициллин-резистентного золотистого стафилококка (рис. 5). Анализ причин появления эпидемического подъема CDI указывает на прямую корреляцию частоты распространения данной инфекции с широким применением в стационарах цефалоспоринов и фторхинолонов. В детской популяции неблагоприятная эпидемиологическая ситуация также связана с ростом заболеваемости госпитализированных детей. По результатам проспективного исследования, проведенного в 22 детских клиниках США, заболеваемость CDI у детей возросла на 53% в сравнении с 2001 г. [1]. Ранее было установлено, что *C. difficile* является одной из основных причин нозокомиальных диарей у детей (рис. 6), частота которой сопоставима лишь с вирусными возбудителями (рота- и аденовирусами). Спектр клинических проявлений CDI включает в себя различные манифестные формы: от нетяжелой водяни-

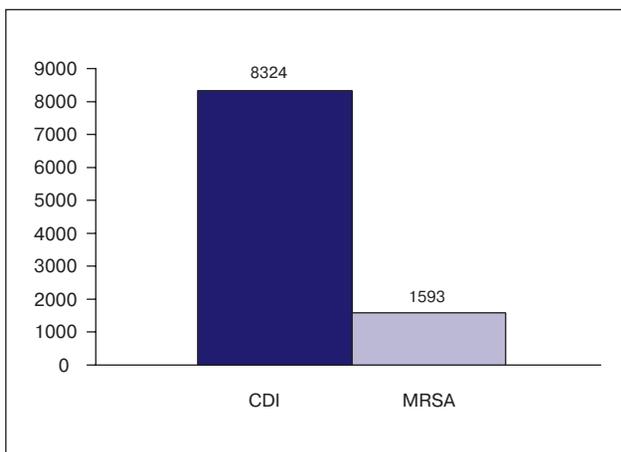
стой диареи до редко встречающегося, но очень тяжело протекающего псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих состояний.

Симптоматика CDI проявляется обычно на фоне антибактериальной терапии, чаще на 4–10-й дни от начала лечения. Известны случаи развития заболевания спустя несколько недель после прекращения приема антибактериального препарата, что существенно затрудняло диагностику заболевания.

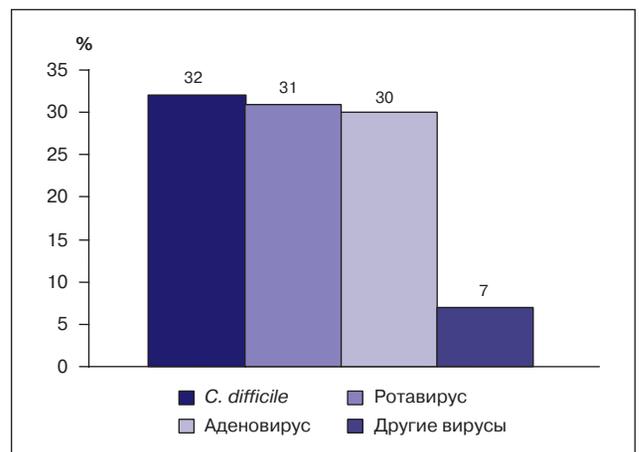
Основным клиническим синдромом CDI является диарея, патогенетический тип которой определяется характером поражения ЖКТ. Наиболее легкой манифестной формой заболевания считается *C. difficile*-ассоциированная диарея (CDAD), которая регистрируется у 1/3 больных; характеризуется развитием умеренной водянистой диареи, не сопровождающейся абдоминальной болью, лихорадкой, интоксикацией и воспалительными изменениями в гемограмме. Для течения CDAD не характерно повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие местной воспалительной реакции, а тяжесть состояния определяется исключительно развитием синдрома дегидратации. В большинстве случаев диарея прекращается после отмены антибиотика, не требует проведения специфической этиотропной терапии, в редких случаях принимает упорное волнообразное или рецидивирующее течение.

При развитии *C. difficile*-ассоциированного колита (CDAC), который регистрируется в среднем у 64% пациентов с CDI, преобладает смешанный секреторно-инвазивный тип диареи, характеризующийся многократным водянистым стулом с примесью слизи и крови. Частота стула может достигать 10–15 эпизодов в сутки; типичным симптомом являются схваткообразные боли в животе, усиливающиеся перед дефекацией. Тяжесть состояния определяется не только степенью местного воспалительного синдрома, но и развитием интоксикации, которая регистрируется у 60–75% пациентов с CDAC. Отличительной особенностью антибиотик-ассоциированного колита является длительное (до 8–10 нед) или волнообразное течение диареи, резистентное к патогенетической терапии. Эндоскопическая картина не имеет специфичности:

**Рис. 5.** Число летальных исходов от CDI и MRSA (на млн населения) [UK Office for National Statistics, 2007]



**Рис. 6.** Возбудители нозокомиальных диарей у детей [по Д. Лэнгли, Д. Леблан et al., 2002]



обнаруживается отечность и гиперемия слизистой толстой кишки с наличием множественных эрозивных образований. Изменения гемограммы, как правило, характеризуются умеренным лейкоцитозом.

Псевдомембранозный колит (ПМК) — наиболее тяжелая манифестная форма CDI, регистрируется редко, составляя в структуре инфекционных ААД примерно 4%. Манифестирует остро, чаще с развития водянистой диареи, которая в дальнейшем приобретает воспалительный характер с примесью крови и лейкоцитов в каловых массах. Клиническая картина ПМК сопровождается фебрильной лихорадкой, интоксикацией, абдоминальным синдромом. Боли в животе характеризуются выраженной интенсивностью, часто наблюдаются тенезмы, ложные позывы на дефекацию, развивается клиника проктита. Частота стула может достигать более 20 раз в сутки, вследствие развития экссудативной энтеропатии и значительной потери белка с испражнениями может прогрессировать гипоальбуминемия и отеки [7, 14, 24]. Заболевание всегда сопровождается воспалительными изменениями гемограммы, характерен лейкоцитоз  $10-20 \times 10^9/\text{л}$ , в отдельных случаях наблюдается лейкомоидная реакция. Лейкопения у больных с ПМК регистрируется редко и служит предиктором фульминантного течения. Эндоскопическая картина ПМК характеризуется малоизмененной слизистой толстой кишки, на которой обнаруживаются возвышающиеся беловато-желтые бляшки (псевдомембраны), состоящие из фибрина, некротизированных эпителиальных клеток и лейкоцитов. Наиболее выраженные изменения обнаруживаются в дистальных отделах ободочной и прямой кишки. Прогноз при ПМК всегда серьезный. Прогрессирование заболевания, рецидивирующее течение может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений — перфоративному перитониту, токсическому мегаколону, инфекционно-токсическому шоку и др. При отсутствии терапии летальность достигает 30%.

Учитывая многообразие форм CDI, диагностический алгоритм должен базироваться, в первую очередь, на эпидемиологических данных, важнейшими из которых являются предшествующая или текущая антибактериальная терапия и госпитализм, которые определяют необходимость дальнейшего лабораторного поиска (табл.). Лабораторная диагностика обязательно включает исследование фекалий на токсины *C. difficile* с помощью иммуноферментного анализа, латекс-агглютинации, иммунохроматографического метода. При наличии отрицательного результата у пациентов с клинически высокой вероятностью CDI необходимо повторное обследование через 24 ч. Культуральный метод или детекция возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции имеют вспомогательное значение, так как не позволяют судить о токсигенности клостридий. Диагностика ПМК требует проведения эндоскопического исследования с морфологическим изучением биоптатов толстой кишки, позволяющим выявить специфичные для данной формы CDI признаки.

Тактика терапии ААД определяется прежде всего клинической формой и этиологией заболевания.

Идиопатическая ААД не требует специфического лечения и, как правило, купируется самостоятельно после

Таблица. Методы диагностики CDI

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
Развитие диарейного синдрома на фоне АБ-терапии
Использование АБ за 4–8 нед до начала заболевания
Повторные или длительные курсы АБ
Госпитализм
Псевдомембранозный колит в анамнезе
КЛИНИЧЕСКИЕ
Развитие водянистой или инвазивной диареи в сочетании с лихорадкой, интоксикацией в зависимости от формы CDI
ЛАБОРАТОРНЫЕ
Определение токсина А и/или В <i>C. difficile</i> (иммуноферментный анализ, иммунохроматографический метод, латекс-агглютинация)
ПЦР фекалий <i>C. difficile</i> — вспомогательное значение
Культуральный метод — вспомогательное значение
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
Эндоскопическое исследование толстой кишки
Морфология биоптатов
Компьютерная томография органов брюшной полости

Примечание. CDI — *Clostridium difficile*-инфекции; АБ — антибиотик; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

отмены антибактериального препарата. При сохранении диарейного синдрома, связанного с неспецифическими изменениями микрофлоры кишечника, целесообразно назначение пробиотиков.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению эффективности препаратов, в состав которых входят представители нормальной микрофлоры кишечника. Согласно проведенным исследованиям, высокоэффективными в лечении ААД являются препараты, содержащие бактерии *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus GG* и др. [12, 33–35]. Наиболее важные биологические эффекты пробиотиков связаны с их способностью к адгезии и колонизации слизистых оболочек кишечника синтезировать бактерицидные вещества (молочную кислоту и короткоцепочечные жирные кислоты, перекиси водорода, сероводорода), вступать в конкурентные взаимоотношения с патогенной и условно-патогенной микрофлорой, стимулировать иммунную систему. Многогранность пробиотических эффектов обуславливает ингибирующее влияние на развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, подавляет их колонизационную активность, препятствует адгезии и инвазии в эпителиоциты кишечника [13, 33, 34].

Одним из наиболее широко применяемых в нашей практике пробиотических препаратов, рекомендуемых для профилактики и лечения ААД, является Линекс (Лек, Словения). Это комбинированный препарат, в состав которого входят представители нормофлоры кишечника: *Bifidobacterium infantis*, *L. acidophilus*, *E. faecium*. Пробиотические компоненты, входящие в его состав, характеризуются устойчивостью к большинству анти-

биотиков [36]. Важным свойством препарата является доказанное отсутствие возможной транслокации генов резистентности от штаммов пробиотика другим представителям кишечной микрофлоры [13], в связи с чем Линекс может быть рекомендован с первого дня антибактериальной терапии — с целью профилактики развития ААД. Биологические эффекты включенных в препарат штаммов играют важную роль в продукции короткоцепочечных жирных кислот, обеспечении трофики эпителия, антагонизма по отношению к патогенным и условно-патогенным возбудителям, и как следствие, определяют поддержание нормобиоценоза кишечника. Результаты исследования, приведенные в работе С. В. Бельмера (2004), свидетельствуют о высокой эффективности препарата в лечении антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей [37]. Согласно представленным данным, применение препарата в возрастных дозах способствовало купированию клинических проявлений ААД у большинства детей уже к концу первой недели терапии и улучшению микробиологических показателей у всех пациентов испытываемой группы. Кроме того, показано, что одновременное назначение пробиотика в комбинации с антибактериальной терапией исключало развитие манифестной формы ААД в 54% случаев.

Лечение ААД, ассоциированной с *C. difficile*, более сложное и зачастую требует комплекса мероприятий, включающих этиотропную терапию. Обязательным условием считается отмена антибактериального средства, вызвавшего появление диареи, и проведение патогенетической терапии, направленной на коррекцию водно-электролитных нарушений. У 15–20% больных эта мера приводит к регрессу клинических проявлений заболевания [38]. Показаниями к назначению этиотропной терапии CDI являются нарастание симптомов интоксикации, лихорадка, усиление диареи водянистого или экссудативного характера, гемоколит, воспалительные изменения в гемограмме, тяжелые и рецидивирующие формы инфекции. У детей раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном назначение этиотропной терапии считается обоснованной даже при легких формах CDI.

Спектр антибиотиков, используемых для лечения CDI, включает метронидазол, ванкомицин, бацитрацин, тейкопланин, фузидиевую кислоту, рифаксимин, ко-тримоксазол [7, 39, 40]. Препаратами первой линии являются метронидазол и ванкомицин, которые сопоставимы по клинической эффективности. По-прежнему продолжают дискуссии о выборе стартового препарата. С позиции невысокой стоимости и во избежание формирования устойчивых к ванкомицину энтерококков рекомендуется начинать монотерапию метронидазолом. Важным условием применения антибиотиков является пероральный путь введения, позволяющий достигнуть максимальной концентрации препарата в кишечнике. При развитии urgentных состояний, невозможности перорального приема иного рода, необходимости комбинированной антибактериальной терапии допускается внутривенное введение метронидазола. По результатам зарубежных исследований, при внутривенном введении концентрация метронидазола в фекалиях сопоставима с уровнем, достигаемым при пероральном применении препарата

[7, 40, 41]. Метронидазол назначают по 250 мг 4 раза в день или 500 мг 3 раза в день; в детском возрасте суточная доза препарата составляет 20 мг/кг в 4 приема перорально или внутривенно. Курс терапии определяется клинической формой, степенью тяжести заболевания и составляет 7–14 дней. Показаниями к назначению ванкомицина являются тяжелая форма и рецидивирующее течение CDI, высокий лейкоцитоз, почечная недостаточность, сепсис, септический шок, токсический мегаколон и неэффективность метронидазола в течение 48–72 ч от начала применения [25, 38, 42]. К маркерам, свидетельствующим о тяжелом течении CDI, относят фебрильную лихорадку, постоянные или продолжительные (более 2 ч) боли в животе, высокий лейкоцитоз на момент постановки диагноза (более  $15 \times 10^9/\text{л}$ ), нарушение функции почек, доказательства тяжелого колита [24, 27, 43]. Кроме того, ванкомицин является препаратом выбора при лечении ААД, вызванной высоковирулентным штаммом *C. difficile* — NAP1/027 [44]. Ванкомицин назначают в дозе 125–500 мг 4 раза, детям — по 40 мг/кг в сут (но не более 2 г в сут) перорально в течение 7–10 дней. При отсутствии положительного клинического эффекта может применяться комбинация антибиотиков.

Зарубежный опыт использования антибиотиков резерва показал высокую клиническую эффективность нитазоксанида, сопоставимую с лечением метронидазолом [27]. Другие авторы отмечают положительный терапевтический эффект рифаксимицина в комбинации с ванкомицином или в качестве монотерапии у больных с рецидивирующей CDI [45, 46]. Однако авторы указывают на возможность формирования антибиотик-резистентных штаммов *C. difficile*, особенно при монотерапии рифаксимином. У нас имеется собственный опыт успешного лечения рецидива ПМК препаратом рифаксимин в дозе 200 мг 3 раза в сут, курсом 7 дней. После терапии повторных рецидивов у больного не отмечалось. В детской практике применение рифаксимицина имеет возрастные ограничения до 12 лет.

До конца нерешенной остается тактика ведения пациентов с рецидивирующей CDI. После успешного лечения рецидивы наблюдаются в среднем у 20% больных, манифестируя в сроки от 10 дней до 2 мес, у 2–8% — отмечаются множественные эпизоды инфекции. В работе D. Blossom (2007) утверждает, что, по крайней мере, половину всех повторных случаев CDI составляют реинфекции [47]. Факторами, определяющими риск рецидива, являются возраст старше 65 лет, высокий лейкоцитоз в начальный период заболевания, назначение антибактериальной терапии по поводу сопутствующих заболеваний. Кроме того, установленным фактом является то, что каждый случай рецидива создает вероятность последующего рецидива у 50–65% пациентов [48]. Терапия рецидива CDI заключается в назначении более продолжительных курсов этиотропного лечения с постепенной отменой препаратов, использовании комбинации антибиотиков; рассматривается возможность применения внутривенных иммуноглобулинов. Опыт использования внутривенных иммуноглобулинов в зарубежной практике незначителен, тем не менее описано положительное влияние препаратов в лечении повторных эпизодов инфекции [47].

Энтеросорбция как метод эфферентной терапии, обуславливающий связывание токсинов эндогенного и экзогенного происхождения и обеспечивающий цитопротективный эффект слизистой оболочки кишечника, является необходимой составляющей терапии легких форм CDI. В качестве энтеросорбентов используются Диосмектит, Холестирамин, Полисорб, препараты на основе лигнина и др. Прием энтеросорбентов рекомендуется продолжать до нормализации характера стула, в среднем 7–10 дней. При пероральном введении этиотропных средств одновременное применение энтеросорбентов нецелесообразно ввиду возможной элиминации и снижения терапевтической концентрации антибиотиков в просвете кишки.

Особо следует отметить, что при тяжелых формах *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозном колите нельзя использовать препараты, снижающие моторику кишечника.

В настоящее время перспективным направлением в лечении и профилактике CDI является использование пробиотиков [34–37]. Основанием обязательного включения пробиотиков в терапию CDI явилось множество исследований, доказывающих клиническую эффективность бактериальных штаммов в лечении CDI. Например, доктором М. Pocharip показана эффективность *Lactobacillus GG* (LGG) при лечении ААД в сравнении с плацебо. А. D'Souza опубликовал результаты мета-анализа применения пробиотиков при ААД в период с 1966 по 2002 гг.: на основании результатов 9 открытых рандомизированных исследований был сделан вывод, что LGG, *Saccharomyces boulardii* и *E. faecium* SF68 эффективно редуцируют ААД, а LGG и *S. boulardii*, кроме того, достоверно устраняют ее рецидивы [9, 49]. Механизм действия пробиотиков различный. Установлено, что *S. boulardii* способны повреждать рецепторы для токсина А и В *C. difficile* путем продукции протеазы, а LGG продуцируют антимикробные субстанции, ингибирующие рост *C. difficile*. Кроме того, у некоторых пробиотических штаммов (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus GG*, *E. faecium* SF68) доказан антитоксический эффект в отношении возбудителя CDI [26].

Выполнено несколько исследований, посвященных изучению профилактической эффективности пробиотиков. Согласно известным мета-анализам, проведенным А. Souza и соавт., F. Cremonini и соавт., эффективность пробиотиков (*B. longum*, *E. faecium*, *L. acidophilus*, *L. casei*, LGG) в профилактике ААД в сравнении с плацебо была очень высока [50, 51]. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что *S. boulardii* снижают риск раз-

вития ААД в 2 раза, а вероятность возникновения ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в 3 раза [34].

Существует мнение, что терапию пробиотиками при манифестной форме ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза. Однако, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие лечебную эффективность многих пробиотических штаммов, стандартизированные подходы, определяющие сроки, дозы назначения препаратов, длительность терапии, не разработаны.

Профилактика ААД любой этиологии заключается, прежде всего, в контроле за проведением антибактериальной терапии. Установлено, что ограничение использования антибиотиков классов риска привело к значительному снижению заболеваемости CDI у госпитализированных пациентов [52]. Кроме того, у лиц из групп риска по развитию ААД с профилактической целью оправдано комбинированное использование энтеросорбентов и пробиотиков. В качестве пробиотиков предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим природной устойчивостью к антибиотикам.

Большую роль в предупреждении распространения CDI играют противоэпидемические мероприятия. При установлении этиологической роли *C. difficile* желательнее изолировать больного в отдельную палату [14, 23, 53]. Нозокомиальное инфицирование бывает следствием контактно-бытового инфицирования, в том числе через руки персонала, специализированные средства ухода за больным, инструментов и т.д. Установлено, что спиртосодержащие дезинфектанты не обладают активностью в отношении спор *C. difficile*, поэтому при контакте с больным рекомендуется использование резиновых перчаток и обработка рук водой с мылом. Дезинфекция инвентаря, мебели и помещений должна проводиться с использованием свежеприготовленных хлорсодержащих растворов (6% гипохлорит).

Таким образом, ААД — важная проблема современного здравоохранения, в том числе в педиатрической практике. Решение ее зависит от единства подходов к профилактике и рациональному использованию антибактериальных препаратов в терапии различных нозологических форм. Существенное значение в предупреждении диарей, ассоциированных с антибиотиками, принадлежит использованию пробиотических препаратов. Одним из таких препаратов с доказанной устойчивостью к действию большинства антибактериальных препаратов является поликомпонентный пробиотический препарат Линекс, который следует рекомендовать с первого дня антибактериальной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim K.H., Fekety R., Batts D.H. et al. Isolation of Clostridium difficile from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis // J. Infect. Dis. — 1981; 143: 42–50.
2. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003; 37 (1): 22–26.
3. Wistrom J., Northy S. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. — 2001; 47: 48–50.
4. Acar J.F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // Chemother. — 2001; 47 (3): 15–23.
5. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L. et al. Ciprofloxacin and Clostridium difficile-associated diarrhoea // J. Antimicrob. Chemother. — 1992; 30: 141–147.
6. Boenning D.A., Fleisher G.G., Campos J.M. et al. Clostridium difficile in a pediatric outpatient population // Pediatr. Infect. Dis. — 1982; 1: 336–338.
7. Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные диареи // Клин. микробиол. — 2002; 4 (1): 185–197.

8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 168 с.
9. Корниенко Е.В. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник, роль энтерола в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Фарматека. — 2002; 10: 33–37.
10. Лузина Е.В. Антибиотик-ассоциированная диарея // Сибирский медицинский журнал. — 2009; 2: 122–124.
11. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению // Фарматека. — 2003; 10: 65–71.
12. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотик-ассоциированной диареей // Справочник поликлинического врача. — 2006; 2.
13. Шульпекова Ю.О. Антибиотик-ассоциированная диарея // ПМЖ. — 2007; 15 (6): 1–6.
14. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea // N. Engl. J. Med. — 2002; 346: 334–339.
15. Varbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile* nosocomial infections // Presse Med. — 1996; 25 (8): 385–392.
16. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. — 2007; 3: 64–69.
17. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002; 3: 200–232.
18. Stark P.L., Lee A., Parsonage B.D. Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study // Infect. Immun. — 1982; 35: 895–899.
19. Hell M., Sickau K., Chmelizek G. et al. Absence of *Clostridium difficile* stool carriage in asymptomatic volunteers // FMC. Proceedings. — 2011; 5 (6): 183.
20. Frost F., Craun G.F., Calderon R.L. Increasing hospitalization and death possibly due to *Clostridium difficile* diarrheal disease // EID. — 1998; 4 (3): 619–625.
21. Hirschorn L.R., Trnka Y., Onderdonk A. et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea // J. Infect. Dis. — 1994; 169: 127–133.
22. Dubberke E.R., Butler A.M., Reske K.A. et al. Attributable outcomes of endemic *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical patients // Emerg. Infect. Dis. — 2008; 14: 1031–1038.
23. Kuntz J.L., Chrischilles E.A., Pendergast J.F. et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study // BMC. Infectious Dis. — 2011; 11: 194.
24. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality // N. Engl. J. Med. — 2005; 353: 2442–2449.
25. Nelson R. Antibiotics for treatment *Clostridium difficile*-associated diarrhea at adults / Kokranovsky Database Syst. Rev. Release 3, 2007. — CD004610.
26. Парфенов И.А., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // Consilium Medicum. — 2002; 2: 24–27.
27. Pepin J., Saheb N., Coulombe M.S.A. et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec // Clin. Infect. Dis. — 2005; 41: 1254–1260.
28. Goorhuis A., Bakker D., Corver J. et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078 // Clinical Infectious Diseases. — 2008; 47: 1162–1170.
29. Stabler R.A., He M., Dawson L. et al. Comparative genome and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* O27 strains provides insight into the evolution of a hypervirulent bacterium // Genome Biology. — 2009; 10: 102.
30. Brazier J.S., Patel B., Pearson A. Distribution of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in British hospitals // Euro. Surveil. — 2007; 12 (4): 070426.
31. Cartman S.T., Heap J.T., Kuehne S.A. et al. The emergence of hypervirulence in *Clostridium difficile* // Int. J. Med. Microbiol. — 2010; 300 (6): 387–395.
32. Kuijper E.J., Coignard B., Tull P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. — 2007.
33. Surawicz M.C., Elmer G.W., Speelman P. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study // Gastroenterology. — 1989; 96: 981–988.
34. Surawicz M.C., McFarland L.V., Greenberg R. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo // Am. J. Gastroenterol. — 1995; 90: 439–438.
35. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // ПМЖ. — 2004; 12 (3): 148–151.
36. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex, 2004.
37. Teasley D.G., Gerding D.N., Olson M.N. et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis // Lancet. — 1983; 2: 1043–1046.
38. Daniels J., Pristas A. Successful treatment of *Clostridium difficile* colitis with ciprofloxacin // J. Clin. Gastroenterol. — 1992; 15: 176–177.
39. Dion Y.M., Richards G.K., Prentis J.J. et al. The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery // Ann. Surg. — 1980; 192: 221–226.
40. Bolton R.P., Culshaw M.A. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile* // Gut. — 1986; 27: 1169–1172.
41. Wensch C., Parschalk B., Hasenhundl M. et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* — associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 1996; 22: 813–818.
42. Department of Health. *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem // Scand. J. Infect. Dis. — 2009; 41: 158–159. URL: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_093220](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_093220) (accessed 11th February 2009).
43. Cloud J., Kelly C. The renewed information about *Clostridium difficile* connected illnesses // Curr. OPIN Gastroenterol. — 2007; 23: 4–9.
44. Buggy B.P., Fekety R., Silva J. Therapy of relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin // J. Clin. Gastroenterol. — 1987; 9: 155–159.
45. Lagrotteria D., Holmes S., Smieja M. et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2006; 43: 547–552.
46. Blossom D.B., McDonald L.K. The problems connected with reviving *Clostridium difficile* infection // Clin. Infect. Dis. — 2007; 45 (2): 222–227.
47. McFarland L.V. Alternative methods of treatment for *Clostridium difficile* infection // Med. Microbiol. — 2005; 54: 101.
48. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотик-ассоциированная диарея // Consilium medicum. — 2007; 9 (1).
49. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002; 16: 1461–1467.
50. D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis // BMJ. — 2002; 324 (8): 1361.
51. McNulty C., Logan M., Donald I.P. et al. Successful management *Clostridium difficile* infections at elderly therapies by use restrictive a policy antibiotic // J. Antimicrob. Chemother. — 1997; 40: 707–711.
52. Larson H.E. Barclay F.E., Honour P. et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants // J. Infect. Dis. — 1982; 146: 727–733.
53. Matijak B.B. Report on testing of antibiotic susceptibility of bacterial isolates from Linex, 2004.

П.Ф. Литвицкий

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

## Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников

### Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, профессор, член-корр. РАМН, 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: 02.08.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В лекции обсуждаются причины и ключевые звенья механизмов развития гипер- и гиподисфункциональных состояний надпочечника, их проявления и механизмы; отдельные нозологии, вызванные патологией надпочечников. К лекции прилагаются тесты и ситуационные задачи для оценки уровня усвоения ее материала, а также варианты ответов на них.

**Ключевые слова:** гиперальдостеронизм, гипоальдостеронизм, кортикогенитальный синдром, феохромоцитома, надпочечниковый криз.

63

### НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники — парные эндокринные железы, состоящие из коркового (мезодермального происхождения) и мозгового (нейроэктодермального генеза) вещества. Фактически это две железы: кора (на долю коры приходится около 80% массы железы) и мозговое вещество. Кора надпочечников синтезирует кортикостероиды, хромоаффинные клетки мозговой части: катехоловые амины. Каждый надпочечник в норме имеет массу около 4 г как у мужчин, так и у женщин. При остром стрессе или гиполлипидемии масса надпочечников может существенно уменьшаться. Напротив, при длительном стрессе или некоторых хронических заболеваниях наблюдается гипертрофия и гиперплазия надпочечников с увеличением массы в 1,5–2 раза.

### КОРТИКОСТЕРОИДЫ

В коре надпочечника синтезируются минералокортикоиды (основной минералокортикоид — альдостерон),

глюкокортикоиды (основной из них — кортизол: на его долю приходится 80% всех глюкокортикоидов; остальные 20% глюкокортикоидов: кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон) и дегидроэпиандростерон (рис. 1).

### КАТЕХОЛОВЫЕ АМИНЫ

Катехоламины (преимущественно адреналин) синтезируют хромоаффинные клетки. Адреналин и норадреналин инкретируются в кровь из хромоаффинных клеток при активации симпатической нервной системы. Катехоламины имеют широкий спектр эффектов (воздействие на гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез, влияние на сердечно-сосудистую систему). Вазоконстрикция, параметры сокращения сердечной мышцы и другие эффекты катехоловых аминов реализуются через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы на поверхности клеточных мембран (гладкомышечные и секреторные клетки, кардиомиоциты и др.). Недостаточность катехоломинов

P.F. Litvitskiy

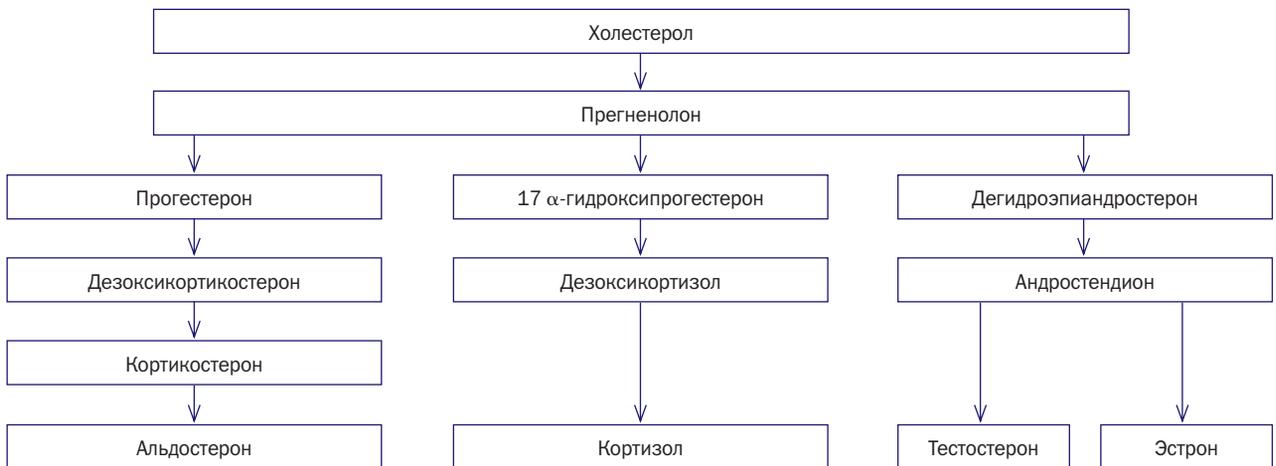
Sechenov First Moscow State Medical University

## Pathocrinia. Etiology and pathogenesis: adrenal abnormalities

This lecture is dedicated to the causes and key features of pathogenesis of adrenal hyper- and hypofunction, their clinical presentations and pathogenesis; specific nosologies, caused by adrenal abnormality. One can also find tests and clinical cases attached to the lecture, along with answers.

**Key words:** hyperaldosteronism, hypoaldosteronism, corticogenital syndrome, pheochromocytoma, addisonian crisis.

**Рис. 1.** Биосинтез стероидных гормонов в коре надпочечников



мозговой части надпочечников крайне редко приводит к развитию серьезной патологии, но чрезмерная продукция адреналина (например, при феохромоцитоме) гарантирует развитие артериальной гипертензии.

### ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Типовые формы патологии надпочечников подразделяются на две большие группы: гиперфункциональные и гипofункциональные состояния (рис. 2).

#### Гиперфункциональные состояния

**Кора надпочечников.** К гиперфункциональным состояниям коры надпочечников относятся синдромы:

- гиперальдостеронизма;
- гиперкортизолизма;
- адреногенитальный.

**Мозговое вещество надпочечников.** Гиперкатехоламинемия, как правило, наблюдается при опухоли из хромаффинных клеток — феохромоцитоме.

#### Гипofункциональные состояния

К гипofункциональным состояниям относится недостаточность коры надпочечников (например, болезнь Аддисона и гипofальдостеронизм).

### ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гиперальдостеронизм — общее название синдромов, возникающих вследствие гиперсекреции и/или нарушения обмена альдостерона.

Гиперальдостеронизм характеризуется наличием отеков, асцита, гипокалиемии и реноваскулярной артериальной гипертензии.

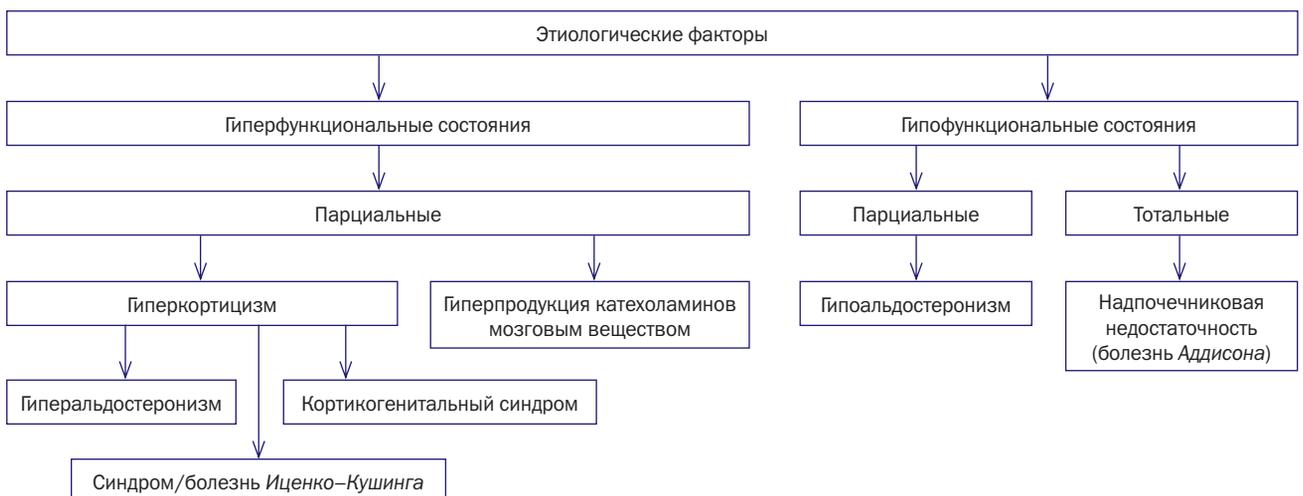
Синдром гиперальдостеронизма может быть первичным или вторичным. В некоторых случаях развивается псевдогиперальдостеронизм.

#### Первичный гиперальдостеронизм

##### Причины:

- альдостеронпродуцирующая аденома клубочковой зоны коры одного из надпочечников;
- первичная гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников. При этих состояниях развивается синдром Конна (около 80% всех случаев первичного гиперальдостеронизма). Синдром Конна — расстройство, характеризующееся чрезмерной секрецией альдостерона и проявляющееся головными болями, полиурией, слабостью, артериальной гипертензией, гипокалиемическим алкалозом, гиперволемией и пониженной активностью ренина.

**Рис. 2.** Типовые формы патологии надпочечников



**Проявления гиперальдостеронизма и механизмы** (рис. 3). Основные проявления гиперальдостеронизма:

- высокий уровень альдостерона в крови. Причина: гиперпродукция гормона в клубочковой зоне коры надпочечников;
- снижение содержания (активности) ренина и ангиотензина II в плазме крови. Причина: подавление активности ренин-ангиотензиновой системы в условиях гиперальдостеронизма и гиперволемии, потенцирующих торможение синтеза и секреции ренина;
- гипернатриемия и гипокалиемия. Причина: активация реабсорбции  $\text{Na}^+$  и стимуляции экскреции  $\text{K}^+$  в канальцах почек в результате непосредственного влияния на них избытка альдостерона;
- артериальная гипертензия. Причина и механизм: увеличение  $[\text{Na}^+]$  в плазме крови (гиперосмия), что обуславливает цепь следующих явлений: активация осморцепторов и стимуляция секреции антидиуретического гормона (АДГ) в задней доле гипофиза → повышение реабсорбции жидкости в дистальных отделах канальцев почек, пропорциональное гиперосмии → увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) в суженном сосудистом русле → повышение сердечного выброса и увеличение артериального давления (АД);
- снижение остроты зрения (иногда слепота). Причина: нарушение кровоснабжения сетчатки глаза в связи с изменениями в ее микрососудах (утолщение стенки, микроаневризмы, повышенная извитость) и расстройствами микрогемодинамики (замедление тока крови, ишемия, стаз);
- изменение показателей мочи: гипостенурия (из-за низкого содержания  $\text{Na}^+$  в моче), олигурия на начальном этапе болезни (в связи с повышенной реабсорбцией  $\text{Na}^+$ ), полиурия и никтурия на последующих этапах заболевания, протеинурия. Причины: дистрофия эпителия почечных канальцев и гипосенситизация рецепторов эпителия канальцев почек к АДГ вследствие снижения уровня  $\text{K}^+$  в клетках;
- расстройства нервно-мышечной возбудимости: парестезии, мышечная слабость и гипотония, судороги, вялые (нейрогенные) параличи. Причины: гипернатриемия, увеличение уровня  $\text{Na}^+$  в миоцитах и нервных клетках, гипокалиемия, дефицит  $\text{K}^+$  в клетках, алкалоз. Указанные отклонения приводят к нарушениям электрогенеза и дистрофическим изменениям.

### Вторичный гиперальдостеронизм

**Причины вторичного гиперальдостеронизма:** состояния, вызывающие снижение ОЦК и/или АД, что

обуславливает активацию ренин-ангиотензиновой системы и (вторично) — гиперпродукцию альдостерона обоими надпочечниками. Наиболее часто к этому приводят:

- сердечная недостаточность;
- нефроз (с гипоальбуминемией), оба указанных выше состояния сопровождаются ишемией почек;
- гломерулонефрит;
- гидронефроз;
- нефросклероз;
- цирроз печени;
- полиурия.

**Последствия вторичного альдостеронизма.** Названные и другие состояния приводят к стимуляции синтеза ренина и избыточному образованию ангиотензина (в отличие от первичного гиперальдостеронизма!).

### Проявления вторичного гиперальдостеронизма:

- высокий уровень альдостерона в крови;
- повышенная активность ренина плазмы крови;
- другие проявления, аналогичные тем, которые наблюдаются при первичном альдостеронизме.

### ГИПЕРКОРТИЗОЛИЗМ

Синдромы гиперкортизолизма (гиперкортицизма) возникают в результате существенного увеличения уровня глюкокортикоидов (в первую очередь, кортизола) в крови.

### Виды и причины гиперкортицизма

**Синдром Иценко–Кушинга.** Характеризуется высоким уровнем кортизола в крови при низком содержании в ней адренокортикотропного гормона (АКТГ). Причина синдрома: гиперпродукция глюкокортикоидов клетками пучковой зоны коры надпочечников.

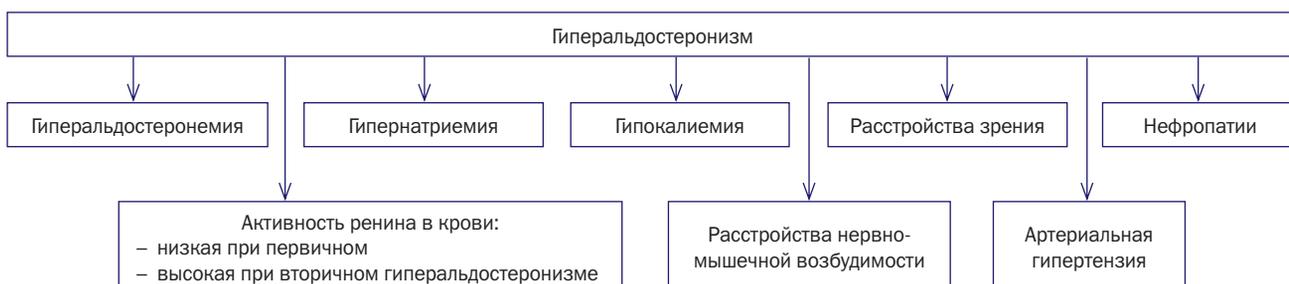
**Болезнь Иценко–Кушинга.** Характеризуется высоким содержанием в крови как АКТГ, так и глюкокортикоидов.

**Ятрогенный синдром Иценко–Кушинга.** Развивается при длительном введении в организм препаратов глюкокортикоидов с лечебной целью. При этом, как правило, наблюдается гипотрофия коркового вещества обоих надпочечников.

**Проявления гиперкортицизма и их причины** (рис. 4). К числу основных относятся:

- артериальная гипертензия. Выявляется в среднем у 75% пациентов с гиперкортизолизмом. Причины: сосудистые и другие эффекты кортизола (включая задержку натрия); увеличение выработки альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечника и его уровня в крови (наблюдается при опухолях, гипертрофии и гиперплазии коры надпочечников с поражением клубочковой и пучковой его зон);

Рис. 3. Основные проявления гиперальдостеронизма



**Рис. 4.** Основные проявления гиперкортизолизма (в %)



Примечание. \* — частота проявления (среднее арифметическое).

- кушингоидная внешность. Наблюдается не менее чем у 85–90% пациентов как результат липосинтетического эффекта глюкокортикоидов. При избыточном образовании жира происходит его перераспределение с накоплением в области шеи («бизоний горб»), живота и груди при уменьшении жира на конечностях. Лицо при этом приобретает округлую «лунообразную» форму;
- мышечная слабость и гиподинамия. Наблюдаются более чем у 80% пациентов. Причины: гипокалиемия, уменьшение внутриклеточного  $[K^+]$  и увеличение внутриклеточного  $[Na^+]$ , снижение содержания глюкозы в мышечных волокнах (обусловлено контринсулярным эффектом избытка кортизола), дистрофические изменения скелетных мышц. Это обуславливает нарушения электрогенеза, электромеханического сопряжения, что ведет к нарушению контрактильного процесса;
- остеопороз. Выявляется почти у 75% больных. Причина: ингибирующий эффект кортизола на синтез коллагена и всасывание кальция. Это обуславливает увеличение катаболизма белков костной ткани, торможение протеосинтеза в костях, нарушения фиксации  $Ca^{2+}$  белковой матрицей кости;
- гипергликемия и, нередко, сахарный диабет. Выявляются, соответственно, примерно у 75 и 20% пациентов с гиперкортизолизмом. Причина: контринсулярные эффекты избытка кортизола;
- красно-багровые или фиолетовые «полосы растяжения» — стрии на коже (чаще на животе, плечах, бедрах, молочных железах). Наблюдается более чем у половины пациентов. Причины: активация катаболизма белков и угнетение протеосинтеза в ткани кожи, что ведет к дефициту в ней коллагена, эластина и других белков, формирующих структуры кожи; просвечивание в области стрий микрососудов подкожной клетчатки. Багровый или фиолетовый цвет стрий обусловлен застоем венозной крови в микрососудах клетчатки;

- снижение противомикробной резистентности организма. У пациентов с гиперкортизолизмом часто развиваются изменения направления фильтрационных потоков: пиелонефриты, циститы, гнойничковые поражения кожи, трахеобронхиты и др. Причина: иммунодепрессия, вызванная избытком глюкокортикоидов.

### КОРТИКОГЕНИТАЛЬНЫЙ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ) СИНДРОМ

Адреногениальный синдром: типовая форма патологии, характеризующаяся дисфункцией коры надпочечников (чрезмерной секрецией андрогенов) и проявляющаяся признаками вирилизации.

Практически все случаи адреногениального синдрома — врожденные.

**Причина синдрома:** недостаточность одного из ферментов, необходимых для синтеза кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен (в основном, надпочечниковых андрогенов: дегидроэпандростерона, андростендиона и тестостерона).

#### Виды

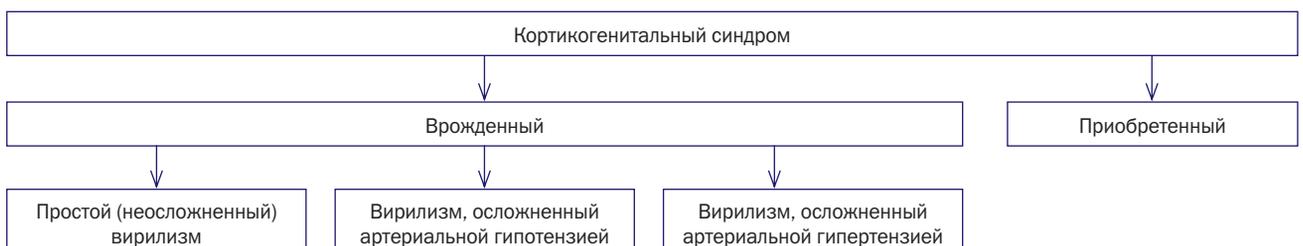
Разновидности адреногениального синдрома представлены на рис. 5.

**Врожденный адреногениальный синдром.** Встречается в 95% случаев гиперплазии надпочечников.

Клинические формы синдрома:

- вирильная (простая, неосложненная вирилизующая);
- сольтеряющая (вирилизм с гипотензивным синдромом);
- гипертензивная (вирилизм с гипертензивным синдромом).

**Рис. 5.** Виды кортикогениального синдрома



**Приобретенный адреногенитальный синдром.** Причина: андростерома — доброкачественная или злокачественная опухоль, развившаяся из аденоцитов сетчатой зоны коры надпочечника. Такие опухоли синтезируют избыточное количество андрогенов. Андростерома может развиваться в любом возрасте.

Проявления приобретенного кортикогенитального синдрома могут отличаться от врожденной формы нормальными или незначительным повышением содержания в крови АКТГ.

Характерные проявления кортикогенитального синдрома представлены на рис. 6.

#### Общие проявления кортикогенитального синдрома

**Врожденная вирилизация** наружных половых органов у девочек (пенисообразный клитор, мошонкообразные большие половые губы). Внутренние половые органы под влиянием андрогенов не меняются: матка и яичники развиваются, как правило, в соответствии с возрастной нормой. Этот признак обозначают также как женский псевдогермафродитизм, или вирилизм по гетеросексуальному типу. Причина вирилизации: избыток в организме андрогенов, вызывающих маскулинизацию наружных гениталий.

**Макросомия** (увеличенные вес и рост новорожденных). Наблюдается как у девочек, так и у мальчиков. В первые годы жизни больные дети растут быстрее, чем их сверстники. Однако в 12–14 лет происходит прекращение эпифизарного роста трубчатых костей и такие дети остаются низкорослыми, непропорционального телосложения, с сильно развитой мускулатурой. Причина: анаболическое действие избытка андрогенов.

**Гирсутизм:** рост волос на теле по мужскому типу — ранний признак вирилизма (он может появиться в возрасте 2–5 лет) в виде избыточного оволосения: на лице (усы, борода), лобке, в подмышечных впадинах, на груди, спине, конечностях. Причина гирсутизма: гиперпродукция андрогенов и реализация их эффектов.

**Маскулинизация:** развитие мужских вторичных половых признаков у индивидов генетически женского пола. Это проявляется атрофией (гипотрофией) молочных желез

и матки, различными нарушениями менструального цикла или отсутствием менструаций, телосложением по мужскому типу, низким голосом, изменением поведения (по «мужскому типу»: появление властолюбия, стремления к лидерству, увлечение техникой, мужскими видами развлечений и т. п.). Причина маскулинизации: высокий уровень андрогенов в крови и их действие на ткани и клетки-мишени.

**Раннее ложное половое созревание мальчиков по изо-сексуальному типу.** Проявляется преждевременным формированием вторичных половых признаков и наружных половых органов, сохранением темпа развития половых желез, свойственного данному возрасту (отсутствие сперматогенеза) и изменением телосложения (низкий рост, сильно развитая мускулатура, короткие мускулистые ноги: феномен «ребенок-Геркулес»).

**Проявления, свойственные сольтерющей форме кортикогенитального синдрома** (помимо указанных выше)

**Артериальная гипотензия:** стойкое снижение АД ниже нормы встречается практически у всех пациентов.

**Коллапсы.** Выявляются у многих пациентов. Причины гипотензии и коллапсов: гипонатриемия, гиперкалиемия, гиповолемия, гипогидратация организма вследствие дефицита альдостерона и его эффектов по регуляции водно-солевого обмена.

**Проявления, характерные для гипертензивной формы кортикогенитального синдрома** (помимо указанных выше общих проявлений)

**Артериальная гипертензия:** стойкое увеличение АД выше нормы. Причина: избыток в крови минералокортикоида 11-дезоксикортикостерона при недостаточности 11-гидроксилазы.

#### ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИЯ

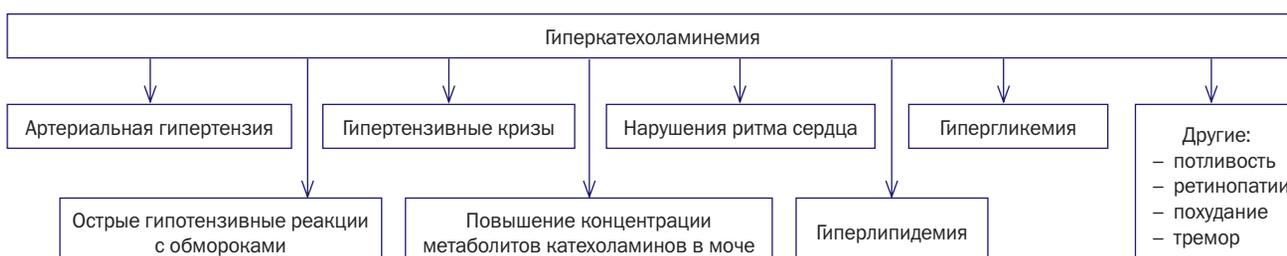
Гиперкатехоламинемия наблюдается при опухолях из хромаффинных клеток — феохромоцитоме, развивающихся как изолировано, так и при некоторых формах семейного полиэндокринного аденоматоза.

Проявления гиперкатехоламинемии представлены на рис. 7.

Рис. 6. Основные проявления кортикогенитального синдрома



Рис. 7. Основные проявления гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме



## НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гипофункциональные состояния надпочечников обозначают как «надпочечниковая недостаточность».

### Виды

Виды надпочечниковой недостаточности приведены на рис. 8. Среди множества состояний, сопровождающихся надпочечниковой недостаточностью, наибольшее клиническое значение имеют:

- болезнь Аддисона;
- надпочечниковый криз;
- синдром Уотерхауса–Фридериксена;
- адренолейкодистрофия (сочетание лейкодистрофии и болезни Аддисона);
- аутоиммунный полигландулярный синдром;
- гипoadлостеронизм.

**Болезнь Аддисона** — хроническая первичная недостаточность коры надпочечников, возникает при двустороннем поражении надпочечников, приводит к их недостаточности, то есть уменьшению (или прекращению) секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Причины болезни Аддисона:

- аутоагрессивный процесс (примерно в 80% случаев);
- туберкулез.

Как синдром хроническая недостаточность коры надпочечников присутствует при множестве наследуемых заболеваний.

Различают первичную, вторичную и ятрогенную формы болезни Аддисона.

**Первичная форма** болезни Аддисона (железистая, надпочечниковая) обусловлена прямым поражением надпочечников, сопровождающимся гибелью его клеток (преимущественно коркового вещества) и дефицитом кортикостероидов. Причины первичной формы болезни Аддисона приведены на рис. 9.

**Вторичная форма** тотальной надпочечниковой недостаточности (центрогенная, гипоталамо-гипофизарная). Причина ее: центрогенные расстройства в системе нейроэндокринной регуляции — поражение гипоталамуса и/или гипофиза, сопровождающиеся дефицитом кортиколиберина и/или АКТГ.

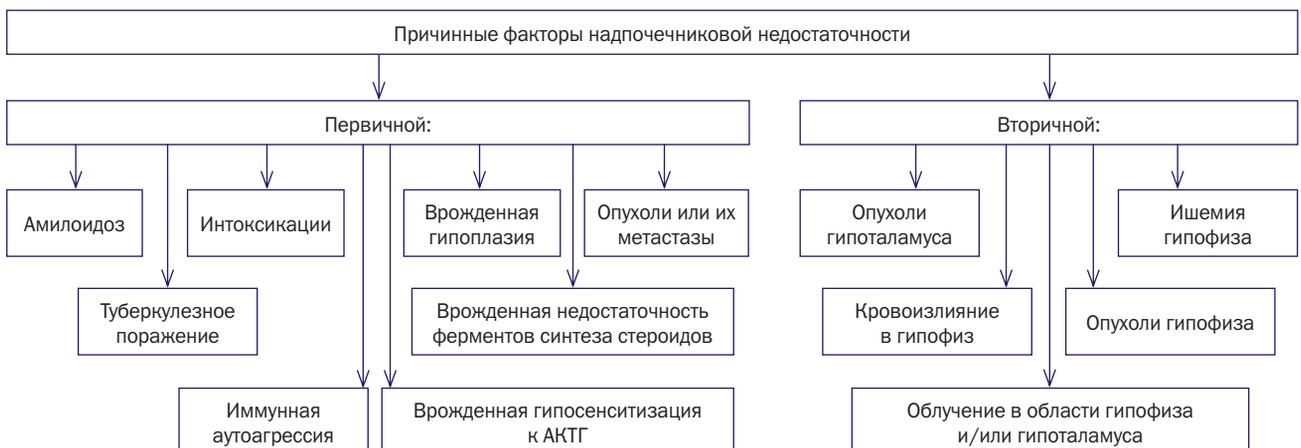
**Ятрогенная форма** болезни Аддисона. Причиной является прекращение введения в организм кортикостероидов после длительного их применения с лечебной целью.

Развивающееся при этом состояние обозначают как «синдром отмены кортикостероидов» или ятрогенная надпочечниковая недостаточность. Обусловлена эта форма патологии продолжительным угнетением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и атро-

Рис. 8. Виды надпочечниковой недостаточности



Рис. 9. Основные причины хронической тотальной недостаточности надпочечников



фией коры надпочечников. Главным провоцирующим фактором ятрогенной надпочечниковой недостаточности обычно является стресс, особенно длительный.

**Общие проявления болезни Аддисона** представлены на рис. 10. Наиболее характерными являются: мышечная слабость и быстрая физическая утомляемость. Причины:

- дисбаланс ионов в биологических жидкостях и миоцитах (уменьшение  $[Na^+]$ , избыток  $K^+$ ; нарушение транслокации  $Ca^{2+}$  через плазматическую мембрану, мембраны саркоплазматической сети и митохондрий в мышцах). Причина ионного дисбаланса: недостаточность эффектов альдостерона;
- гипогликемия, дефицит глюкозы в миоцитах;
- недостаточность энергообеспечения миоцитов. Причина гипогликемии и энергодефицита миоцитов: недостаточность глюкокортикоидов;
- уменьшение массы миоцитов и дистрофические изменения в них. Причина: недостаточность анаболического эффекта надпочечниковых андрогенов.

**Артериальная гипотензия.** Механизмы развития артериальной гипотензии при надпочечниковой недостаточности представлены на рис. 11.

**Полиурия.** Причина: снижение реабсорбции жидкости в канальцах почек вследствие гипоальдостеронизма.

**Гипогидратация организма и гемоконцентрация.** Причина этих проявлений: снижение объема жидкости в сосудистом русле, приводящее к гиповолемии.

**Нарушение полостного и мембранного пищеварения,** нередко приводящие к развитию синдрома мальабсорбции. Причины мальабсорбции: недостаточность секреции желудочного и кишечного сока (обусловлена нарушениями кровоснабжения стенок желудка и кишечника и дефицитом кортикостероидов); профузные поносы. Механизмы мальабсорбции: экскреция избыточного количества  $Na^+$  в просвет кишечника (в связи с гипоальдостеронизмом), приводящая к повышению осмоляльности кишечного содержимого; это вызывает

транспорт жидкости в кишечник и так называемый осмотический понос, при котором теряется не только жидкость, но и вещества, не всосавшиеся через стенку кишечника.

**Гипогликемия.** Причина: дефицит глюкокортикоидов, приводящий к торможению глюконеогенеза.

**Гиперпигментация кожи и слизистых.** Они характерны для первичной надпочечниковой недостаточности, при которой гипофиз не поражен. Механизм: повышение (в условиях дефицита кортизола) секреции аденогипофизом как АКТГ, так и меланоцитостимулирующего гормона.

**Уменьшение оволосения тела,** особенно в подмышечной области и на лобке. Причина: недостаточность надпочечниковых андрогенов.

### Надпочечниковый криз

К острой недостаточности коры надпочечников относятся надпочечниковый (гипоадреналовый) криз и аддисонов криз: осложнение болезни Аддисона.

Причины надпочечникового криза:

- разрушение обоих надпочечников при травме (например, при автомобильной катастрофе, падении с большой высоты, попадании под завалы);
- двустороннее кровоизлияние в мозговое вещество и ткань коры надпочечников (например, в родах, при передозировке гепарина, остро или молниеносно протекающем сепсисе). В последнем случае говорят о синдроме Уотерхауса–Фридериксена;
- удаление надпочечника, пораженного гормонопродуцирующей опухолью. Недостаточность развивается в результате гипо- или атрофии коркового вещества второго надпочечника.

**Проявления острой недостаточности коры надпочечников** представлены на рис. 12. Основными среди них являются:

**Острая артериальная гипотензия.** Причины ее: острая недостаточность катехоламинов, дефицит минералокор-

Рис. 10. Основные проявления хронической надпочечниковой недостаточности

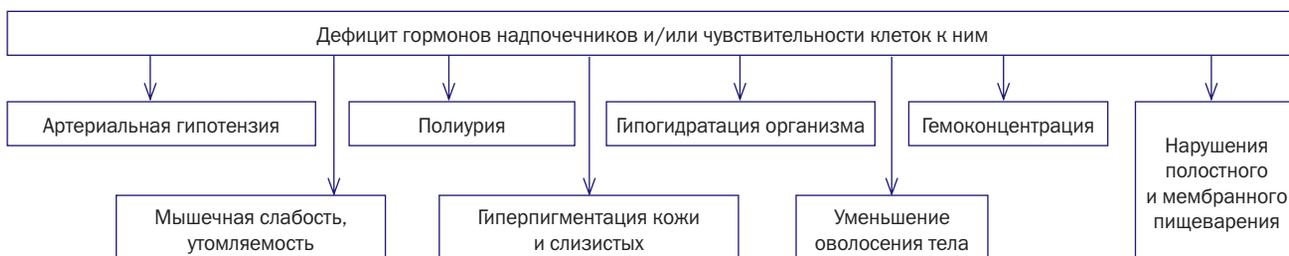


Рис. 11. Основные механизмы артериальной гипотензии при надпочечниковой недостаточности



**Рис. 12.** Основные проявления надпочечниковой недостаточности



**Рис. 13.** Основные проявления гипоальдостеронизма



тикоидов, гиповолемия. Указанные факторы вызывают снижение сердечного выброса, тонуса сосудов и ОЦК.

**Гипогидратация организма.** Причины: недостаток минералокортикоидов (обуславливает потерю организмом натрия и воды), рвота (особенно выражена при тяжелых инфекциях и интоксикациях).

**Нарастающая недостаточность кровообращения** (центрального, органотканевого, микрогемодинамического). Причины: острая сердечная недостаточность, снижение тонуса

гладкомышечных клеток (ГМК) стенки артериальных сосудов, уменьшение ОЦК. Каждое из названных изменений само по себе и, особенно, в совокупности нередко приводит к коллапсу и обморокам. Острая тяжелая недостаточность кровообращения является главной причиной смерти большинства пациентов с гипoadренальным кризом.

### ГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Проявления гипоальдостеронизма приведены на рис. 13.

### СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П. Ф. Патфизиология. Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 332–344.
2. Gould B. Pathophysiology for the health profession. — 3th Ed. Elsevier, 2006. — P. 636–638.
3. Kumar P., Klark M. Clinical medicin. — W.B. Saunders. 5 Ed., 2004. — P. 999–1068.
4. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. — 5th Ed. Elsevier, 2006. — P. 672–675.
5. Copstead L. Banasic J. Pathophysiology. — Saunders. 4 Ed., 2010. — P. 904–936.

### КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

к лекции «Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников»

### ТЕМА: НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

#### 1. При гипофункции коркового слоя надпочечников уменьшается продукция: (4)\*

- 1) дезоксикортикостерона
- 2) соматостатина
- 3) андрогенов
- 4) норадреналина
- 5) альдостерона
- 6) АДГ
- 7) кортизола
- 8) адреналина

#### 2. Для острой тотальной надпочечниковой недостаточности характерны: (4)

- 1) повышение тонуса скелетной мускулатуры
- 2) артериальная гипотензия
- 3) артериальная гипертензия
- 4) гипонатриемия
- 5) гипернатриемия
- 6) гиперкалиемия
- 7) гипергликемия
- 8) гипогликемия

#### 3. Основными причинами хронической надпочечниковой недостаточности являются: (5)

- 1) метастазы опухоли в кору надпочечников
- 2) кровоизлияние в кору надпочечников
- 3) поражение туберкулезным процессом
- 4) амилоидоз
- 5) атрофия в результате аутоиммунного поражения

- 6) хроническая интоксикация  
7) стресс
- 4. Для болезни Аддисона характерны: (5)**  
1) гиперпигментация кожи  
2) артериальная гипертензия  
3) гипонатриемия, гиперкалиемия  
4) гипернатриемия, гипокалиемия  
5) артериальная гипотензия  
6) прогрессирующая общая и мышечная слабость  
7) судороги  
8) нарушение секреции пищеварительных соков
- 5. Для первичного гиперальдостеронизма свойственно: (6)**  
1) повышение вазоконстрикторного эффекта катехоламинов  
2) полиурия на поздней стадии  
3) олигурия на ранней стадии  
4) артериальная гипотензия  
5) мышечная слабость  
6) судороги  
7) гипонатриемия  
8) гипокалиемия
- 6. Противовоспалительному, противоаллергическому и иммунодепрессивному действию глюкокортикоидов способствуют: (6)**  
1) перmissive действие по отношению к кининам  
2) торможение адгезии и эмиграции лейкоцитов  
3) торможение синтеза простагландинов (Пг)  
4) активация системы комплемента  
5) усиление секреции гистамина  
6) разрушение Т лимфоцитов  
7) стабилизация биомембран  
8) активация гистаминазы  
9) блокада гиалуронидазы
- 7. Для гиперкортицизма характерны: (5)**  
1) повышение продукции антител  
2) снижение продукции антител  
3) атрофические изменения в мышцах, стрии  
4) усиление глюконеогенеза из белков  
5) снижение глюконеогенеза из белков  
6) остеопороз  
7) снижение резистентности к инфекциям  
8) уменьшение выделения азота с мочой
- 8. При гиперкортицизме наблюдается: (4)**  
1) увеличение реабсорбции  $\text{Na}^+$  и уменьшение реабсорбции  $\text{K}^+$  в почечных канальцах  
2) увеличение реабсорбции  $\text{K}^+$  и уменьшение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах  
3) увеличение объема циркулирующей плазмы  
4) уменьшение объема циркулирующей плазмы  
5) усиление экскреции  $\text{Ca}^{2+}$  с мочой  
6) уменьшение экскреции  $\text{Ca}^{2+}$  с мочой  
7) торможение всасывания  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике
- 9. Повышение АД при гиперкортицизме обусловлено: (6)**  
1) повышением ОЦК  
2) активацией ренин-ангиотензиновой системы  
3) гипернатриемией  
4) гиперкалиемией
- 5) повышением чувствительности стенки сосудов к катехоламинам  
6) повышенным образованием и секрецией адреналина  
7) торможением инактивации катехоламинов за счет ингибирования кортизолом катехол-О-метилтрансферазы  
8) усиленным образованием кининов и Пг клетками эндотелия сосудов
- 10. Для врожденного адреногенитального синдрома характерно: (3)**  
1) низкий уровень кортизола в крови  
2) высокий уровень кортизола в крови  
3) высокое содержание АКТГ в крови  
4) низкое содержание АКТГ в крови  
5) двусторонняя гиперплазия коры надпочечников  
6) двусторонняя гипоплазия коры надпочечников
- 11. При врожденном адреногенитальном синдроме наблюдаются: (6)**  
1) уменьшение синтеза кортизола, кортикостерона и альдостерона в коре надпочечников  
2) усиленное образование эстрогенов в сетчатой зоне коры надпочечников  
3) усиленное образование андрогенов в сетчатой зоне коры надпочечников  
4) торможение секреции гонадотропинов клетками гипофиза  
5) раннее половое созревание  
6) ускоренный рост трубчатых костей и мышечной массы в раннем возрасте  
7) задержка физического развития в раннем возрасте  
8) недоразвитие половых желез во взрослом состоянии
- 12. Значительная задержка  $\text{Na}^+$  в организме происходит: (5)**  
1) при гипокортицизме  
2) кортикостероме  
3) синдроме Конна  
4) гиперкортицизме  
5) синдроме Иценко–Кушинга  
6) болезни Иценко–Кушинга  
7) адреногенитальном синдроме, обусловленном дефицитом 11-гидроксилазы.
- 13. Для болезни Иценко–Кушинга характерны: (4)**  
1) двусторонняя гиперплазия надпочечников  
2) односторонняя опухоль из коры надпочечников с атрофией парного органа  
3) введение дексаметазона подавляет секрецию глюкокортикоидов  
4) введение дексаметазона не подавляет секрецию глюкокортикоидов  
5) высокий уровень АКТГ в плазме крови  
6) низкий уровень АКТГ в плазме крови  
7) секреция андрогенов клетками коры надпочечников понижена  
8) секреция андрогенов клетками коры надпочечников повышена
- 14. Вторичный альдостеронизм развивается: (4)**  
1) при сердечной недостаточности  
2) циррозе печени  
3) нефритическом синдроме  
4) отеке Квинке  
5) гипертонической болезни

- 6) альдостероме
- 7) множественном эндокринном аденоматозе

**15. Криз при феохромоцитоме сопровождается: (5)**

- 1) артериальной гипертензией
- 2) профузным потоотделением
- 3) полиурией
- 4) сердцебиением
- 5) тошнотой, головной болью
- 6) брадикардией
- 7) чувством страха
- 8) сонливостью

**16. О наличии врожденного адреногенитального синдрома у женщин свидетельствуют: (4)**

- 1) полиурия
- 2) повышение мышечного тонуса
- 3) усиленное развитие скелетной мускулатуры
- 4) снижение мышечного тонуса
- 5) увеличение ОЦК
- 6) вирилизм
- 7) гипоплазия матки и молочных желез

**17. Основными причинами острой надпочечниковой недостаточности являются: (4)**

- 1) кровоизлияния в надпочечники при менингококцемии (у детей)
- 2) оперативное вмешательство у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью
- 3) выработка АТ против клеток коры надпочечников
- 4) метастазы опухоли в кору надпочечников
- 5) кровоизлияния в надпочечники при гипокоагулянтной терапии
- 6) быстрая отмена глюкокортикоидных препаратов
- 7) синдром Иценко–Кушинга

**18. При внутривенном введении дексаметазона концентрация кортизола в плазме крови снижается в следующих случаях: (2)**

- 1) в норме
- 2) при болезни Иценко–Кушинга
- 3) при кортикостероме (синдром Иценко–Кушинга)
- 4) при эктопическом АКТГ-синдроме (секреции АКТГ негипофизарной опухолью)

**19. При поражении коры надпочечников могут развиваться: (4)**

- 1) синдром Конна
- 2) болезнь Аддисона
- 3) синдром Иценко–Кушинга
- 4) адреногенитальный синдром
- 5) болезнь Симмондса
- 6) феохромоцитоме

**20. Глюкокортикоиды вызывают: (4)**

- 1) активацию эритропоэза
  - 2) угнетение эритропоэза
  - 3) активацию лимфопоэза
  - 4) лимфопению
  - 5) нейтрофильный лейкоцитоз
  - 6) угнетение образования нейтрофилов
  - 7) эозинофилию
  - 8) эозинопению
- (4)\* — число правильных ответов.

## КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### ЗАДАЧА 1

Пациент К. 16 лет, спортсмен-боксер в тяжелом весе, обратился к врачу с жалобами на быстро нарастающий вес тела (за 6 мес прибавил 7 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/ч, 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(ие) форма(ы) 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, имеющихся у К.?

### ЗАДАЧА 2

Пациент М. 17 лет, на приеме у врача предъявил жалобы на сильную головную боль, головокружение, приступы сердцебиения и боли в области сердца, потливость, крупную дрожь во всем теле и чувство страха смерти при тяжелой физической нагрузке. В покое: АД — 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 76; общие анализы крови и мочи — без изменений. При дозированной физической нагрузке: АД — 230/165 мм рт. ст., ЧСС — 188; ГПК — 200 мг%; в моче повышен уровень катехоламинов и их метаболитов.

На рентгенограмме поясничной области — увеличение размеров левого надпочечника; размеры и контуры почек нормальные.

### ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии наблюдаются у пациента? Ответ аргументируйте.
2. Какова патогенетическая связь между ними?
3. Какие факторы вызывают значительное увеличение уровней систолического и диастолического АД?
4. Каковы механизмы симптомов патологии, развившейся у пациента М. при тяжелой физической нагрузке?

## ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

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

## ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА КОНТРОЛЬНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 1

1. У К. развилась парциальная гиперфункция передней доли гипофиза и вторичная гиперфункция коркового слоя надпочечников.
2. Гиперпродукция АКТГ аденогипофизом приводит к активации корковой части надпочечников (болезнь Иценко—Кушинга).

3. Первоначально развилась гиперфункция аденогипофиза (в результате ее гипертрофии или роста опухоли). В связи с увеличением содержания в крови АКТГ повысилась продукция минерало- и глюкокортикоидов корой надпочечников.
4. Артериальная гипертензия и гипернатриемия являются следствием гиперпродукции альдостерона, гипергликемия — результат усиления процесса гликонеогенеза в связи с повышением выработки и высвобождения глюкокортикоидов пучковой зоной коры надпочечников.

### Ответы на вопросы к ситуационной задаче № 2

1. У М. наблюдается артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперкатехоламинемия.
2. В основе развития этих форм патологии — гиперпродукция катехоламинов мозговым слоем надпочечников (о чем косвенно свидетельствует увеличение размеров левого надпочечника). Гиперкатехоламинемия способствует развитию артериальной гипертензии и гипергликемии (в пользу последнего говорит активация фосфоорилазы гепатоцитов).
3. Увеличение уровня систолического и диастолического давления вызывает повышение общего периферического сопротивления сосудов (в основном — артериол) и минутного объема кровообращения.
4. Физическая нагрузка приводит к тахикардии и увеличению сердечного выброса. Это в условиях повышения общего периферического сосудистого сопротивления потенцирует нарастание АД (артериальной гипертензии гиперкинетического типа).

# Биопарокс® НОВЫЙ

фузафунгин



- ✓ Новая упаковка
- ✓ Улучшенные насадки для носа и горла + детская насадка для носа
- ✓ Новый удобный режим дозирования

**С 2,5 ДО 14 ЛЕТ**  
по 2 ингаляции через рот и/или по 1 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

**Взрослые**  
по 4 ингаляции через рот и/или по 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

III ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
III ЗАТРАТЫ

- ✓ УНИКАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СВОЙСТВА
- ✓ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С 1 ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ
- ✓ ДЕЙСТВУЕТ ОТ СИНУСОВ ДО БРОНХОВ
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Рег.уд. П № 015629/01 от 16.07.2009

# Эреспал®

фенспирид



Эффективное  
противовоспалительное  
средство

Патогенетическая  
терапия респираторных  
инфекций

- ✓ Уменьшение отека и гиперсекреции
- ✓ Нормализация вязкости мокроты
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ Высокая эффективность при сухом и влажном кашле
- ✓ Взрослые: 2-3 таблетки в день

Дети: до 14 лет – сироп 2 мл/кг в день  
до 2 лет (до 10 кг) – 2 – 4 ч.л. в день  
старше 2 лет (более 10 кг) – 2 – 4 ст. л. в день

Рег. уд. П № 012547/02-280610 (Эреспал сироп)  
Рег. уд. П № 012547/01-070410 (Эреспал таблетки)



М.М. Венедиктова<sup>1</sup>, Е.Г. Цимбалова<sup>1</sup>, А.С. Потапов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Клинические примеры антицитокиновой терапии у детей с болезнью Крона

### Контактная информация:

Венедиктова Мария Михайловна, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-15-82, e-mail: venediktovamm@mail.ru

Статья поступила: 21.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Инфликсимаб является первым препаратом генно-инженерного происхождения, доказавшим свою эффективность при болезни Крона в ходе многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Терапия инфликсимабом позволяет достичь клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии и обеспечить ее поддержание. В статье представлены клинические примеры эффективности антицитокиновой терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона.*

**Ключевые слова:** болезнь Крона, дети, биологическая терапия, инфликсимаб.

Болезнь Крона (БК) — одно из тяжелых, хронически протекающих и инвалидизирующих поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся трансмуральным сегментарным изменением, прогрессирующим течением с развитием тяжелых, часто угрожающих жизни осложнений (кровоотечений, перфораций, абсцессов, свищей и стриктур) [1]. Согласно современным представлениям, БК является мультифакториальной болезнью, возникающей в наследственно детерминированном организме при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника под воздействием неизвестного триггерного фактора (инфекции, стресса и др.) [2]. К сожалению, этиология болезни Крона на сегодняшний день остается неизвестной, вследствие чего возможно только проведение патогенетически обоснованной терапии. Болезнь Крона — это генетически детерминированное заболевание, сопровождающееся активацией клеточного и гуморального звена иммунитета. Нарушение иммунного ответа приводит к дисбалансу в цитокиновой сети, который проявляется гиперпродукцией провоспалительных

цитокинов [3]. Цитокины разделяют на противовоспалительные (интерлейкины [ИЛ] 4, 7, 10, 11 и др.) и провоспалительные (ИЛ 1, 2, 6, 8, 12, ФНО α, ИФН γ и др.) — в зависимости от роли в развитии воспалительного процесса [4].

Ведущее значение в патогенезе болезни Крона в настоящее время придают одному из наиболее активных провоспалительных цитокинов — фактору некроза опухоли (ФНО) α. Он синтезируется моноцитами-макрофагами, Т лимфоцитами и нейтрофилами. У пациентов с болезнью Крона обнаруживали увеличение числа ФНО-продуцирующих клеток в стенке кишечника [5], что и послужило основанием для изучения эффективности моноклональных химерных антител к ФНО α — инфликсимаба (Ремикейд) — при болезни Крона. Применение инфликсимаба приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений и заживлению слизистой оболочки кишечника [6].

Результаты первого плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного исследования инфликсимаба у 108 больных со среднетяжелой и тяжелой фор-

М.М. Venediktova<sup>1</sup>, E.G. Tsimbalova<sup>1</sup>, A.S. Potapov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Clinical examples of anticytokine treatment of children with Crohn disease

*Infliximab is one of the first biological agents that has proven its efficacy in Crohn's disease treatment in various multicenter randomized studies. Anticytokine treatment with infliximab allows to reach clinical, lab and endoscopic remission and secure its maintenance. This article contains clinical examples of anticytokine therapy with infliximab (Remikeid) efficacy in children with Crohn's disease.*

**Key words:** Crohn's disease, children, anticytokine therapy, infliximab.

мой БК были опубликованы еще в 1997 г. [7]. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед применения; в основной группе улучшение через 4 нед после первой инфузии препарата наблюдалось у 82% пациентов, что достоверно выше, чем у больных из группы плацебо. Важнейшим этапом в изучении не только эффективности, но и безопасности поддерживающей терапии инфликсимабом у больных с БК стало многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ACCENT I, в которое были включены 573 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, резистентными к стандартному лечению [8]. Всем пациентам проводилась инфузия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. Через 2 нед на лечение ответили 335 (58%) пациентов, которых рандомизировали на 3 группы: больные 1-й группы ( $n = 110$ ) в последующем получали инфузии плацебо, 2-й ( $n = 113$ ) — инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, 3-й — инфликсимаб в дозе 5 мг/кг через 2 и 6 нед, а далее по 10 мг/кг. Инфузии проводились каждые 8 нед в течение 1 года. Через 30 нед частота ремиссии во 2 и 3-й группах составила 44 и 45%, соответственно, что было достоверно выше, чем при использовании плацебо (21%). Сходные результаты были получены и через 54 нед, причем процент пациентов, прекративших прием глюкокортикостероидов и находившихся в состоянии ремиссии, в группе инфликсимаба значительно превышал долю пациентов в группе плацебо и составил 29 и 9%, соответственно. При проведении эндоскопических обследований обнаружено, что регулярные инфузии инфликсимаба каждые 8 нед обеспечивали сохранение заживления слизистой оболочки кишечника у 50% пациентов. Эффективность антицитокиновой терапии инфликсимабом при свищевой форме БК была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ACCENT II [9]. В исследование были включены 292 пациента с единичными или множественными открытыми кишечнокожными свищами, сохранявшимися в течение, по крайней мере, 3 мес, несмотря на лечение стандартными средствами. На индукционную терапию инфликсимабом ответили 195 (69%) больных. Частота закрытия всех свищей через 2 нед составила 31%, через 6 нед — 43% и через 14 нед — 48%. REACH было первым многоцентровым исследованием эффективности и безопасности применения инфликсимаба у детей, больных БК [10]. В исследовании приняли участие 112 детей со среднетяжелой и тяжелой формами БК. Всем пациентам проводился индукционный курс инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед. При наличии ответа на лечение через 10 нед больных рандомизировали и продолжали инфузии каждые 8 или 12 нед. Через 10 нед клинический ответ был получен у 88,4% пациентов, в том числе клиническая ремиссия — у 58,9%. При регулярных инфузиях каждые 8 нед через 54 нед клинический ответ сохранялся у 64,5% больных, а ремиссия — у 55,8%. Увеличение длительности интервала между инфузиями до 12 нед привело к ухудшению результатов лечения: частота клинического ответа и ремиссии составила 33,3 и 23,5%, соответственно. Это исследование подтвердило высокую эффективность терапии инфликсимабом у детей с БК. В дальнейшем проведена оценка эффективности комбинированной

терапии инфликсимабом и азатиоприном в многоцентровом исследовании SONIC ( $n = 508$ ) [11]. Через 26 нед ремиссия была достигнута у 57% пациентов, лечившихся инфликсимабом, азатиоприном, а у пациентов, которым проводилась монотерапия инфликсимабом или азатиоприном — 44 и 30%, соответственно. Частота полного заживления слизистой оболочки через 26 нед составила 44% при комбинированной терапии и 30 и 17% — в группах инфликсимаба и азатиоприна, соответственно. Через 50 нед результаты сохранялись.

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали высокую эффективность и безопасность инфликсимаба у больных, в том числе у детей с болезнью Крона. Согласно консенсусу ЕССО (Европейская онкологическая организация) и рекомендациям детской сессии Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника, инфликсимаб эффективен как в индукции ремиссии, так и в поддержании ремиссии при болезни Крона. Показаниями к назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом являются среднетяжелые и тяжелые стероидзависимые и стероидрезистентные формы БК.

Стандартом антицитокиновой терапии является внутривенное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед (индукционный курс), далее каждые 8 нед с целью пролонгирования ремиссии. При неэффективности терапии возможно повышение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг и сокращение интервалов между инфузиями до 6 нед. На сегодняшний день опыт применения биологической терапии в зарубежной и российской практике позволяет утверждать, что инфликсимаб эффективен как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Терапия инфликсимабом позволяет достичь не только нормализации клинико-лабораторных показателей, но обеспечивает полное заживление слизистой оболочки кишечника, о чем свидетельствуют представленные ниже клинические случаи.

Больной Г., 17 лет. Из анамнеза известно, что мальчик от первой, нормально протекающей беременности. Роды срочные; раннее развитие без особенностей. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям не отягощена.

В конце мая 1998 г. (в возрасте 3,5 лет) впервые стали беспокоить боли в животе, в связи с чем была заподозрена глистная инвазия, неподтвержденная лабораторно. В течение 8 лет мальчика беспокоили эпизодические боли в животе; нарушения стула не отмечались.

С ноября 2006 г. у ребенка появились слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, ежедневные подъемы температуры в вечернее время до субфебрильных цифр, которые периодически сопровождались артралгиями. При амбулаторном обследовании был диагностирован острый бронхит: получал антибактериальное лечение (цефазолин). Однако у мальчика сохранялись жалобы на субфебрилитет и повышенную утомляемость, по поводу чего в январе 2007 г. госпитализирован по месту жительства. В анализах крови обращало внимание ускорение СОЭ до 30 мм/ч и повышение С-реактивного белка (СРБ), выявлялись маркеры цитомегаловирусной (ЦМВ) и хламидийной инфек-

ции (IgM к ЦМВ, IgM и G к *Chlamydomphila pneumoniae*). Проведен курс азитромицина, на фоне которого отмечалась нормализация температуры. В мае 2007 г. госпитализирован в отделение иммунопатологии с диагнозом «Хронический тонзиллит, субкомпенсированная форма. Инфицированность микобактериями туберкулеза. Метаболическая нефропатия (оксалурия)».

С октября 2007 г. по апрель 2008 г. амбулаторно обследовался и лечился в «Центре диагностики и лечения хламидийной инфекции» в связи с выявленной микстинфекцией (токсоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз, лямблиоз, токсокароз, описторхоз, трихинеллез, цитомегаловирусная и Эпштейна–Барр вирусная). Проводились курсы противопаразитарной терапии.

В связи с изменениями (за период с ноября 2007 г. по апрель 2008 г.) в контрольных анализах крови уровень гемоглобина (102–118–136–137 г/л), СОЭ (3–5–25–35 мм/ч) и лейкоцитов (7,8–12,3–10,6–10,5 тыс.) ребенок был консультирован гематологом. Заключение: Реактивные изменения крови. Данных за гематологическое заболевание не обнаружено.

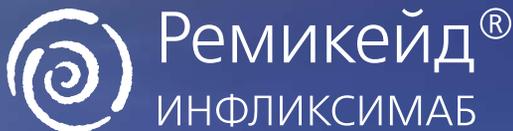
В мае 2008 г. пациент госпитализирован в хирургическое отделение по поводу бытовой травмы позвоночника; в связи с сохраняющимися жалобами на боль в животе и изменениями в анализах крови проведена колоноскопия и морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника. На основании проведенного обследования выставлен диагноз «Язвенный колит». С целью дообследования и определения тактики лечения ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН).

При первой госпитализации в НЦЗД РАМН в июне 2008 г. отмечались астеническое телосложение, дефицит массы тела — 35% (вес — 32 кг, рост — 151,5 см), субфебриль-

ная температура, жидкий стул — до 2 раз в сут. В анализах крови выявлены признаки высокой иммунологической активности: повышение СОЭ до 35 мм/ч (норма до 20), СРБ — до 1,95 мг/% (норма до 0,8), повышение всех фракций иммуноглобулинов — G — 1305 мг% (норма 1083–1115), M — 203 мг% (норма 104–110), A — 407 мг% (норма 139–145); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — 1224 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 8,94 г/л (норма до 4,00), увеличение уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) до 180 мкг/мл (норма 30–40). На колоноскопии при осмотре 10–15 см слизистой оболочки дистального отдела подвздошной кишки выявлялась отечность, гиперемия, контактная кровоточивость и единичные псевдополипы. Слизистая оболочка восходящей кишки с язвенными дефектами под фибрином. На слизистой оболочке поперечно-ободочной кишки афтозоподобные изменения с венчиком гиперемии на большом расстоянии друг от друга. Слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки без видимых изменений. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки кишечника выявлено, что эпителий слизистой оболочки толстой кишки с явлениями дистрофии, микроэрозиями с наложениями фибрина, собственный слой — отечный, полнокровный с кровоизлияниями, полиморфноклеточной инфильтрацией с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Заключение: острый язвенный колит. Подобные изменения могут наблюдаться в острой стадии язвенного колита или при обострении болезни Крона. Проведена видеокапсульная эндоскопия, выявившая терминальный илеит, распространенный язвенный колит (рис. 1). Распространенный гастрит, дуоденит. На основании проведенного обследования ребенку был поставлен диагноз «Болезнь Крона, терминальный илеит, правосторонний колит, высокая степень активности, стадия обострения». Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDIA) составлял 50 баллов. Учитывая высокую воспалительную активность заболевания, с целью индукции ремиссии была назначена глюкокортикостероидная терапия (ГКС терапия): преднизолон в дозе 1 мг/кг *per os* (с постепенной отменой по схеме), цитостатическая терапия: азатиоприн по 2 мг/кг и противовоспалительная терапия препаратом 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) — по 70 мг/кг. На фоне проводимого лечения отмечалась значительная положительная динамика в виде улучшения аппетита, прибавки веса (+5 кг за 10 мес), купирование болей в животе, нормализации стула и гематологических показателей. Однако при полной отмене ГКС терапии в феврале 2009 г. у мальчика возобновились периодические боли в околопупочной области, жидкий стул до 2–4 раз в сут. При контрольном обследовании в апреле 2009 г. определялись признаки нарастания воспалительной активности: повышение СОЭ до 29 мм/ч (норма до 20), СРБ — до 1,75 мг/% (норма до 0,8), повышение сывороточной концентрации IgM до 188 мг% (норма 104–110) и IgA до 309 мг% (норма 139–145), ЦИК — 1104 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 9,94 г/л (норма до 4,00), увеличение уровня РФМК до 220 мкг/мл (норма 30–40). При колоноскопии выявлены: терминальный язвенный илеит,

**Рис. 1.** Видеокапсульная эндоскопия у больного Г. Афты в терминальном отделе подвздошной кишки (до начала терапии инфликсимабом)





ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных 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, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. 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 больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления, частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной 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, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндотелит, 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, холестазит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный спонз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование транзиторных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коноцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (бассетный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгия, 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 аптеки – 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, 115093, г. Москва, Павловская ул., д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94  
www.merck.com

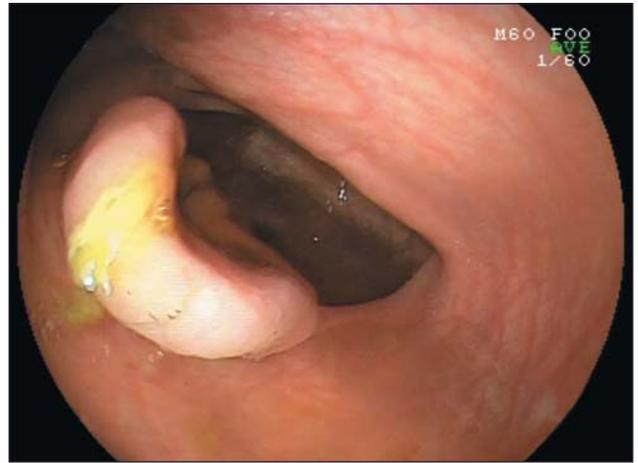
03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



**Рис. 2.** Колоноскопия. Язвенный баугенит у больного Г. (до начала терапии инфликсимабом)



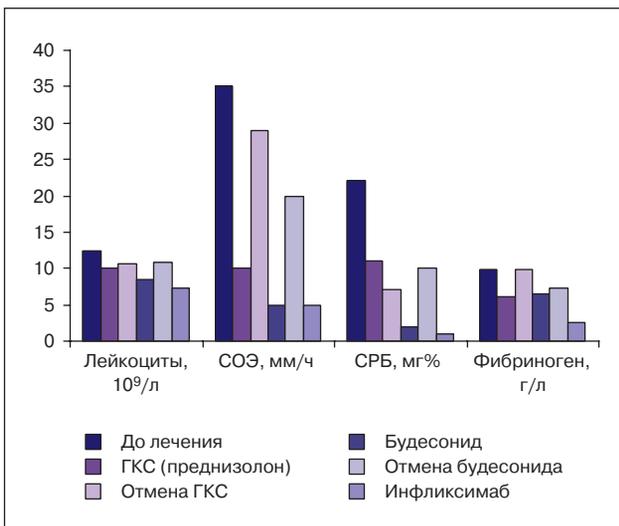
**Рис. 3.** Колоноскопия. Рубцовый баугенит у больного Г. (через год после начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



псевдополипы терминального отдела подвздошной кишки, эрозивный баугенит, распространенный колит. Видеокапсульное исследование подтвердило эрозивно-язвенное поражение подвздошной кишки, афтозное левостороннее поражение толстой кишки; эрозивно-язвенные изменения в вышележащих отделах тонкой кишки не выявлены. Учитывая локализацию поражения (терминальный илеит), умеренную степень воспалительной активности, недавний курс системных глюкокортикостероидов, мальчику был назначен гормональный препарат местного действия будесонид сроком на 2 мес. Противовоспалительная и цитостатическая терапия проводилась в прежнем объеме. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации стула, купирования болевого синдрома, прибавки в весе. Однако при плановом обследовании в НЦЗД РАМН в декабре 2009 г. вновь отмечено нарастание воспалительной активности заболевания: СРБ — до 10,03 мг/л (норма до 5), повышение всех фракций

иммуноглобулинов в сыворотке крови — G — 1380 мг% (норма 1083–1115), M — 211 мг% (норма 104–110), A — 360 мг% (норма 139–145), ЦИК — 994 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 7,32 г/л (норма до 4,00), увеличение РФМК до 160 мкг/мл (норма 30–40), повышение титра аутоантител к сахаромичесетам — антитела SCA IgG — 51,0 Ед/мл (норма до 10), IgA — 36,0 Ед/мл (норма до 10). По данным проведенного эндоскопического обследования также отмечались признаки высокой воспалительной активности болезни Крона: терминальный язвенный илеит, эрозивный баугенит, распространенный колит (рис. 2). В связи с рентгенологическими данными за выраженные участки сужения в подвздошной и слепой кишке, значительное замедление пассажа контрастного вещества по нижним отделам ЖКТ от видеокапсульного исследования было решено воздержаться. Учитывая сохраняющуюся высокую активность на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, формирование стероидзависимости, была начата антицитокиновая терапия химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  — инфликсимабом в дозе 5 мг/кг (200 мг) по схеме 0–2–6–8 нед. С самого начала антицитокиновой терапии у ребенка значительно улучшилось самочувствие, появился аппетит, прибавка в весе составила 10 кг за 1 год, исчезли боли в животе, нормализовался стул и показатели клинического и иммунологического анализа крови. По данным проведенной колоноскопии через 1 год от начала антицитокиновой терапии (в декабре 2010 г.) визуализировался только рубцовый баугенит (рис. 3), а гистологическое исследование слизистой оболочки кишечника свидетельствовало об умеренно выраженном хроническом неспецифическом воспалении. Данный клинический случай позволяет продемонстрировать эффективность назначения антицитокиновой терапии (рис. 4). На основании этих результатов можно говорить о формировании клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии болезни Крона через 1 год от начала лечения инфликсимабом. На настоящий момент ребенок

**Рис. 4.** Больной Г. Динамика гематологических показателей на фоне проводимого лечения

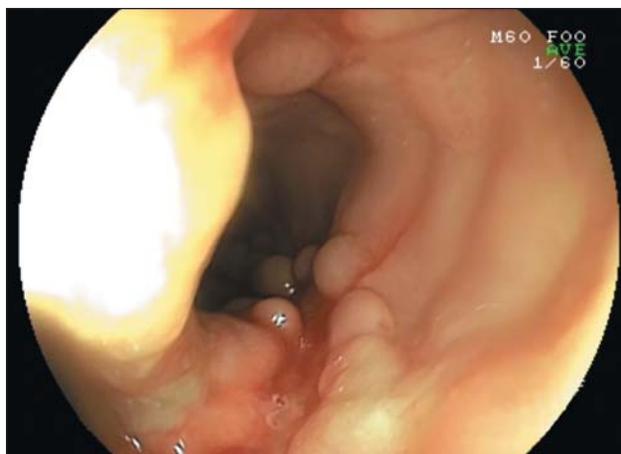


продолжает лечение инфликсимабом, на фоне которого сохраняется клинико-эндоскопическая ремиссия болезни Крона.

Больная Е., 14 лет. Из анамнеза известно, что девочка от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды вторые, срочные, путем кесарева сечения, вес при рождении — 3000 г, длина тела — 49 см. Физическое и психомоторное развитие по возрасту.

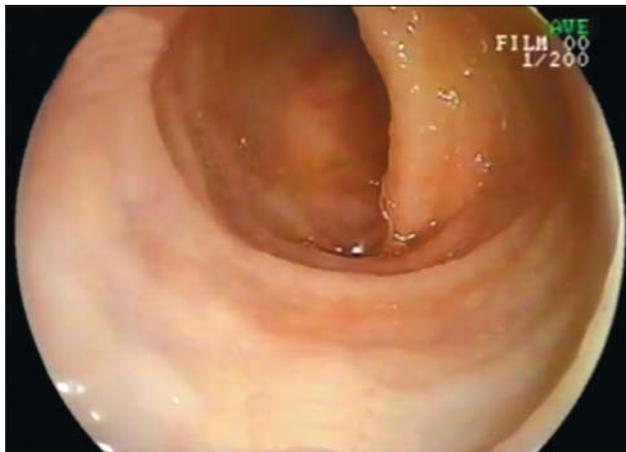
Ребенок болен с осени 2009 г., когда появились боли в животе, тошнота, снижение аппетита, кашицеобразный стул до 6–8 раз в сут. При амбулаторном обследовании в анализах крови обнаружены изменения в виде лейкоцитоза до  $14,4 \times 10^9/\text{л}$  и ускорения СОЭ до 35 мм/ч. В декабре 2010 г. состояние ребенка ухудшилось: появилась эпизодическая рвота, стул участился до 10 раз в сут, отказывалась от еды; в контрольных анализах крови лейкоциты повысились до  $19 \times 10^9/\text{л}$ . Девочка была госпитализирована в инфекционное отделение по месту жительства, где находилась с диагнозом «Острый гастроэнтерит». В январе 2010 г. обследовалась в эндокринологическом отделении, где была исключена первичная эндокринная патология, сопровождающаяся кахексией и диффузными заболеваниями соединительной ткани. На основании данных компьютерной томограммы брюшной полости и результата костномозговой пункции была исключена онкологическая патология. В феврале–марте 2010 г. находилась в гастроэнтерологическом отделении с диагнозом «Целиакия атипичная, период клинической манифестации». Диагноз выставлен на основании обнаруженного повышенного титра антител класса G к глиадину — 37 ЕД/мл и результата гистологического исследования тощей кишки (очаговая атрофия ворсинок). С марта 2010 г. девочка соблюдала безглютеновую диету. В мае 2010 г. отмечалось усиление болей в животе, рвота, снижение аппетита и потеря веса. Ребенок повторно госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение: по данным ирригографии органических заболеваний кишечника не выявлено. Был назначен преднизолон в дозе 7 мг в сут. Во время очередной госпитализации в августе 2010 г. при проведении колоноскопии был диагностирован колит с признаками атрофии. Проведена лактазная кривая, тип плоский. С сентября 2010 г. ребенку проводилась провокация глютенсодержащей диеты, на фоне которой не отмечалось ухудшение состояния, однако возрос титр антител класса G к глиадину до 24 ЕД/мл. Дозу ГКС терапии повысили до 1,5 мг/кг, на фоне чего у девочки купировался болевой синдром, нормализовался стул и появился аппетит. При снижении дозы ГКС симптомы возобновились. Учитывая неэффективность терапии, для уточнения диагноза и определения тактики дальнейшего лечения девочка в конце апреля 2011 г. была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД РАМН. При поступлении в отделение состояние было расценено как тяжелое за счет кахексии (дефицит массы тела 42%), метаболических нарушений, симптомов интоксикации, выраженного депрессивного синдрома. Обращали на себя внимание выраженная бледность кожных покро-

**Рис. 5.** Колоноскопия. Афтозный илеит у больной Е. (до начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



вов и усиление венозного рисунка по всему телу. Стул на момент поступления — 2 раза в сут, кашицеобразной консистенции с примесью слизи. В лабораторных анализах: повышение СОЭ до 50 мм/ч (норма до 30), железодефицитная анемия: снижение гемоглобина до 89 (норма 120–155) и сывороточного уровня железа до 2,4 мкмоль/л (9–21,5); СРБ — до 40,71 мг/л (норма до 5); гипоальбуминемия — до 27 г/л (38–54), гиперфибриногенемия — до 6,26 г/л (норма до 4,00); повышение фекального кальпротектина ( $> 300$  мкг/г). С диагностической целью была выполнена колоноскопия: слизистая подвздошной кишки с множеством язвенных дефектов щелевидной формы в виде «следов улитки» до 3 см, деформацией просвета за счет разрастания грануляционной ткани и псевдополипов, выраженной контактной кровоточивостью (при биопсии). Баугиновая заслонка щелевидной формы, расположена в типичном месте. Слизистая слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной кишки розовая, с четким сосудистым рисунком, складки эластичные, легко расправляются воздухом. Просвет кишки сохранен. Слизистая оболочка прямой кишки отечная, со смазанным сосудистым рисунком. Заключение: Терминальный язвенный илеит. Проктит. Эндоскопическая картина тонкой кишки характерна для болезни Крона в стадии деструкции (рис. 5). При гистологическом исследовании: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки со значительно выраженными явлениями хронического неспецифического воспаления; склерозом собственной пластинки слизистой: местами отечной, ворсинки резко утолщены, укорочены, местами сглажены; бокаловидные клетки гиперплазированы; мелкие, частью деформированные фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с неравномерной небольшой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, ровными округлыми криптами, число бокаловидных клеток в которых местами уменьшено. Заключение: Картина слабо и неравномерно выраженного хронического неспецифического воспаления. Морфологическая картина идентична во всех биоптатах. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были выявлены признаки поверхностного гастродуоденита и мальаб-

**Рис. 6.** Колоноскопия. Нормальная слизистая оболочка у больной Е. (через 14 нед после начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



сорбции тонкой кишки. На основании гистологического исследования биоптатов тощей кишки, взятой при проведении ЭГДС, была исключена целиакия (отсутствие атрофии ворсин тощей кишки). По данным проведенного обследования, ребенку был выставлен диагноз «Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, высокая степень активности, обострение». Индекс PCDA (педиатрический индекс активности болезни Крона) составлял более 40 баллов. Учитывая высокую воспалительную активность заболевания и формирование стероидзависимости, была начата терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6–8 нед на фоне противовоспалительной терапии препаратом 5-СК в дозе 50 мг/кг, цитостатической тера-

пии азатиоприном — по 1 мг/кг и ГКС терапии метилпреднизолоном в дозе 8 мг с последующей отменой в течение 1 мес. За время наблюдения состояние ребенка значительно улучшилось: прекратились боли в животе, нормализовался стул, уменьшились жалобы на слабость; девочка прибавила в весе (+6 кг), исчезли симптомы депрессии, снизились лабораторные показатели активности заболевания (сывороточный уровень СРБ снизился до 2,93 мг/л). Третья инфузия препарата проводилась в стационаре по месту жительства. При повторной госпитализации в августе 2011 г. обращала внимание значительная положительная динамика в состоянии ребенка. За 3 мес девочка прибавила в весе 10 кг. При поступлении в отделение жалоб не предъявляла. Лабораторные показатели активности соответствовали нормальным значениям. Индекс PCDA снизился до 10 баллов. При колоноскопии осмотренные отделы толстой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки соответствовали эндоскопическому варианту нормы (рис. 6). При морфологическом исследовании кишечника определялись признаки хронического неспецифического воспаления с признаками слабовыраженного обострения.

На примере представленных клинических случаев мы можем судить об эффективности инфликсимаба у пациентов с различным течением и длительностью заболевания. Ответ на терапию был получен в обоих случаях, однако на разных сроках применения терапии: в первом случае клиничко-эндоскопическая ремиссия была достигнута через 1 год от начала антицитокиновой терапии, во втором — на этапе индукционного курса. Таким образом, применение инфликсимаба обеспечивает успех индукционной и поддерживающей терапии при рефрактерном течении болезни Крона.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазанкова Л. Н., Халиф И. Л., Водилова О. В. Болезнь Крона у детей. Принципы диагностики и лечения. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Sartor R. B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterology*. — 1997; 92 (Suppl. 12): 533–589.
3. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // *J. Dig. Dis.* — 2007; 8: 171–178.
4. Papadakis K. A., Targan S. R. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Ann. Rev. Med.* — 2000; 51: 289–298.
5. Breese E., Michie C., Nicholls S. et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 1994; 106: 1455–1466.
6. Белоусова Е. А., Моисеев С. В. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010; 19 (1): 50–54.
7. Targan S., Hanauer S., van Deventer S. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohns disease // *N. Engl. J. Med.* — 1997; 337: 1029–1035.
8. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance infliximab for Crohns disease: the ACCENT I randomized trial // *Lancet*. — 2002; 359 (9317): 1541–1549.
9. Bruce E., Sands M., Frank H. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohns disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 350: 876–885.
10. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohns disease in children // *Gastroenterology*. — 2006; 3.
11. Colombel J., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohns disease naive to immunomodulators and biologic therapy // *Gut*. — 2008; 57 (Suppl. II): 1.

М.В. Гмошинская, Л.С. Коновалова, Е.Ю. Демкина

НИИ питания РАМН, Москва

## Питание беременных и кормящих женщин: использование специализированных продуктов

### Контактная информация:

Гмошинская Мария Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела детского питания НИИ питания РАМН

Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, тел.: (495) 698-53-63

Статья поступила: 09.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Статья посвящена характеристике особенностей питания женщин в период беременности и лактации. Представлен перечень специализированных продуктов для питания беременных и кормящих женщин с различной алиментарно-зависимой патологией. Возможность использования, ингредиентный состав и пищевая ценность специализированных продуктов показаны на примере молочной смеси «Celia Mama».

**Ключевые слова:** беременные женщины, кормящие матери, специализированные продукты питания.

Полноценное питание женщины в период беременности для развития плода, рождения здорового ребенка и становления лактации не вызывает сомнений. Питание в этот период должно обеспечить здоровье, комфортное самочувствие и нутритивную поддержку матери и плода [1–6]. Неполноценное питание может служить одним из факторов развития анемии, гестоза и фетоплацентарной недостаточности, которая нередко становится причиной перинатальной патологии [6–11].

Имеется большое число публикаций, свидетельствующих о задержке роста плода и развитии внутриутробной гипотрофии вследствие дефицита энергии и белка в рационе беременной женщины. Необходимо учитывать, что выраженный дефицит белка в рационе матери приводит к дефициту белка и энергии у плода, при небольшом дефиците — плод получает достаточное его количество за счет расходования белковых резервов матери [12].

Дефицит  $\omega$ -3 жирных кислот ( $\alpha$ -линоленовой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой) в рационе матери может привести к нарушению формирования головного мозга, особенно зрительного анализатора, поскольку полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются

необходимым компонентом миелиновых оболочек. При этом для формирования нейросетчатки крайне важно не только достаточное поступление ПНЖК в целом, но и  $\omega$ -3 жирных кислот в частности. В публикациях показано также, что с недостатком основных пищевых веществ и энергии связана низкая масса детей при рождении [12].

Планируя рацион беременной женщины, следует учитывать, что как недостаток, так и избыток некоторых пищевых веществ (особенно в 1-м триместре беременности) может оказывать тератогенное действие. Во 2 и 3-м триместрах беременности изменение витаминно-минерального статуса может негативно влиять на формирование сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной систем [13]. Недостаток рибофлавина вызывает аномалии развития конечностей и расщепление твердого неба у плода, недостаток витамина А ведет к расщеплению твердого неба и анэнцефалии, витамина С — к преждевременному прерыванию беременности [13], йода — к врожденным аномалиям, эндемическому кретинизму, неонатальному зобу, гипотиреозу, снижению фертильности [14]. Широко известно также о тяжелых врожденных

M.V. Gmshinskaya, L.S. Konovalova, E.Y. Demkina

Scientific Research Center of Nutrition RAMS, Moscow

## Nutrition of pregnant and nursing women: use of specialized nutrients

The article is dedicated to peculiarities of women nutrition during pregnancy and lactation. We present a list of specialized nutrients for nutrition of pregnant and nursing women with various alimentary-dependent pathology. The possibility of use, ingredients and nutritional value are shown on the example of milk formula «Celia Mama».

**Key words:** pregnant women, nursing mothers, specialized nutrients.

дефектах, возникающих при дефиците фолиевой кислоты [5, 12, 15]: анэнцефалия, мозговая грыжа, *spina bifida*. Подобные дефекты развития нервной трубки у эмбриона могут развиваться при дефиците цинка [16]. Тератогенный эффект формируется как при дефиците, так и при избытке витамина А [5, 16], поэтому в США в последние годы снижена рекомендуемая беременным женщинам физиологическая суточная доза этого витамина до 0,8 мг в сут [16, 17].

Работы последних лет свидетельствуют о взаимосвязи между развитием послеродовой депрессии и уровнем цинка в сыворотке крови [18].

При рассмотрении вопроса о роли правильного питания беременной женщины в развитии эмбриона и плода необходимо указать на чрезвычайно актуальную проблему обеспечения организма женщин кальцием и железом [5, 16, 19].

Таким образом, адекватное поступление всего комплекса пищевых веществ необходимо для обеспечения физиологических потребностей беременной женщины, которые, однако, не являются величиной постоянной. В первые 20 нед гестации энерготраты женщины меняются незначительно, поскольку, с одной стороны, женщина продолжает работать и вести активный образ жизни, а с другой — дополнительные потребности в энергии, необходимые для обеспечения роста плода, пока невелики (учитывая малые размеры плода на этом этапе беременности). Основным условием правильного питания в этот период является достаточное разнообразие рациона и включение в него всех групп продуктов, а также обогащение его всеми необходимыми витаминами и микроэлементами.

Период после 20-й нед беременности характеризуется значительным повышением потребности в энергии и питательных веществах. Это обусловлено нарастанием размеров плода и необходимостью его дополнительного

обеспечения пищевыми веществами и энергией, а также ростом плаценты. Гормональная перестройка организма женщины, направленная, в частности, на снижение тонуса матки, приводит одновременно к снижению тонуса и других гладких мышц, в том числе гладкой мускулатуры кишечника (отсюда подверженность многих беременных женщин запорам). Нарушение двигательной активности кишечника в сочетании со значительным увеличением размера матки ведут к высокому стоянию диафрагмы, что, в свою очередь, меняет положение желудка и неблагоприятно влияет на его функцию.

Все физиологические сдвиги во второй половине беременности следует учитывать при построении рационов питания женщин в этот период, повышая в них, в частности, содержание белка, кальция, железа, пищевых волокон, витаминов, микроэлементов и, напротив, ограничивая потребление соли и жидкости.

С учетом необходимости дополнительного поступления в организм женщин во второй половине беременности белка, пищевых волокон, витаминов, кальция, железа, микроэлементов, коррекция рациона беременных женщин предполагает включение специализированных продуктов питания, обогащенных витаминами, микро- и макроэлементами, включая  $\omega$ -3 жирные кислоты, про- и пребиотики: соки и напитки, витаминизированный чай, сухие и жидкие специализированные молочные смеси [20, 21]. В период кормления ребенка грудью использование таких продуктов также целесообразно, начиная с раннего послеродового периода. Предусмотрены специализированные продукты для беременных и кормящих женщин с различной алиментарно-зависимой патологией (табл. 1)

К числу таких продуктов относится сухая молочная смесь «Celia Mama» («Celia-Laiterie de Craon», Франция).

В состав специализированной смеси входят: сухое обезжиренное коровье молоко; концентрат белков молочной

**Таблица 1.** Перечень специализированных продуктов питания для беременных и кормящих женщин с различными алиментарно-зависимыми состояниями\*

Состояние	Группа продуктов
1. Недостаточное потребление белка, энергии, макро- и микронутриентов	Сбалансированные молочные и соево-молочные смеси, обогащенные ПНЖК, витаминами, макро- и микронутриентами
2. Недостаточное потребление микронутриентов, в том числе женщинами с избыточной массой тела и ожирением	Сухие смеси, обогащенные витаминами
	Сухие смеси, обогащенные некоторыми микронутриентами с низким содержанием жира
3. Гиповитаминоз	БАД к пище, содержащие витаминно-минеральные комплексы
4. Анемия	Специализированные смеси, обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами, ПНЖК
	Фруктовые соки для беременных и кормящих женщин, обогащенные витаминами и железом отечественного и зарубежного производства БАД — источники поливитаминов и железа
5. Остеопороз	Специализированные смеси, обогащенные витаминами, макро- и микроэлементами, включая кальций
	Фруктовые соки для беременных и кормящих женщин, обогащенные витаминами и кальцием отечественного и зарубежного производства Молоко и йогурты, обогащенные кальцием, предназначенные для беременных и кормящих женщин
6. Гипогалактия	Сухие молочные и молочно-соевые смеси, обогащенные микронутриентами, с лактогенными добавками
7. Пищевая непереносимость у детей, находящихся на грудном вскармливании	Сухие сбалансированные смеси на основе козьего молока и белков сои

Примечание. \* — Утвержден Минздравсоцразвития РФ 15.05.2006 № 15-3/691-04 [22].

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; БАД — биологически активные добавки к пище.

сыворожки; лактоза; сахароза; инулин; смесь растительных масел (рапсового, соевого, подсолнечного); рыбий жир (источник докозагексаеновой [ $\omega$ -3 С22:6] кислоты); соевый лецитин; смесь витаминов и минеральных веществ; холин, инозитол, таурин, антиоксиданты (аскорбилпальмитат — Е 304, токоферолы — Е-306); ароматизатор

идентичный натуральному — ванилин; пробиотическая культура бифидобактерий (*Bifidobacterium lactis* Bb12). Сведения о химическом составе специализированной смеси в сравнении с рекомендуемым в РФ составом для продуктов на молочной основе для беременных и кормящих женщин представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Химический состав смеси «Celia Mama» в сравнении с рекомендуемым в РФ составом для продуктов на молочной основе для беременных и кормящих женщин

Пищевые вещества	Ед. измерения	«Celia Mama»	Рекомендованный в РФ состав продуктов на молочной основе для беременных и кормящих женщин*
Белки	г	31,0	30–100
Жиры, в том числе	г	16,0	8–35
линолевая кислота	мг	4090	–
$\alpha$ -линоленовая кислота	мг	810	–
докозагексаеновая кислота	мг	153 (0,96%)	–
Углеводы, в том числе	г	108	100–140
лактоза	г	63	–
сахароза	г	14	–
мальтодекстрин	г	31	–
Пищевые волокна (инулин)	г	10,3	–
Энергетическая ценность	ккал	720	610–1300
<b>Минеральные вещества:</b>			
Na	мг	550	450–750
K	мг	1570	1400–500
Хлориды	мг	1100	1000–1600
Ca	мг	1530	1200–2000
P	мг	1010	900–1400
Mg	мг	225	150–250
Fe	мг	31	30–50
Mn	мкг	230	200–250
Cu	мкг	700	600–1000
Zn	мг	25	10–40
Se	мкг	103	–
J	мкг	175	100–250
Cr	мкг	103	–
<b>Витамины:</b>			
A	мкг	650	500–1500
D	мкг	12	10–15
E	мг	17	10–40
K	мкг	90	50–120
C	мг	144	100–300
B <sub>1</sub>	мг	1,1	0,8–1,5
B <sub>2</sub>	мг	1,26	0,8–1,5
Ниацин (PP)	мг	18	10–25
B <sub>6</sub>	мг	2,16	1,5–3,0
B <sub>12</sub>	мкг	5,0	3,0–8,0
Пантотеновая кислота	мг	9,9	8–12
Фолиевая кислота	мкг	999	800–2000
Биотин	мкг	124	80–200
Холин	мг	100	80–120
Инозитол	мг	100	80–120
Таурин	мг	90	–

Примечание. \* — СанПин 2.3.2.1078-01, п.3.5.1.

Как видно из табл. 2, по основным показателям пищевой ценности специализированная смесь соответствует требованиям отечественных (СанПиН 2.3.2.1078-01) стандартов для молочных продуктов, предназначенных для дополнительного питания беременных и кормящих женщин.

Источником белка в смеси служат протеины, полученные из концентрата сывороточного белка и обезжиренного коровьего молока. Общее содержание протеина в смеси составляет 3,1 г/100 мл, что несколько выше его уровня в коровьем молоке и соответствует отечественным требованиям к молочным продуктам для дополнительного питания беременных и кормящих женщин. Смесь обогащена аминокислотой — таурином (9,0 мг/100 мл).

Источником жира в апробируемом молочном продукте является смесь растительных масел (рапсового, соевого, подсолнечного), а также рыбий жир как источник докозагексаеновой кислоты (0,96% суммы жирных кислот)

и других ПНЖК  $\omega$ -3. Общее содержание жира составляет 1,6 г/100 мл, что соответствует отечественным стандартам для молочных смесей, используемых для дополнительного питания беременных и кормящих женщин.

Общее содержание углеводов в смеси — 10,8 г/100 мл, что также соответствует требованиям СанПиНа. Углеводный компонент смеси представлен лактозой, мальтодекстрином и сахарозой. В продукт введен инулин, обогащенный олигофруктозой (1,03 г/100 мл) под торговым названием «Orafti Synergy 1» («BENEEO Orafti», Бельгия). В ряде научных работ, в том числе проведенных в Отделе детского питания НИИ питания РАМН и посвященных изучению пребиотических свойств инулина, подтверждена его способность повышать содержание бифидобактерий в кишечнике. Смесь «Celia Mama» содержит минеральные вещества (натрий, калий, кальций, фосфор, магний, железо, цинк, медь, йод, марганец, селен), витамины А, D, E, К, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, С, фолиевую кислоту, пантотеновую

**Таблица 3.** Степень удовлетворения физиологической потребности беременных женщин в пищевых веществах и энергии при потреблении 200 мл смеси «Celia Mama»

Пищевые вещества	Ед. изм.	В 200 мл восстановленного продукта (одна порция)	Нормы физиологической потребности для беременных женщин*	Степень удовлетворения, %
Белки	г	6,2	91	7
Жиры	г	3,2	79	4
Углеводы	г	21,6	319	7
Энергетическая ценность	ккал	144	2350	6
Пищевые волокна	г	2,1	20	11
Са	мг	306	1300	24
Р	мг	202	1000	20
Mg	мг	45	450	10
Fe	мг	6,2	33	19
Zn	мг	5,0	15	33
J	мкг	35	220	16
Cu	мг	0,14	1,1	13
Mn	мг	0,46	2,2	21
Se	мкг	20,6	65	32
Витамины А	мкг	130	1000	13
D	мкг	2,4	12,5	19
E	мг	3,4	17	20
С	мг	28,8	100	29
В <sub>1</sub>	мг	0,22	1,7	13
В <sub>2</sub>	мг	0,252	2,0	13
В <sub>6</sub>	мг	0,432	2,3	19
Ниацин (РР)	мг	3,6	22	16
Фолиевая к-та	мкг	200	600	33
Пантотеновая к-та	мг	1,98	6,0	33
В <sub>12</sub>	мкг	1,0	3,5	29

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: \* — рекомендуемый уровень потребления согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».



Обогащенный молочный  
напиток для беременных  
и кормящих женщин  
**Celia Mama**

Сбалансированное питание в период беременности и кормления грудью особенно важно – ведь малыш получает от вас все необходимые для развития питательные вещества через плаценту.



**Celia Mama**  
была специально  
создана для вас,  
чтобы помочь  
в этот особенно  
ответственный  
период  
вашей жизни.



Товар сертифицирован. Поставщик - ЗАО "Лакталис Восток", Тел: (495) 787-02-22

Регулярное потребление **Celia Mama** поможет сделать питание сбалансированным:

- ✓ до зачатия **Celia Mama** подготовит организм женщины к беременности
- ✓ в период беременности поможет покрыть дополнительные потребности в витаминах и минералах будущей мамы и малыша
- ✓ в период кормления **Celia Mama** пополнит запасы питательных веществ, необходимых для успешного грудного вскармливания
- ✓ после родов **Celia Mama** поможет восстановиться

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



### Celia Mama содержит:

- **железо в растительной оболочке**, которая обеспечивает его защиту от разрушения желудочными ферментами и способствует лучшей усвояемости в организме.
- **ДНА** – незаменимую жирную кислоту, которая способствует развитию головного мозга и зрения ребенка, а также послеродовому восстановлению нервной системы женщины.
- **Бифидобактерии и пищевые волокна (пребиотики)** улучшают функционирование кишечника (профилактика запора) и оптимизируют всасывание кальция.
- **Фолиевая кислота** играет важную роль для нормального развития нервной системы ребенка. Содержит 46%\* от рекомендуемого уровня потребления всех необходимых витаминов и минералов для предотвращения возникновения дефицита, вызванного беременностью и лактацией.

\*от рекомендуемого уровня потребления в Российской Федерации для беременных и кормящих женщин.

**Таблица 4.** Степень удовлетворения суточной потребности кормящих женщин

Пищевые вещества	Ед. изм.	В 180 мл восстановленного продукта (одна порция)	Нормы физиологической потребности для кормящих женщин (1–6 мес)*	Степень удовлетворения, %	Нормы физиологической потребности для кормящих женщин (6–12 мес)*	Степень удовлетворения, %
Белки	г	6,2	101	6	91	7
Жиры	г	3,2	93	3	87	4
Углеводы	г	21,6	329	7	319	7
Энергетическая ценность	ккал	144	2500	6	2450	6
Пищевые волокна	г	2,1	20	11	20	11
Ca	мг	306	1400	22	1400	22
P	мг	202	1000	20	1000	20
Mg	мг	45	450	10	450	10
Fe	мг	6,2	18	34	18	34
Zn	мг	5,0	15	33	15	33
J	мкг	35	290	12	290	12
Cu	мг	0,14	1,4	10	1,4	10
Mn	мг	0,46	2,8	16	2,8	16
Se	мкг	20,6	65	32	65	32
Витамины А	мкг	130	1300	10	1300	10
D	мкг	2,4	12,5	19	12,5	19
Е	мг	3,4	19	18	19	18
С	мг	28,8	120	24	120	24
В <sub>1</sub>	мг	0,22	1,8	12	1,8	12
В <sub>2</sub>	мг	0,252	2,1	12	2,1	12
В <sub>6</sub>	мг	0,432	2,5	17	2,5	17
Ниацин (РР)	мг	3,6	23	16	23	16
Фолиевая к-та	мкг	200	500	40	500	40
Пантотеновая к-та	мг	1,98	7,0	28	7,0	28
В <sub>12</sub>	мкг	1,0	3,5	29	3,5	29

кислоту, биотин) и витаминopodobные соединения (холин и инозит), уровень которых соответствует отечественным стандартам для молочных смесей, предназначенных для питания беременных и кормящих женщин. Степень удовлетворения физиологических потребностей беременных и кормящих женщин в пищевых веществах и энергии при потреблении одной порции специализированной смеси представлена в табл. 3, 4.

Как следует из табл. 3 и 4, с одной порцией напитка (200 мл; согласно рекомендации изготовителя, 36 г сухого порошка на 180 мл воды) женщина получает дополнительно к основному рациону до 6,2 г белка (что составляет ≈7% физиологической потребности в белке беременных и кормящих женщин), а также 21,6 г углеводов и 144 ккал энергии (≈7 и 6%, соответственно), около 3,2 г жира (≈4%). Таким образом, смесь относится к числу низкожировых продуктов. Она содержит важнейшие витамины, включая фолиевую кислоту (33% физиологической потребности беременных женщин и 40% потреб-

ности кормящих матерей при употреблении одной порции напитка), дефицит которой в период беременности ведет к формированию врожденных уродств плода. При употреблении одной порции продукта беременные и кормящие женщины смогут удовлетворить физиологические потребности в большинстве витаминов, микро- и макроэлементах на 10–33%.

Смесь является сбалансированным продуктом, содержащим необходимые беременным и кормящим женщинам вещества, и может служить дополнительным источником белка, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов.

Энергетическая ценность 100 мл смеси составляет 70,0 ккал, что соответствует энергетической ценности молочных напитков, предназначенных для дополнительного питания беременных и кормящих женщин.

Для приготовления 200 мл готового продукта необходимо смешать 36 г сухого порошка (2 столовые ложки с верхом) со 180 мл теплой кипяченой воды.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конь И.Я., Гмошинская М.В. Питание женщин в период беременности // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2006; 1: 57–62.
2. Ковалева Г.А. Роль питания беременной и кормящей матери в формировании здоровья ребенка и поддержке грудного вскармливания. Методические указания для медицинских работников. — Омск, 2003. — 45 с.
3. Moor V., Davies M. Early life influences on later health: the role of nutrition // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2001; 10 (2): 113–117.
4. Doyle W., Crawford M.A., Wynn A.H.A. et al. The association between maternal diet and birth dimensions // *J. Nutr. Med.* — 1990; 1: 9–17.
5. Picciano M.F. *Pregnancy and lactation. Present knowledge in nutrition*: 7 edition. — Washington: ILSI Press, 1996. — P. 384–395.
6. Rush D. Maternal nutrition and perinatal survival // *Nutr. Rev.* — 2001; 59 (10): 315–326.
7. Мурашко Л.Е., Фанченко Н.Д., Климинченко Н.И. и др. Профилактика йоддефицитных заболеваний во время беременности // *Российский медицинский журнал*. — 2003; 11 (1): 7–10.
8. Сидельникова М.В. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — С. 31–32.
9. Шалина Р.И., Бреусенко Л.Е., Кутакова Ю.Ю. Анемии беременных. Клиника, диагностика, лечение и профилактика // *Патология новорожденных и детей раннего возраста*. — 2002; 2: 37–52.
10. Udipi S.A., Ghugre P., Antony U.J. Nutrition in pregnancy and lactation // *Indian Med. Assoc.* — 2000; 98 (9): 548–557.
11. Ladipo O.A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000; 72 (Suppl. 1): 280–290.
12. Кормление детей первого года жизни: физиологические основы / *Бюллетень ВОЗ*, 1991.
13. Ших Е.В. Рациональная витаминотерапия беременных // *Русский медицинский журнал*. — 2006; 14 (1): 18–20.
14. Баев О.Р., Стрижаков М.А. Профилактика йодной недостаточности у беременных // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2004; 3 (3): 52–54.
15. Kirke P.N., Daly L.E., Elwood J.H. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67 (12): 1442–1446.
16. Walker W., Watkins J.B. *Nutrition in pediatrics*. — London: B.C. Decker Inc Publisher, 1997. — 837 p.
17. Azais-Braesco V., Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits // *Am J. Clin. Nutr.* — 2000; 71 (Suppl. 5): 1325–1333.
18. Dudek D., Schlegel-Zawadzka M., Grabowska M. et al. Antepartum postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels // *Pharmacol. Rep.* — 2006; 58 (4): 571–576.
19. Prentice A. Bioactive components of human milk // *Proc. Nutr. Soc. Austral.* — 1996; 20 (2): 146–155.
20. Туманова В.А., Серова О.Ф., Петрухин В.А. и др. Клиническая эффективность применения лечебного питания «Думил мама плюс» // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2004; 3 (3): 101–104.
21. Георгиева О.Г., Гмошинская М.В. Проблемы оптимизации питания беременных и кормящих женщин и роль специализированных молочных продуктов отечественного производства // *Вопросы детской диетологии*. — 2007; 5 (4): 15–20.
22. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я. и др. Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет / *Письмо Минздравсоцразвития* № 15-3/691-04 от 15.05.2006. — 15 с.

## Из истории медицины



Фрэнсис Бэкон

### Фрэнсис Бэкон. Философия медицины

В 2011 г. исполнилось 400 лет со дня рождения английского философа, государственного деятеля, родоначальника английского материализма Фрэнсиса Бэкона (1561–1626 гг.). Отсутствие меди-

цинского образования не помешало Ф. Бэкону стать автором философских трудов, во многом определивших пути дальнейшего развития медицины.

Ф. Бэкон был обеспокоен невозможностью свободного развития медицинской науки в условиях давления суеверий и религиозных представлений католической церкви. Относительную свободу исследования, по мысли Бэкона, могла обеспечить теория «двух истин». С помощью этой теории еще в Средние века философы отстаивали свободу мысли в изучении природы. Согласно теории, выраженные в Писании заповеди Бога, его требования к нравственному поведению человека следует принимать без обсуждения, ибо они слишком глубоко, чтобы быть постигнутыми человеческим разумом. Но, с другой стороны, человеку все же явлена книга Природы — Бог сделал ее доступной познанию человека, вложив в него искру разума. Отсюда следовал вывод, что научное исследование природы в какой-либо ее части (включая челове-

ка) не может быть ограждено «никаким запрещением».

В познании природы и человека, согласно Ф. Бэкону, наука опирается на собственное, натуралистическое мировоззрение и методологические подходы. Такая постановка вопроса облегчила развитие наук о человеческом теле — анатомии и физиологии, а также защитила ученых от преследования по религиозным мотивам.

В основном философском трактате «Великое восстановление наук» (1620) Фрэнсис Бэкон сформулировал три основные задачи медицины: первая — сохранение здоровья, вторая — излечение болезней, третья — продление жизни; кроме того, поставил перед медициной несколько конкретных вопросов: об изучении анатомии не только здорового, но и больного организма, о введении обезболивания, об использовании при лечении болезней природных факторов и развитии бальнеологии. Решение этих и многих других задач, выдвинутых Ф. Бэконом, потребовало столетий.

Материал подготовила Е. Зайцева

Е.Ю. Радциг<sup>1</sup>, Н.В. Ермилова<sup>2</sup>, М.Р. Богомильский<sup>1</sup>, Е.А. Царевская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 99, Москва

<sup>3</sup> Детская городская поликлиника № 102, Москва

## Возможности препаратов природного происхождения в симптоматической терапии и профилактике воспалительных заболеваний глотки у детей

### Контактная информация:

Радциг Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РГМУ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1, тел.: (495) 959-87-58, e-mail: radena@rambler.ru

Статья поступила: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

88

Статья посвящена проблеме эффективной диагностики и лечения острого фарингита. Рассматриваются вопросы этиопатогенеза и терапии. Акцент поставлен на возможностях препарата природного происхождения как средства лечения и профилактики воспалительной патологии глотки у детей, в том числе в организованных детских коллективах.

**Ключевые слова:** острый фарингит, препарат природного происхождения, профилактика сезонного всплеска ОРВИ, дети.

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей первыми на своем пути встречают разнообразные патогены, поэтому должны обеспечивать местную защиту организма. При сбое в работе защитных механизмов (общее охлаждение организма или местное переохлаждение глотки; раздражение слизистой оболочки задней стенки глотки патологическими выделениями, курение и пр.) развивается воспалительная реакция. Наиболее распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является фарингит. Причиной заболевания примерно в 70% случаев являются вирусы, наиболее распространенные из них рино-, адено-, респираторно-синцитиальный, гриппа и парагриппа [1, 2]. Помимо вирусов (более

200 видов) способностью поражать эпителий слизистой оболочки дыхательных путей обладают также бактерии (особое место среди которых отводят β-гемолитическому стрептококку группы А) и простейшие (хламидии, микоплазмы и пр.) [1].

Причиной острого фарингита становятся травмы, аллергия, воздействие раздражающих факторов (горячие жидкости, пар, кислоты, щелочи, радиация и пр.), детские инфекции (корь, скарлатина, коревая краснуха, менингит). Предрасполагающим к развитию фарингита фактором можно считать и различные виды ринита, поскольку при невозможности (или затруднении) носового дыхания ребенок начинает дышать ртом [2].

Е.Y. Radzig<sup>1</sup>, N.V. Ermilova<sup>2</sup>, M.R. Bogomilskiy<sup>1</sup>, E.A. Tsarevskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Children's City Outpatient's Clinic № 99, Moscow

<sup>3</sup> Children's City Outpatient's Clinic № 102, Moscow

## Capabilities of natural remedies in symptomatic treatment and prophylaxis of pediatric inflammatory diseases of the pharynx

The article is dedicated to the problem of effective diagnostics and treatment of acute pharyngitis. Authors discuss problems of etiopathogenesis and treatment. What is being stressed in the article — it's the capability of natural remedy in treatment and prophylaxis of inflammatory pathology of the pharynx in children, including those from welfare institutions.

**Key words:** acute pharyngitis, natural remedy, seasonal increase in acute respiratory infection prophylaxis, children.



Наиболее распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит на фоне ОРВИ. При фарингоскопии определяется гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отдельные лимфоидные гранулы, но при этом отсутствуют характерные для ангины признаки воспаления небных миндалин. Основными жалобами при катаральном фарингите являются боль в горле, которая усиливается при глотании; першение и сухость в горле; общее состояние обычно не страдает. При воспалении боковых (тубофарингеальных) валиков глотки возможны иррадиация боли в уши и сухой кашель. Основная нагрузка в лечении респираторных вирусных инфекций во всем их многообразии ложится на врачей-педиатров, терапевтов, семейных врачей. Традиционная терапия острого фарингита является симптоматической и включает обильное питье, использование различных растворов для полоскания, обработку задней стенки глотки раствором Люголя, физические методы лечения. Многочисленные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, рекомендуют избегать назначения антибиотиков при терапии острых фарингитов нестрептококковой этиологии [1, 2]. Согласно результатам мета-анализа, проведенного у 90% больных с неосложненной формой фарингита, симптомы заболевания исчезают в течение 1 недели независимо от приема антибиотиков [2]. Антибиотикотерапия сокращает продолжительность симптомов менее чем на сутки, при этом необоснованное лечение ими способствует как развитию резистентности к антибиотикам, так и способно осложняться развитием побочных реакций (на долю антибиотиков приходится 25–30% всех побочных эффектов лекарственных средств). Кроме того, назначение антибиотиков существенно увеличивает стоимость лечения.

Вероятность повторного обращения в медицинские учреждения по поводу фарингита выше у лиц, получавших антибиотики, что чаще связано с иммуносупрессивным воздействием некоторых препаратов [3].

Несмотря на приведенные факты, 45–60% пациентов с острым фарингитом получают антибиотикотерапию [3, 4]. При этом в большинстве случаев системные антибиотики при фарингите назначаются не на основании верифицированной бактериальной инфекции, а в связи с болевым синдромом [5].

С учетом знания патогенеза оптимальным выбором при лечении фарингитов было бы назначение монопрепарата, сочетающего в себе противовоспалительное и анальгезирующее действие, а в качестве дополнительных эффектов — стимуляцию локального иммунитета, гипоаллергенность, отсутствие токсического влияния, местнораздражающего действия, низкую скорость абсорбции, удобство применения и отсутствие неприятных вкусовых ощущений.

На первый взгляд этим требованиям отвечает большинство средств для местного применения, которые в зависимости от лекарственной формы можно разделить на 3 группы: растворы для полоскания, аэрозоли и таблетки для рассасывания. В то же время известно, что использование средств для местного применения

# Тонзилгон® Н

**Целебная сила растений  
против ангины, хронических  
тонзиллитов и частых простуд**



- Рекомендован для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний ротоглотки
- Устраняет воспаление в горле
- Повышает иммунитет
- Применяется с грудного возраста

РЕКОМЕНДОВАНО:



Пер. уд.  
П № 014245/01 от 24.11.06  
П № 014245/02 от 01.12.06



  
**BIONORICA**<sup>®</sup>  
The phytonceering company

БИОНОРИКА, Германия

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

(особенно растворов и аэрозолей при частом и повторном использовании) способно приводить к развитию «медикаментозных» фарингитов. Назначение системных противовоспалительных средств, в том числе нестероидных противовоспалительных, сопряжено с риском развития желудочно-кишечных кровотечений и реакций гиперчувствительности.

С учетом вышесказанного наиболее безопасной (с точки зрения развития побочных и/или нежелательных реакций) группой средств для лечения острых фарингитов являются комплексные гомеопатические препараты и фитопрепараты. Выпускаемые в различных формах (таблетки для рассасывания, сиропы, капли), они практически не имеют побочных эффектов, про-

тивопоказаний и возрастных ограничений к применению. Кроме того, могут использоваться как средства профилактики.

Одним из таких препаратов является Тонзилгон Н («Бионорика», Германия), представляющий собой комбинацию экстрактов из корня алтея, цветов ромашки, листьев ореха, коры дуба и трав (хвоща, тысячелистника, одуванчика). Эффекты входящих в состав компонентов представлены в табл. 1.

Противовирусный эффект препарата был оценен в группе часто болеющих детей [6]. Было установлено, что прием препарата способствовал повышению противовирусного иммунитета в данной группе детей за счет увеличения продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов (рис. 1, 2).

Таблица 1. Эффекты компонентов, входящих в состав препарата

Компоненты	Ингредиенты	Эффекты				
		противовоспалительный	иммуномодулирующий	обволакивающий	антибактериальный	другие
Корень алтея	Муцины, полисахариды		+			Снимает раздражение
Цветки ромашки	Эссенциальные масла, полисахариды, флавоноиды	+	+		+	Дезодорирующий эффект
Трава хвоща	Кремниевая кислота, сапонины, флавоноиды	+	+			
Листья ореха	Танины, эссенциальные масла	+		+	+	
Трава тысячелистника	Горечи, хамазулен, азуленогены	+		+	+	Холеретик, спазмолитик
Кора дуба	Танины			+		Вирусостатик
Трава одуванчика	Горечи, производные стеролов	+				Диуретик

Рис. 1. Показатели  $\alpha$ -интерферона в группе часто болеющих детей до и после приема препарата Тонзилгон Н

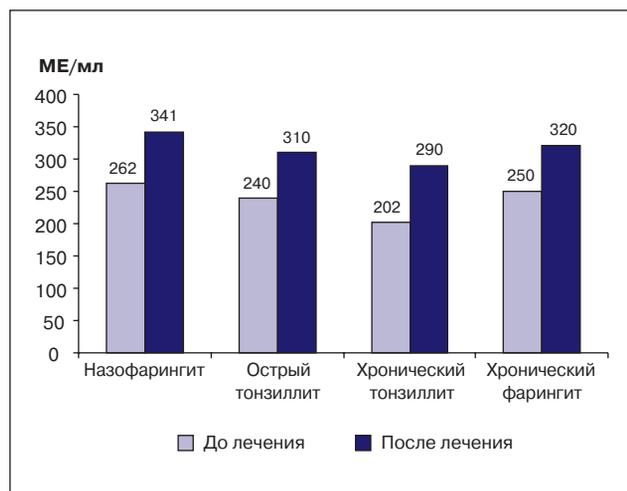
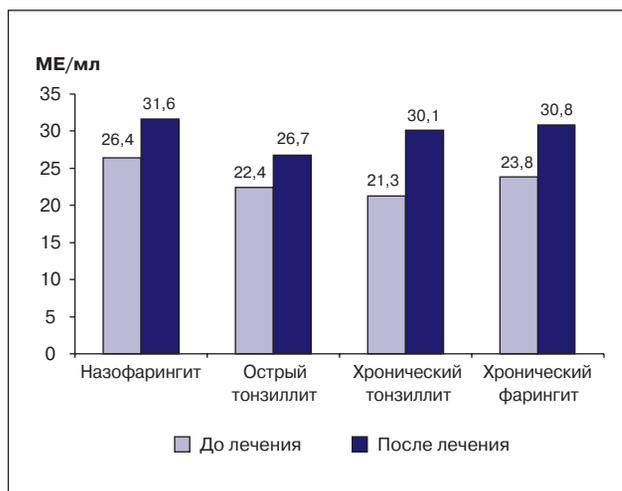


Рис. 2. Показатели  $\gamma$ -интерферона в группе часто болеющих детей до и после приема препарата Тонзилгон Н



На фоне лечения отмечен иммуномодулирующий эффект в виде повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, улучшения функционального состояния иммунитета за счет увеличения уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А и лизоцима в слюне, повышения концентрации антител группы А и М в сыворотке крови и уменьшения дисглобулинемии [6].

Нами проведена оценка профилактической эффективности препарата при пролонгированном (в течение 1 мес) приеме у детей в группах восстановительного лечения дошкольного детского учреждения в период эпидемического подъема заболеваемости острой респираторной инфекции (ОРИ).

В исследовании участвовало 50 детей в возрасте от 3 до 6 лет (27 мальчиков и 23 девочки). Все дети относились к категории часто болеющих и посещали отделение восстановительного лечения (дневной стационар) на базе детского сада. Данное отделение посещают дети с частыми заболеваниями дыхательной системы; контингент обновляется каждые 3–6 мес.

Все дети ежедневно (с 1 по 30-й дни наблюдения, т.е. во время приема исследуемого препарата) осматривались врачом. На 60 и 90-й дни кроме осмотра врач-исследователь проводил подробный опрос наблюдаемых детей и их родителей о состоянии здоровья ребенка за истекший период, также обращал внимание на наличие побочных/нежелательных эффектов на фоне проводимого лечения.

Препарат для приема внутрь назначали в дозе 10 капель 3 раза в день в течение 1 мес. Капли следовало принимать в неразбавленном виде, некоторое время подержав во рту перед глотком.

Для сравнительной оценки использована контрольная группа детей (50 человек), сопоставимая по возрасту и полу, посещающая тот же детский сад. Для профилактики сезонного подъема заболеваемости острой респираторной инфекцией дети данной группы прини-

мали препарат Ротокан — внутрь по 1/3–1/2 стакана (60–100 мл) раствора за 30 мин до еды или через 40–60 мин после еды, 3–4 раза в день.

Данные о состоянии здоровья детей ежедневно заносились в индивидуальную карту наблюдения в течение 30 дней приема препаратов и на 60 и 90-й дни (контрольное наблюдение). Для анализа заболеваемости ОРИ у детей за период наблюдения (ноябрь 2010–февраль 2011 гг.) и аналогичный период предшествующего эпидемического сезона (ноябрь 2009–февраль 2010 гг.) использовалась первичная медицинская документация детского учреждения.

Заболеваемость ОРИ у детей, принимавших препарат Тонзилгон Н, представлена на рис. 3, группы сравнения — на рис. 4.

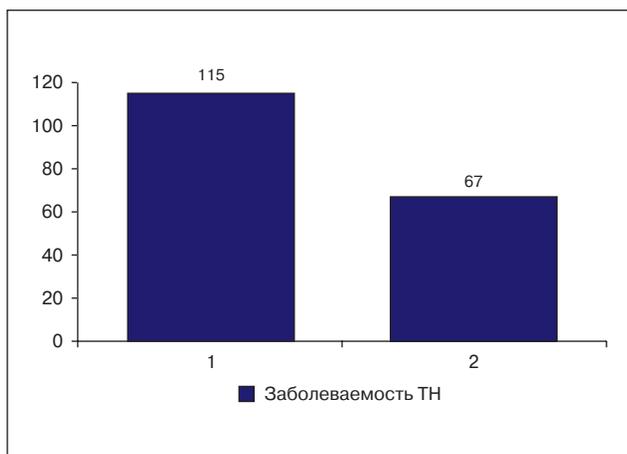
Анализ данных показал, что среди детей, принимавших исследуемый препарат, отмечено снижение заболеваемости в 1,71 раза. В группе сравнения статистически достоверного снижения заболеваемости не зафиксировано.

Проанализирована индивидуальная заболеваемость детей в текущем и предшествующем эпидемиологических сезонах по критериям:

- снижение заболеваемости;
- повышение заболеваемости;
- отсутствие заболеваемости;
- отсутствие динамики заболеваемости (число эпизодов ОРИ одинаково в сравниваемые эпидемиологические сезоны).

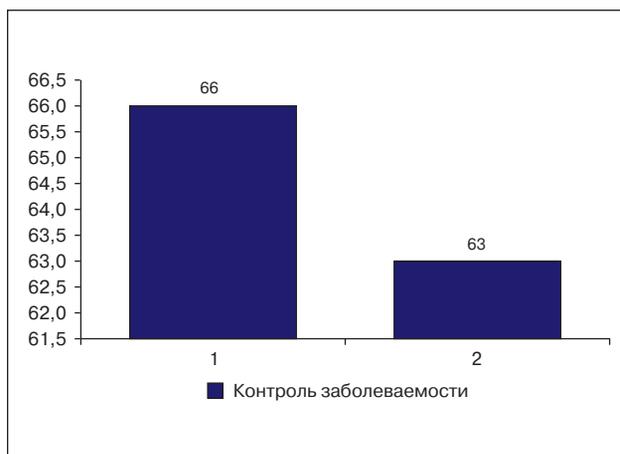
Согласно полученным данным, в основной группе детей снизилась заболеваемость респираторными инфекциями на фоне проводимых профилактических мероприятий в 2,3 раза. В группе контроля оказалось в 3,7 раза больше детей, заболеваемость которых повысилась по сравнению с предыдущим эпидемиологическим сезоном, и в 1,8 раза больше детей, заболеваемость которых осталась неизменной (табл. 2; рис. 5, 6).

**Рис. 3.** Динамика суммарной заболеваемости у детей, принимавших препарат Тонзилгон Н (в абсолютных числах/случаях эпизодов ОРВИ)



Примечание. Здесь и на рис. 4: 1 — эпидемиологический сезон 2009–2010 гг.; 2 — эпидемиологический сезон 2010–2011 гг.

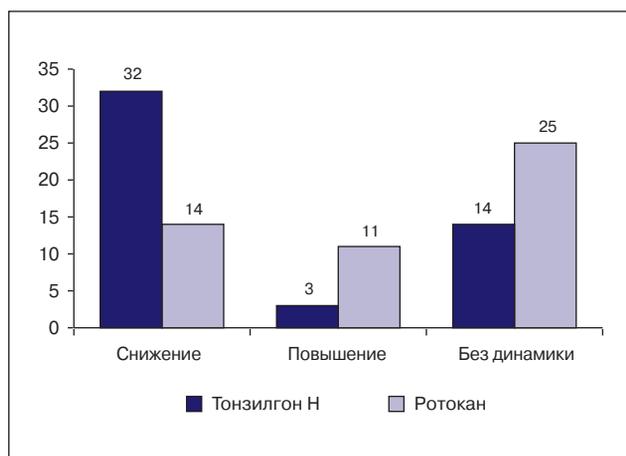
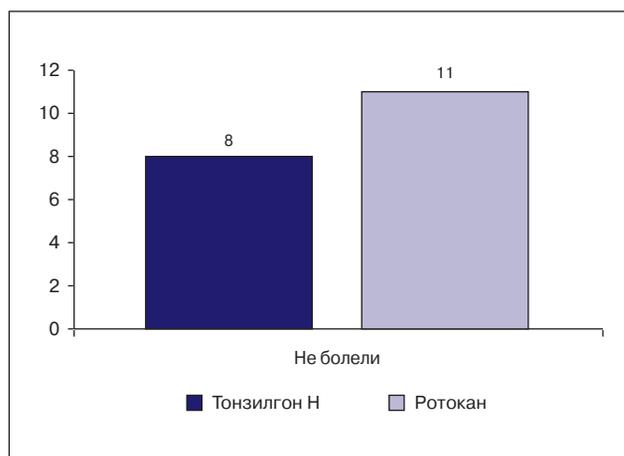
**Рис. 4.** Динамика суммарной заболеваемости у детей, принимавших препарат Ротокан (в абсолютных числах/случаях эпизодов ОРВИ)



**Таблица 2.** Динамика заболеваемости у наблюдаемых детей (в абсолютных числах — число детей)

Динамика заболеваемости	Тонзилгон Н	Ротокан
Снижение	32*	14
Повышение	3	11*
Без динамики	14	25*
Всего	49	50

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

**Рис. 5.** Динамика заболеваемости у наблюдаемых детей (в абсолютных числах — число детей)**Рис. 6.** Соотношение неболевших детей в группах наблюдения (в абсолютных числах — число детей)

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- на фоне приема исследуемого препарата средняя заболеваемость сезонными ОРВИ снизилась в 1,71 раза (в контрольной группе заболеваемость практически не изменилась);
- месячный прием препарата в профилактических целях привел к снижению заболеваемости по сравнению с аналогичным периодом прошлого года у 32 (64%) детей основной группы, в контрольной — у 14 (28%);
- повышение заболеваемости за период наблюдения отмечено только у 3 (6%) детей, принимавших

исследуемый препарат; в контрольной группе — у 11 (22%);

- отличная и хорошая переносимость препарата отмечена в 98% случаев.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать короткий или пролонгированный прием препарата Тонзилгон Н как для успешного лечения воспалительной патологии глотки, так и для профилактики сезонного всплеска ОРВИ у детей, в том числе в организованных детских коллективах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Терапевтический архив. — 2004; 76 (5): 45–51.
2. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение // Справочник поликлинического врача. — 2007; 1: 38–42.
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., Туровский А.Б. Стрептококковые заболевания глотки // Русский медицинский журнал. — 2006; 14 (27): 1973–1977.
4. Кочетков П.А., Лопатин А.С. Ангина и острые тонзиллофарингиты // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2005; 4: 10–14.
5. URL: <http://www.antibiotic.ru/Scip, No 2747/3>.
6. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001; 1: 25–29.

А.А. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Р.М. Торшхоева<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1</sup>, Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, Н.И. Вознесенская<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Использование диоктаэдрического смектита в комплексной терапии атопического дерматита у детей

### Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 02.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Среди аллергических заболеваний одно из ведущих мест у детей занимает атопический дерматит. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеет большое значение в его развитии. При поражении ЖКТ, прежде всего, страдает защитный слизистый барьер, что в свою очередь приводит к нарушению барьерной функции кишечника. В связи с этим важным условием в комплексном лечении атопического дерматита служит терапия, направленная на выведение из организма аллергенов и токсинов. Наиболее эффективными являются сорбционные методы. В протоколы лечения атопического дерматита у детей наряду с элиминационной диетой, приемом антигистаминных средств, местной терапией в течение многих десятилетий включают энтеросорбенты. В последние годы активно и успешно используют диоктаэдрический смектит (Неосмектин). В статье представлены данные проведенных исследований по его применению в комплексной терапии атопического дерматита у детей.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, диоктаэдрический смектит, дети.

В настоящее время актуальной проблемой педиатрии являются аллергические болезни, распространенность которых за последнее время увеличивается. Это подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями и результатами эпидемиологических исследований, по результатам которых выявлено, что распространенность заболеваний возросла за последние три десятилетия и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% — у детей школьного воз-

раста [1]. Значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (АтД), связан с различными факторами, в том числе ухудшением экологии, низкой адаптацией детского организма к длительному воздействию стрессов, недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Атопический дерматит — системное аллергическое заболевание со сложным патогенезом и характерной возрастной эволюцией клинических проявлений; в его основе

A.A. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, R.M. Torshkhoeva<sup>1, 2</sup>, E.A. Vishneva<sup>1</sup>, Y.G. Levina<sup>1, 2</sup>, N.I. Voznesenskaya<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## The use of dioctahedric smectitis in the complex therapy of infantile atopic dermatitis

Among pediatric allergic diseases, atopic dermatitis takes one of the leading positions. Functionality of gastro-intestinal tract plays quite an important role in its development. Gastro-intestinal lesions first of all lead to the damage of protective mucosal barrier thus leading to the damage of intestinal barrier function. Due to this, therapy aimed at allergen and toxin elimination plays an important part in complex treatment of atopic treatment. The most effective are sorption methods. In pediatric atopic dermatitis guidelines enterosorbents are included along with elimination diet, local treatment and antihistamines. In the recent years dioctahedric smectitis (Neosmectin) is in quite active use. This article contains results of the research upon its use in complex treatment of atopic dermatitis in children.

**Key words:** atopic dermatitis, dioctahedric smectitis, children.

лежит хроническое аллергическое воспаление кожи, сопровождающееся зудом и обусловленное воздействием на сенсibilизированный организм ребенка различных аллергенов [2]. Тот факт, что кожа в определенной мере является иммунным органом, предполагает, что симптомы ее поражения представляют собой клиническое отражение дефектов иммунной системы у детей с атопическим дерматитом [3, 4].

Впервые термин «атопический дерматит» был предложен Sulzberger в 1923 г. для кожных поражений, сопровождающихся повышенной чувствительностью к различным аллергенам, проявляющихся нестабильностью клеточных мембран сосудов кожи и сочетанием с другими атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, сенная лихорадка, аллергический ринит и др.) [5]. В настоящее время атопический дерматит рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, отличающаяся от контактного аллергического дерматита, микробной и себорейной экзем, ограниченного нейродермита. Возникает атопический дерматит чаще всего в раннем детском возрасте, как правило, у детей с отягощенной наследственностью к аллергическим заболеваниям, обусловленный гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям. Основными клиническими проявлениями атопического дерматита являются характерные кожные высыпания с определенной локализацией, сильный зуд, белый дермографизм, повышенное содержание антител класса E в сыворотке крови [6–9].

АтД у большинства детей первых лет жизни является следствием пищевой аллергии. Спектр причин пищевой аллергии достаточно широк: у детей первого года жизни наиболее частыми причинами развития АтД являются белки коровьего молока (70–80%), белки злаковых культур (30–40%) и соя (20–25%). Причиной развития могут служить и такие продукты питания, как рыба и морепродукты, яйца, овощи и фрукты яркой окраски, орехи и т. д. Вследствие поступления аллергена энтеральным путем у большинства детей с пищевой аллергией в патологический процесс вовлекается пищеварительная система. Гастроинтестинальная аллергия диагностируется у 89% больных атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией. У этих детей, особенно первого года жизни, гастроинтестинальная аллергия носит характер аллергической энтеропатии или аллергического колита и чаще всего имеет такие проявления, как боли в животе (колики), метеоризм, срыгивание, рвота. Коликообразные боли в животе нередко (до 60% случаев) связаны с аллергией к белкам коровьего молока. У детей в возрасте старше 3 лет гастроинтестинальные проявления аллергии чаще носят характер более очерченной гастроэнтерологической патологии: хронический гастрит и гастродуоденит, хронический эзофагит, дискинезия желчных путей [9–11]. Аллергия к пищевым белкам нередко выявляется у детей с синдромом раздраженной толстой кишки, синдромом мальабсорбции, дисбактериозом кишечника. Получены данные, подтверждающие облегчение тяжести течения атопического дерматита у большинства детей (96%) после исключения из пищевого рациона аллергенных продуктов (чаще

всего яиц, молока, морепродуктов, зерновых, арахиса, рыбы и бобовых). У детей с тяжелым течением АтД пищевая сенсibilизация к возрасту 7–16 лет уменьшается, уступая место сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, что повышает риск развития респираторных проявлений аллергии [12].

Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеет большое значение в развитии АтД. Поражение органов пищеварения регистрируется у 90–100% детей с АтД. Наиболее часто у этих детей выявляются воспалительные заболевания слизистой желудка и кишечника, реактивные изменения поджелудочной железы, гепатиты, нарушения полостного и мембранного пищеварения, запоры [11]. Патологические изменения со стороны органов пищеварения существенно утяжеляют течение АтД у детей, способствуют постоянному поступлению антигенов во внутреннюю среду организма и усиливают его сенсibilизацию. При поражении ЖКТ, прежде всего, страдает защитный слизистый барьер и в первую очередь — муциновый слой. Муцин — один из факторов, обеспечивающих целостность слизистого барьера, в связи с чем требуется терапия, направленная на укрепление и восстановление слизистого барьера. Отмечена большая роль врожденной, генетически опосредованной ферментопатии гастроинтестинального тракта, предрасполагающая к развитию эндогенной интоксикации [9, 13, 14]. Выявлена также дисфункция гастринного звена регуляции: несовершенство пристеночного пищеварения, недостаточная активность ферментов в обработке химуса, накопление в просвете тонкой кишки огромного количества белковых аллергенных комплексов, свободное их всасывание, создание предпосылок для сенсibilизации и тяжелого течения кожного процесса [9, 15].

Таким образом, важным условием в комплексном лечении АтД является терапия, направленная на выведение из организма аллергенов и токсинов. Наиболее эффективными представляются сорбционные методы. В педиатрической практике часто используется метод энтеросорбции, который основан на связывании и выведении из организма аллергенов, различных экзогенных и эндогенных соединений, патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, вследствие чего происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета.

Энтеросорбенты — препараты медицинского назначения, которые обладают высокой сорбционной емкостью, не разрушаются в ЖКТ, способны связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексообразования [16].

В клинической практике используется широкий ассортимент сорбционных средств. Лечебный эффект сорбента достигается за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма экзогенные и эндогенные соединения. Энтеросорбенты подразделяются по следующим характеристикам:

- лекарственной форме — гранулы (угли), порошки (карболен, холестирамин), таблетки, пасты, пищевые добавки (пектины, хитин);

Когда ребенку показана эффективная энтеросорбция...



...на помощь придет

# НЕОСМЕКТИН

новое поколение адсорбентов

- содержит повышенное количество кремния, калия и оксида магния по сравнению с другими адсорбентами, что определяет высокую сорбционную способность и гастропротективный эффект препарата\*
- обладает комплексным действием:
  - селективно адсорбирует бактерии, вирусы и их токсины;
  - нейтрализует избыток кислотности\*
- эффективен в лечении диареи инфекционного и неинфекционного генеза и симптомов заболеваний желудка и кишечника (изжога, вздутие, ощущение тяжести и дискомфорта в животе)
- применяется у детей с 0 лет



\* Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин. РМЖ. – 2008 г, том 10, № 2

- химической структуре — угли активированные, алюмосиликаты, алюмогель, сорбенты окисные, органоминеральные и композиционные, пищевые волокна;
- механизмам сорбции — адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, сорбенты с катаболическими свойствами, сорбенты с сочетанными механизмами;
- селективности — селективные; моно-, би-, полифункциональные; неселективные (угли активированные, природные препараты — лигнин, хитин, целлюлоза) [17].

В детской практике очень важна безопасность и эффективность проводимой терапии. Энтеросорбент должен быть нетоксичным и нетравматичным для слизистых оболочек, хорошо эвакуироваться из кишечника, обладать высокой сорбционной емкостью по отношению к удаляемым компонентам, приводить к минимальной потере полезных ингредиентов, не должен изменять pH среды и оказывать негативного воздействия на процессы секреции и биоценоз микрофлоры кишечника. Одним из препаратов выбора, который соответствует указанным требованиям, является энтеросорбент — диоктаэдрический смектит: препарат не токсичен, не травмирует слизистую оболочку ЖКТ, оказывая при этом выраженное цитомукопротективное действие, легко эвакуируется из ЖКТ, имеет хорошие сорбционные и органолептические свойства [18, 19]. Действующим веществом препарата является смектит, полученный из природной смектитной глины. Отечественный вариант препарата отличается от своего зарубежного аналога повышенным содержанием кремния, калия (лучшая адсорбция), оксида магния (эффективная нейтрализация повышенной кислотности) и пониженным содержанием алюминия и железа (меньше риск возникновения запоров). Смектит обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой, то есть адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ токсины, газы, бактерии, вирусы и др. Диоктаэдрический смектит обладает уникальной дискоиднокристаллической структурой. Назначается детям в возрасте до 1 года по 3 г (1 пакетик) в сут; 1–2 лет — по 6 г (2 пакетика) в сут; старше 2 лет — по 6–9 г (2–3 пакетика) в сут. Кратность назначения — 3 раза в сут. Содержимое пакетика растворяют в 50 мл жидкости, постепенно всыпая порошок и равномерно его размешивая.

На кафедре детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета было проведено исследование эффективности диоктаэдрического смектита в комплексной терапии АТД [20]. Основную группу составляли 22 ребенка в возрасте от 4 до 14 лет, получавших в составе терапии диоктаэдрический смектит. Половое распределение в группе составляло: мальчики — 13 (59%), девочки — 9 (41%). Длительность АТД — от 1 до 13,5 лет.

На основании опроса родителей были выделены наиболее вероятные причины развития АТД: нарушения питания (ранний переход на искусственное вскармливание и введение прикорма, нарушение диеты матерью в период кормления грудью) — у 14 (64%) детей, меди-

каментозное лечение — у 6 (27%), ОРВИ — у 2 (9%). В числе провоцирующих факторов отмечены: эмоциональный стресс — у 14 (64%) детей, период поллинозиса и контакты с животными — у 9 (41%), изменение погоды — у 7 (32%). Сопутствующая патология была диагностирована у 18 (82%) детей, в том числе у 6 (27%) АТД сочетался с бронхиальной астмой, у 9 (41%) — с аллергическим ринитом, у 3 (14%) — с аллергическим конъюнктивитом. Гастроэнтеральная патология (хронический гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.) отмечалась более чем у 50% детей, что явилось дополнительным основанием для назначения смектита [19]. Для объективной оценки динамики течения кожного процесса и эффективности проводимой терапии определялась степень тяжести заболевания с помощью шкалы SCORAD. Средняя степень тяжести АТД была установлена у 9 (41%) детей (среднее значение индекса SCORAD 33,7 балла), тяжелое течение — у 13 (59%) (среднее значение индекса 63,7). У детей со среднетяжелым течением АТД кожный процесс был распространенным и локализовался на коже лица в периорбитальной и периоральной областях, в области шеи с переходом на кожу предплечий, локтевых сгибах, на сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, тыла кистей, в подколенных ямках. Среди симптомов у пациентов со средней степенью тяжести АТД превалировали: выраженный кожный зуд как в очагах поражения, так и вне их, незначительное нарушение сна в виде трудности при засыпании. У детей с тяжелым течением АТД процесс был диффузным. На фоне ярко выраженной эритемы и отека выявлялись множественные папулезные элементы, сливающиеся в очаги стойкой инфильтрации; очаги лихенификации четко обозначены, иногда с глубокими линейными трещинами, эскориациями и серозно-геморрагическими корочками. У всех детей данной группы установлено продольное или наперстковидное поражение ногтевых пластин, умеренный или выраженный подногтевой гиперкератоз, что служит дополнительным маркером длительно текущего островоспалительного процесса в коже. Все больные жаловались на сильный зуд, тревожный сон. При лабораторном обследовании эозинофилия (число эозинофилов в периферической крови от 6 до 15%) была выявлена у 59% пациентов. Показатели цитолиза в соответствии с уровнем активности трансаминаз в крови у всех детей были нормальными. После обследования всем детям помимо базисной терапии, включающей гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты (клемастин, дезлоратадин), седативную микстуру, препараты кальция и наружные средства (с учетом стадии, характера и глубины процесса), назначался диоктаэдрический смектит (Неосмектин, ОАО «Фармстандарт», Россия): по 1 пакетик 3 раза в день за 1 ч до еды в течение 2 нед. Группу сравнения составили 18 детей с АТД, получавших только базисную терапию. Обе группы сопоставимы по возрасту, нозологической форме, длительности течения и тяжести заболевания (индекс SCORAD), преморбидному статусу и объему проводимой базисной терапии.

По результатам исследования установлено, что назначение смектита способствовало улучшению состояния у 16 (73%) пациентов на 3–4-е сут и еще у 3 (14%) — на 5-е сут лечения. Отмечалось уменьшение кожного зуда, отсутствие новых высыпаний на коже. Были купированы симптомы метеоризма, отмечена нормализация стула. По данным опроса детей и их родителей, к концу 5-го дня лечения отмечалось улучшение общего состояния в виде уменьшения беспокойства и раздражительности, улучшения аппетита. Анализ сроков редукции отдельных симптомов заболевания показал, что у детей основной группы интенсивность зуда и зритема и/или отек исчезали в среднем на 3–4 дня раньше, чем у детей группы сравнения. Более значительно уменьшалась интенсивность и распространенность сыпи. Наиболее активное действие смектит оказывал у детей с доказанной пищевой сенсibilизацией, связанной с погрешностями в питании. В целом дети основной группы быстрее достигали клинической ремиссии основного заболевания, и к концу лечения легкая степень АД была диагностирована уже более чем у половины детей (52 в сравнении с 39% в группе сравнения). Соответственно, тяжелая степень заболевания была установлена у 5 и 22% детей. В результате

лечения у пациентов обеих групп отмечено снижение числа эозинофилов в крови. Вместе с тем в основной группе (базисной терапия + смектит) число пациентов с эозинофилией было почти вдвое меньше, чем в группе сравнения (только базисная терапия). Из побочных эффектов при приеме смектита следует отметить развитие аллергических реакций в виде папулезной сыпи — в 2 случаях и гастроинтестинальной диспепсии с нарушением стула — у 1 ребенка. В остальных случаях (86%) переносимость смектита была оценена как хорошая. Запоры на фоне приема препарата не отмечались.

В целом результаты наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности эфферентной терапии с использованием смектита у детей с АД, ее патогенетической обоснованности и хорошей переносимости. Использование у детей с АД диоктаэдрического смектита повышало клиническую эффективность базисного лечения заболевания, способствовало более быстрому разрешению кожного процесса.

Полученные данные позволяют рекомендовать Неосмектин как эффективное и безопасное средство в комплексной терапии atopического дерматита у детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003; 49: 1088–1095.
2. Bos J. D., Sillevis Smitt J. H. Atopic dermatitis // *YEADV.* — 1996; 7: 101–114.
3. Смирнова Г. И. Аллергодерматозы у детей. — М., 1998. — 299 с.
4. Куваева И. Б., Ладодо К. С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
5. Гребенюк В. Н., Балаболкин И. И. Прогресс наружной кортикостероидной терапии АД // *Педиатрия.* — 1998; 5: 88–91.
6. Самсонов В. А. Нейродермит и бактериальная аллергия. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1984. — 28 с.
7. Суворова К. Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии // *Русский мед. журнал.* — 1998; 6: 367–368.
8. Sanford A. J. Genetic map of chromosome IIg, including the atopy locus // *Eur. Hum. Genet.* — 1995; 3: 188.
9. Лусс Л. В. Пищевая аллергия // *Аллергия, астма и клин. иммунол.* — 2002; 6 (12): 3–14.
10. Гомберг М. А., Соловьев А. М., Аковбян В. А. Атопический дерматит // *Рус. мед. журн.* — 1998; 6 (20): 68–74.
11. Потемкина А. М. Атопический дерматит у детей: профилактика, лечение, диспансеризация. — Казань, 1999. — 40 с.
12. Guillet G., Guillet M.-H. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms // *Arch. Dermatol.* — 1992; 128: 187–192.
13. Скрипкин Ю. К., Машкиллейсон А. Л., Шарапова Г. Я. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 1995. — С. 187–194.
14. Балаболкин И. И., Омельницкая И. П., Рыжкова Л. А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с кожными и дермореспираторными проявлениями пищевой аллергии // *Педиатрия.* — 1990; 5: 5–22.
15. Торонова Н. П., Синявская О. А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург, 1993. — 147 с.
16. Урсова Н. И., Горелов А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // *Русский медицинский журнал.* — 2006; 14 (19): 91–97.
17. Беляков Н. А. Энтеросорбция. — Л., 1991. — 336 с.
18. Осадчая О. И., Багдасарова И. В., Шейман Б. С., Семенов В. Г. Влияние энтеросорбции на показатели иммунологической реактивности и антиоксидантной резистентности у детей с пиелонефритом // *Новая медицина.* — 2003; 3: 68–69.
19. Подымова С. Д., Давлетшина И. В. Эффективность Неосмектина в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2007; 1: 27–29.
20. Боткина А. С. Применение диоктаэдрического смектита у детей с atopическим дерматитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008; 7 (2): 119–123.

А.Л. Фроленко<sup>1</sup>, А.И. Смолягин<sup>2</sup><sup>1</sup> Областная детская клиническая больница, Оренбург<sup>2</sup> Оренбургская государственная медицинская академия

## Влияние $\beta$ -каротина на иммунный статус детей с удаленным тимусом

### Контактная информация:

Фроленко Анна Львовна, заведующая отделением кардиоревматологии Областной детской клинической больницы Оренбурга, главный внештатный специалист, детский кардиолог Минздрава Оренбургской области

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3, тел.: (83532) 57-20-05, e-mail: annafr@mail.ru

Статья поступила: 13.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Оперативное лечение врожденных пороков сердца (ВПС) нередко сопровождается частичным или полным удалением тимуса, что связано с доступом к сердцу. Проведение тимэктомии может приводить к различным нарушениям функционирования иммунной системы. В исследовании приняли участие 43 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет, оперированных по поводу ВПС и перенесших частичную или тотальную тимэктомию. Иммунный статус определялся по тестам 1-го и 2-го уровня через 1 и 2 года после операции. Курсы приема  $\beta$ -каротина положительным образом повлияли на изменения иммунного статуса детей, перенесших тимэктомию, что предполагает наличие иммуномодулирующего эффекта у исследуемого препарата и применение его как неспецифического средства, влияющего на иммунную систему у детей.

**Ключевые слова:** дети, тимэктомия,  $\beta$ -каротин, врожденные пороки.

### ВВЕДЕНИЕ

Современная кардиохирургия предусматривает коррекцию врожденных пороков сердца (ВПС) в раннем возрасте, что в дальнейшем обеспечивает оптимальное развитие ребенка. Несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезиологии и методов искусственного кровообращения, на внедрение в клиническую практику мощных антибактериальных препаратов, послеоперационные инфекционные осложнения значительно ухудшают результаты оперативного лечения [1, 2]. Перестройка гемодинамики, которая у оперированных больных может наблюдаться в течение дли-

тельного времени даже при отсутствии дополнительных факторов риска, переносится пациентами очень тяжело [3]. Иммунодепрессивное влияние самого кардиохирургического вмешательства обоснованно связывается с операционной травмой, общей анестезией, искусственным кровообращением, кровопотерей, влиянием антибиотиков, гормонов и нестероидных противовоспалительных средств на иммунную систему [4, 5]. Однако сведения о характере иммунодефицита у пациентов с ВПС остаются немногочисленными и зачастую противоречивыми [6–8]. Оперативное лечение ВПС нередко сопровождается частичным или полным удалением

A.L. Frolenko<sup>1</sup>, A.I. Smolyagin<sup>2</sup><sup>1</sup> Regional Pediatric Hospital, Orenburg<sup>2</sup> Orenburg State Medical Academy

## $\beta$ -carotene influence on immune status of children after thymectomy

Surgical treatment of congenital heart disease is quite often accompanied by total or partial resection of thymus, due to heart access. Thymectomy can lead to various immunological abnormalities. 43 children aged 3 to 6 years, operated due to congenital heart disease with partial or total thymectomy, took part in the research. Immunological status was measured using tests of 1 and 2 levels after 1 and 2 years from the surgery.  $\beta$ -carotene treatment had positively influenced on changes in immunological status of children that underwent thymectomy, and that proposes immunomodulating activity of the medication under consideration and its use as a non-specific immunomodulator in children.

**Key words:** children, thymectomy,  $\beta$ -carotene, congenital malformations.

тимуса, связанным с доступом к сердцу. Необходимость хирургического лечения в большом проценте случаев ВПС приводит к увеличению числа детей, которым проведена тимэктомия или резекция вилочковой железы. Наиболее выражено влияние тимуса у детей в возрасте 3–6 мес [9]. Проведение полной или частичной тимэктомии в этом возрасте может привести к различным нарушениям функционирования иммунной системы. В литературе встречаются лишь единичные сообщения об изменениях иммунного статуса у детей после тимэктомии, проведенной в ходе кардиологической операции [10, 11]. Указанные работы свидетельствуют об отрицательном влиянии тимэктомии у детей на последующее функционирование иммунной системы. Отмечено, что удаление тимуса в первые три месяца жизни приводит к снижению численности и функциональной активности Т клеток и уменьшению эффективности иммунной защиты в детском возрасте [12]. Уменьшение общего числа Т клеток происходит на протяжении первого года после тимэктомии [13]. В то же время после тимэктомии регистрируется усиление пролиферации нативных Т клеток, что свидетельствует об активизации гомеостатических процессов в этой клеточной популяции [14]. Тимэктомия может рассматриваться одновременно как инструмент анализа и как воздействие, последствия которого необходимо оценивать и изучать.

Некоторые исследователи считают, что частые послеоперационные осложнения при хирургическом лечении ВПС и тяжесть их течения на фоне иммунологической недостаточности требуют проведения целенаправленной иммунокорректирующей терапии на этапах хирургического лечения [15, 16]. Вместе с тем дифференцированный выбор иммунокорректирующих препаратов, их эффективность в различных ситуациях, возникающих после хирургического вмешательства у больных, оперированных по поводу ВПС, во многом остаются дискуссионными. β-каротин обладает свойствами иммуностимулятора, повышая иммунный потенциал организма, независимо от вида антигенов при первичном и вторичном экспериментальном иммунодефиците [17]. Веторон для детей — комплексный препарат, содержащий β-каротин, витамины С и Е; обладает иммуностимулирующей и антиоксидантной активностью, оказывает также противовоспалительное, адаптогенное действие, способствует нормализации липидного обмена и более быстрой регенерации поврежденных слизистых оболочек.

Целью данной работы стала оценка влияния поливитаминного препарата на показатели иммунного статуса у детей, перенесших тимэктомию или резекцию вилочковой железы во время операции по поводу ВПС.

# ВЕТОРОН®

## для детей

Укрепляет иммунитет

Источник бета-каротина, который:

- снижает риск острых респираторных инфекций<sup>1</sup>;
- эффективен в реабилитации часто болеющих детей<sup>2</sup>;
- применяется в терапии ветряной оспы<sup>3</sup>;
- может быть использован у детей с отягощенным аллергоанамнезом<sup>4</sup>.



[www.akvion.ru](http://www.akvion.ru)  
[www.beta-carotin.ru](http://www.beta-carotin.ru)

Изображение используется в иллюстративных целях. Представленное в изображении лицо является моделью. Не является лекарством. Реклама.

СРР № 77,99,23,3,У.424,1,07 от 23,01,2007 г., СРР № 77,99,23,3,У.11310,10,06 от 27,10,2006 г.

<sup>1</sup> Сорокина Н.В., Локшина Э.Э. Применение бета-каротина у часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – № 2.

<sup>2</sup> Захарова И.Н., Свиницкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике // Лечащий врач. – 2010. – № 8.

<sup>3</sup> Мартынова Г.П., Ботвилене Я.А., Евреимова С.В., Сайбель И.В. Эффективность препарата на основе бета-каротина в комплексной терапии ветряной оспы у детей // Инфекционные болезни. – 2010. – № 4.

<sup>4</sup> Ревякина В.А. Бета-каротин (Веторон) в детской аллергологической практике. Опыт применения // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2010. – № 3.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 43 ребенка — 24 девочки и 19 мальчиков в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст  $3,6 \pm 2,0$  года), оперированных по поводу ВПС в НИИ ССХ им. А.Н. Бакулева. В протоколах операций были указания на тимэктомию или резекцию вилочковой железы. Иммунный статус определяли через 1 год после операции. Затем участников исследования разделили на две подгруппы: в 1-ю ( $n = 23$ ) были включены дети, получавшие апробируемый поливитаминный препарат (ежедневно по 0,2 мл однократно в течение 3 недель с повторением курса приема через 6 мес), во 2-ю ( $n = 20$ ) пациенты, не получавшие каких-либо иммунотропных препаратов.

Через 1 год от начала терапии всем пациентам проводилось повторное исследование иммунного статуса. Оно включало определение показателей состояния клеточного и гуморального иммунитета. Оценку фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови проводили микроскопически с использованием в качестве фагоцитирующих клеток лейкоцитов крови, а в качестве объектов фагоцитоза — тест-культуры золотистого стафилококка (штамм 209Р, ГКИ им. Л.А. Тарасевича). Рассчитывали процент фагоцитирующих клеток (фагоцитарный показатель, ФП) и среднее число фагоцитированных бактерий на клетку (фагоцитарный индекс, ФИ). Функциональную активность нейтрофилов периферической крови изучали в тесте восстановления нитросинего тетразолия по методу В.В. Меньшикова (1987). Субпопуляционный состав лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) изучали в реакции иммунофлуоресценции с использованием моноклональ-

ных антител («Сорбент», Москва). В сыворотке крови определяли концентрацию иммуноглобулинов (Ig) A, M и G методом радиальной диффузии с использованием изотипоспецифических антител производства Нижегородского НИИ вакцин и сывороток. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали в реакции преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (Panreac Quimica SA).

Математическая обработка данных проведена с использованием методов вариационной статистики. При сравнении количественных признаков в сравниваемых группах использовали непараметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете Statistica (StatSoft, Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ иммунограммы у детей в возрасте от 3 до 6 лет после тимэктомии выявил в целом ряд однонаправленных изменений независимо от прошедшего после операции времени (табл.). Прежде всего необходимо отметить, что у детей через 1 год после операции по сравнению со здоровыми детьми выявлено уменьшение числа лейкоцитов, относительного содержания CD3+, CD4+ лимфоцитов, а также абсолютного числа CD3+, CD19+ клеток. Аналогичным было уменьшение фагоцитарного показателя. Напротив, у большинства обследуемых детей наблюдали повышение уровня ЦИК, содержания IgG. После курса приема Веторона для детей, через 2 года после операции, улучшились показатели клеточного и гуморального иммунитета:

**Таблица.** Иммунологические показатели у детей в возрасте 3–6 лет после тимэктомии

Иммунологические показатели	Группа сравнения ( $n = 20$ ), $M \pm m$	Основная группа ( $n = 23$ ), $M \pm m$
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	$8,46 \pm 0,26$	$6,80 \pm 0,40$
Лимфоциты (%)	$60,35 \pm 5,80$	$52,6 \pm 3,20$
Лимфоциты ( $10^9/л$ )	$5,16 \pm 4,90$	$4,80 \pm 0,30$
CD3+ (%)	$60,40 \pm 1,41$	$47,10 \pm 2,10$
CD3+ ( $10^9/л$ )	$2,83 \pm 0,18$	$2,40 \pm 0,10$
CD4+ (%)	$42,49 \pm 1,10$	$38,10 \pm 1,10$
CD8+ (%)	$20,00 \pm 0,77$	$19,50 \pm 0,98$
CD19+ (%)	$22,51 \pm 0,97$	$22,80 \pm 1,90$
CD19+ ( $10^9/л$ )	$1,12 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,10$
ФП (%)	$50,69 \pm 1,80$	$45,90 \pm 1,30$
ФИ (%)	$4,31 \pm 0,18$	$4,20 \pm 0,50$
IgA (г/л)	$0,72 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,18$
IgM (г/л)	$0,86 \pm 0,55$	$1,00 \pm 0,08$
IgG (г/л)	$8,12 \pm 0,30$	$9,30 \pm 0,20$
ЦИК (Е/р)	$34,44 \pm 2,41$	$51,20 \pm 5,10$

*Примечание.* ФП — фагоцитарный показатель; ФИ — фагоцитарный индекс; ЦИК — циркулирующий иммунный комплекс.

повысился по отношению к группе сравнения уровень абсолютного и относительного числа CD3+ лимфоцитов, относительного содержания CD4+, CD19+, фагоцитарного показателя, снизился уровень ЦИК. В группе детей, не принимавших иммуностимулирующие препараты, через 2 года после операции увеличилось число лейкоцитов по сравнению с пациентами основной группы, но снизился уровень CD19+, повысилось содержание ЦИК. Таким образом, несмотря на большой срок после оперативного вмешательства (2 года), показатели клеточного иммунитета ухудшились, что может свидетельствовать о возможном истощении функции тимуса и необходимости проведения иммунокорригирующей терапии таким детям. При сравнении показателей иммунограмм через 1 и 2 года после операции у детей, не получавших иммуностимулирующие препараты, выявлено повышение относительного содержания CD3+, уменьшение уровня IgG, отмечен более высокий уровень ЦИК. Механизмы фармакологического эффек-

та  $\beta$ -каротина в сочетании с витаминами С и Е могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью, выявленной *in vitro* в отношении лимфоцитов, и торможением функциональной активности тромбоцитов, а также оптимизацией перекисного окисления липидов [18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведения о функционировании вилочковой железы человека *in vivo* практически отсутствуют. Представленный материал следует рассматривать в качестве попытки приблизиться к оценке полноценности функционирования тимуса в живом организме. Прием Веторона для детей положительным образом повлиял на изменения иммунного статуса детей, перенесших тимэктомию. Это предполагает наличие иммуномодулирующего эффекта у препарата и позволяет применять его как неспецифическое средство, оказывающее влияние на иммунную систему у детей, в том числе с удаленным тимусом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дегтярева Е. А. Значение «нехирургических» факторов в улучшении результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 25 с.
2. Mayhall C. G., Labm V. A., Arslar N. Ventriculostomy-related infections A prospective epidemiological study // *New Engl.* — 1987; 67: 206–209.
3. Бокерия Л. А., Ревшвили А. Ш., Подзолков В. П., Артюхин Е. А. Интервенционное лечение тахикардий у пациентов после операций гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца // *Вестник аритмологии.* — 2010; 60: 29–36.
4. Черкасов Н. С. Клинико-иммунологические и биохимические проявления поражения миокарда при заболеваниях сердца у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 39 с.
5. Манев В., Григоров М., Пенкова К. и др. Исследование некоторых показателей клеточного иммунитета у детей с ревматическими пороками сердца // *Иммунология.* — 1991; 2: 52–54.
6. Лукьянова Т. Н., Вишневская С. М., Могилевский Э. Б. и др. Клеточный и гуморальный иммунитет у больных, оперированных по поводу тетрады Фалло // *Грудная хирургия.* — 1988; 5: 44–46.
7. Нестерова И. В. Принципы проведения иммунореабилитации у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями // *Вопросы охраны материнства и детства.* — 1992; 2: 93–100.
8. Минков И. П., Подгорная Т. Г. Прогнозирование врожденных пороков сердца и сосудов на основе их иммуногенетической характеристики // *Кардиология.* — 1990; 30 (7): 80–82.
9. Weerkamp F., de Haas E. F. E., Naber B. A. E. et al. Age-related changes in the cellular composition of the thymus in children // *J. Allergy Clin. Immunology.* — 2005; 115 (4): 834–840.
10. Смолягин А. И., Фроленко А. Л., Донецкова А. Д., Ярилин А. А. Функциональные последствия тимэктоми у детей: численность, субпопуляционный состав лимфоцитов и содержа-

- ние эксцизионных колец // *Иммунология.* — 2010; 31 (6): 289–294.
11. Tamer T., Arzu T., Caner A. et al. How does neonatal thymectomy effect on the immune system // *Acta Cardiol.* — 2004; 59 (5): 511–513.
12. Brearley S., Gentle T. A., Baynham M. I. et al. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man // *Clin. Exp. Immunol.* — 1987; 70: 322–327.
13. Wells W. J., Parkman R., Smogorzewska E., Barr M. Neonatal thymectomy: does it effect immune function? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998; 115: 1041–1046.
14. Prelog M., Keller M., Geiger R. et al. Thymectomy in early childhood: significant alterations of the CD4 (+) CD45RA (+) CD62L (+) T cell compartment in later life // *Clin. Immunol.* — 2009; 130: 123–132.
15. Винницкий Л. И., Миронова Е. В., Бунятян К. А., Инвиева Е. В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности как способ профилактики гнойно-септических осложнений после операций с искусственным кровообращением // *Анестезиология и реаниматология.* — 2000; 5: 46–49.
16. Гусейнов А. З. Иммунотерапия раневой инфекции // *Вестн. новых мед. технологий.* — 1995; 2 (3–4): 89–92.
17. Утешев Д. Б. Изучение влияния  $\beta$ -каротина на некоторые звенья иммунного воспаления в эксперименте. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1999. — 46 с.
18. Плаксин В. А. Влияние синтетического  $\beta$ -каротина на клинико-иммунологические параметры часто болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1998. — 23 с.
19. Даниличева И. В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии поллинозов водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимфеевки в сочетании с  $\beta$ -каротином и аскорбиновой кислотой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.

М.Б. Колесникова, Т.А. Червинских

Ижевская государственная медицинская академия

## Эффективность применения Кудесана у подростков с метаболическим синдромом

### Контактная информация:

Колесникова Маргарита Борисовна, профессор кафедры детских болезней ФПК и ПП Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: (3412) 43-49-89

Статья поступила: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Обменные нарушения при метаболическом синдроме (МС) отражаются на функционировании практически всех органов и систем, при этом наиболее серьезные заболевания развиваются в сердечно-сосудистой системе. Кардиоваскулярные изменения при МС проявляются в виде артериальной гипертензии, вегетативной и эндотелиальной дисфункции, что приводит к снижению адаптационных и резервных возможностей. Кoenзим Q<sub>10</sub> обладает кардиопротекторной, стресс-протекторной и противоишемической активностью. Клиническое исследование с участием 40 детей в возрасте 10–17 лет с конституционально-экзогенным ожирением, осложненным метаболическим синдромом, показало обоснованность применения коэнзима Q<sub>10</sub> у пациентов с МС. Применение коэнзима Q<sub>10</sub> в дозе 15 мг/сут в течение 30 дней приводит к улучшению психоэмоционального состояния, уменьшению жалоб на беспокойство, нарушение сна, снижению проявлений астенического синдрома, улучшению электрофизиологических показателей сердечной деятельности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, коэнзим Q<sub>10</sub>.

Кудесан широко и успешно используется в педиатрической практике на протяжении последних лет [1, 2]. Основным действующим веществом препарата является коэнзим Q<sub>10</sub> — естественное для организма витаминоподобное соединение, присутствующее во всех клетках организма и участвующее в жизнедеятельности всех органов и систем [3, 4]. Одна из важных задач, которую выполняет коэнзим Q<sub>10</sub>, — сопряжение реакций окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий. При его недостатке нарушается синтез АТФ и, соответственно, энергообеспеченность

клеток. Другая задача Q<sub>10</sub> — участие в антиоксидантной защите организма. При нарушении этого процесса происходит неконтролируемое усиление перекисного окисления липидов, что становится одним из важных звеньев патогенеза различных заболеваний, в том числе сахарного диабета и болезней сердечно-сосудистой системы [4]. Кoenзим Q<sub>10</sub> нейтрализует действие свободных радикалов и тем самым защищает клеточные структуры от повреждения, обеспечивая их целостность, а также способствует поддержанию равновесия биохимических процессов. В отличие от окисляемых анти-

M.B. Kolesnikova, T.A. Chervinskih

Izhevsk State Medical Academy

## Kudesan efficacy in adolescents with metabolic syndrome

Metabolic abnormalities in metabolic syndrome affect the functioning of practically all organs and systems, and most seriously — cardio-vascular system. Cardio-vascular abnormalities in metabolic syndrome manifest as arterial hypertension, Riley-Day syndrome and endothelial dysfunction that can lead to decrease of adaptive and reserve capabilities. Co-enzyme Q<sub>10</sub> possesses cardioprotective, stress-protective and anti-ischaeamic activity. Clinical study performed on 40 children aged 10 to 17 years with constitutive obesity, complicated metabolic syndrome, has proven validity of co-enzyme Q<sub>10</sub> treatment in patients with metabolic syndrome. The use of co-enzyme Q<sub>10</sub> 15 mg/day during 30 days has lead to improvement of psycho-emotional condition, decrease in anxiety complaints, sleep improvement, decrease in asthenic syndrome symptoms, improvement in electrophysiological heart indices.

**Key words:** metabolic syndrome, co-enzyme Q<sub>10</sub>.

оксидантов (витаминов А, Е, С, бета-каротина) активная форма коэнзима  $Q_{10}$  обладает уникальным свойством регенерироваться ферментной системой, поэтому молекулы  $Q_{10}$  используются организмом многократно [3, 5]. Благодаря указанным свойствам основного компонента — коэнзима  $Q_{10}$ , препарат обладает кардиопротекторной, стресс-протекторной и противоишемической активностью [5, 6].

Как известно, обменные нарушения при метаболическом синдроме (МС) отражаются на функционировании практически всех органов и систем, при этом наиболее серьезные заболевания развиваются в сердечно-сосудистой системе. Кардиоваскулярные изменения при МС проявляются в виде артериальной гипертензии, вегетативной и эндотелиальной дисфункции, что приводит к снижению адаптационных и резервных возможностей организма [7–10]. В патогенезе этих изменений важная роль отводится активации симпатической нервной системы, которая способствует развитию периферической инсулинорезистентности. В свою очередь, гиперинсулинемия стимулирует симпатическую нервную систему и повышает продукцию катехоламинов, в связи с чем возникает необходимость восполнения возрастающих метаболических потребностей организма [11].

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости коэнзима  $Q_{10}$  при метаболическом синдроме у детей и подростков.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводилось на базе Республиканского диагностического центра. Амбулаторно обследованы 40 детей в возрасте от 10 до 17 лет с конституционально-экзогенным ожирением, осложненным метаболическим синдромом. Диагноз был поставлен в соответствии с критериями, предложенными Международной диабетической федерацией (IDF, 2007).

Обследование детей проходило по единому протоколу, включающему сбор жалоб, анамнез, физикальный осмотр, лабораторные исследования (уровень глюкозы натощак, липидограмма: холестерин, триглицериды, липопротеины низкой/высокой плотности), инструментальные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, по показаниям — холтеровское мониторирование). Проводилась оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС): исходный вегетативный тонус, вегетативная реактивность, вегетативное обеспечение деятельности (табл. 1). Условно все дети были разделены на 2 группы: в группе сравнения ( $n = 20$ ) пациентам проводилось базисное лечение (диетотерапия, ЛФК); в основной группе ( $n = 20$ ) — базисное лечение и Кудесан по 10 капель (0,5 мл), растворенных в воде, 1 раз в день во время еды. Курс лечения составил 30 дней. Результаты клинико-лабораторного исследования представлены в табл. 1.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациенты обеих групп в основном предъявляли жалобы вегетативного характера: повышенная утомляемость, общая слабость, головная боль и головокружения, кардиалгия, сердцебиения, снижение работоспособности, эмоциональная неустойчивость, нарушение сна, потливость, низкая переносимость физических нагрузок и т.д. После проведенного курса лечения у подростков обеих групп отмечалась положительная динамика в состоянии, которая характеризовалась улучшением самочувствия, уменьшением числа жалоб на утомляемость, слабость, кардиалгию, головную боль, перебои в работе сердца. Лучший результат достигнут в группе пациентов, получавших помимо базисного лечения коэнзим  $Q_{10}$  (рис. 1, 2).

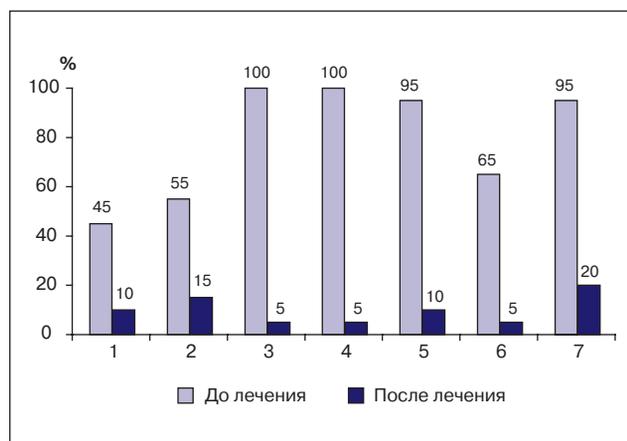
Проводилась также оценка объективных и субъективных показателей функционального состояния ВНС (исходный

Таблица 1. Демографическая характеристика показателей обследуемых групп

Параметр	Основная группа	Группа сравнения
Число мальчиков, абс. (%)	12 (60)	11 (55)
Число девочек, абс. (%)	8 (40)	9 (45)
Средний возраст, годы	13,14 ± 0,19	13,19 ± 0,33
Абдоминальное ожирение, абс. (%)	20 (100)	20 (100)
Индекс массы тела, кг/м	29,67 ± 0,32	28,95 ± 0,43
Артериальная гипертензия, абс. (%)	15 (75)	16 (80)
Нарушение ритма сердца, абс. (%)	15 (75)	14 (70)
Жировой гепатоз, абс. (%)	7 (35)	8 (40)
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,76 ± 0,04	5,74 ± 0,07
ОХ, ммоль/л	5,23 ± 0,08	5,19 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л	2,03 ± 0,08	2,04 ± 0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,14 ± 0,05	1,12 ± 0,07
ЛПНП, ммоль/л	2,92 ± 0,03	2,84 ± 0,02

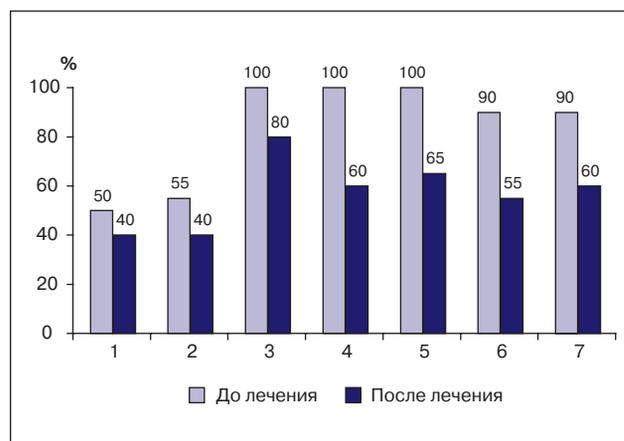
Примечание. ЛПВП, ЛПНП — липопротеины высокой/низкой плотности; ОХ — общий холестерин.

**Рис. 1.** Динамика жалоб обследованных основной группы на фоне приема Q<sub>10</sub>



Примечание. Здесь и на рис. 2: 1 — сердцебиение; 2 — кардиалгия; 3 — ортостатическая реакция; 4 — общая слабость; 5 — утомляемость; 6 — снижение работоспособности; 7 — эмоциональная неустойчивость.

**Рис. 2.** Динамика жалоб обследованных группы сравнения на фоне базисной терапии



вегетативный тонус, вегетативная реактивность, вегетативное обеспечение деятельности) по клиническим данным, данным ЭКГ и кардиоинтервалографии. Исходную симпатикотонию регистрировали у большинства подростков. Эйтонический вегетативный тонус и ваготония зафиксированы поровну у пациентов обеих групп (табл. 2). Изучение реактивности ВНС показало, что напряжение адаптационных процессов в виде преобладания симпатического реагирования обнаруживалось чаще — у 85% больных (табл. 3). При оценке вегетативно-го обеспечения деятельности наиболее часто выявлялся

гиперсимпатикотонический вариант — у 72% подростков, реже — гипердиастолический и астеносимпатический (смешанный) варианты (табл. 4).

После проведенного лечения равновесие тонуса обоих отделов ВНС (эйтония) зафиксировано у большинства подростков, получавших коэнзим Q<sub>10</sub>; также оптимизировался уровень поддержания функционирования ВНС (см. табл. 2, 3).

Проводился динамический контроль и за биохимическими изменениями до и после курса терапии коэнзимом Q<sub>10</sub>. Показатели жирового (холестерин, триглицериды)

**Таблица 2.** Состояние исходного вегетативного тонуса у подростков с метаболическим синдромом

Тонус ВНС	Число наблюдений, абс. (%)			
	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Симпатикотония	18 (90)	11 (55)	18 (90)	14 (70)
Эйтония	1 (5)	8 (40)	1 (5)	4 (20)
Ваготония	1 (5)	1 (5)	1 (5)	2 (10)

Примечание. ВНС — вегетативная нервная система.

**Таблица 3.** Реактивность вегетативной нервной системы у подростков с метаболическим синдромом

Реактивность ВНС	Число наблюдений, абс. (%)			
	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперсимпатикотоническая	12 (60)	6 (30)	11 (55)	13 (65)
Нормальная	7 (35)	14 (70)	7 (35)	6 (30)
Асимпатикотоническая	1 (5)	—	2 (10)	1 (5)

Примечание. ВНС — вегетативная нервная система.

Таблица 4. Варианты вегетативного обеспечения деятельности

Вариант вегетативного обеспечения деятельности	Число наблюдений, абс. (%)			
	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперсимпатикотонический	13 (65)	8 (40)	13 (65)	10 (50)
Гипердиастилический	4 (20)	3 (15)	3 (15)	4 (20)
Смешанный	3 (15)	1 (5)	3 (15)	3 (15)
Нормальный	–	8 (40)	1 (5)	3 (15)

и углеводного обмена (глюкоза натошак) имели положительную динамику, но без достоверных различий во всех группах.

В ходе обследования подростков выявлены изменения в сердечно-сосудистой системе, имеющие вторичный характер и обусловленные нарушением углеводного и жирового обмена, нейровегетативной дисрегуляцией. После проведенного курса лечения положительный эффект коэнзима Q<sub>10</sub> проявился при оценке показателей сердечной деятельности по данным ЭКГ у пациентов с МС (рис. 3). Изначально нарушение сердечного ритма было зафиксировано у 15 (75%) детей основной группы и у 14 (70%) — группы сравнения и проявлялось

в виде синусовой тахикардии и синусовой аритмии. Изменение возбудимости в виде суправентрикулярной экстрасистолии обнаружено у 1 (5%) ребенка группы исследования, нарушения процессов реполяризации разной степени выраженности — у 16 (80%) больных основной и у 17 (85%) — группы сравнения. После энерготропной терапии на контрольной ЭКГ (рис. 4) отмечено исчезновение аритмии и суправентрикулярной экстрасистолии функционального генеза, снижение частоты сердечных сокращений, а также выраженная нормализация процессов реполяризации в миокарде у детей основной группы (65%) по сравнению с группой сравнения (10%).



- **Источник коэнзима Q<sub>10</sub>, который:**
  - ✓ Улучшает энергетический обмен во всех клетках организма.
  - ✓ Является сильным естественным антиоксидантом\*.
  - ✓ Безопасен при длительном применении.
- **Не содержит искусственных красителей.**

**Кудесан эффективен в комплексной терапии метаболического синдрома:**

- ✓ позволяет уменьшить проявления обменных нарушений при метаболическом синдроме;
- ✓ улучшает функциональное состояние вегетативной нервной системы;
- ✓ нормализует электрофизиологические показатели сердечной деятельности;
- ✓ улучшает общее самочувствие пациентов.



\*Захарова И.Н. и др. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8. – № 3.

Рис. 3. Динамика ЭКГ на фоне лечения в основной группе



Примечание. Здесь и на рис. 4: 1 — синусовая тахикардия; 2 — синусовая аритмия; 3 — суправентрикулярная экстрасистолия; 4 — нарушение реполяризации.

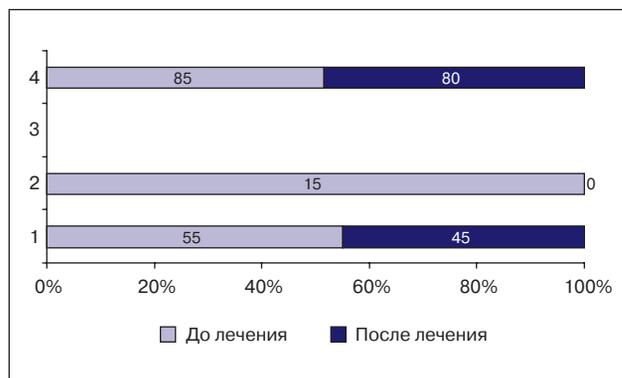
Важно отметить, что в ходе исследования ни у одного из пациентов основной группы не отмечалось ухудшения самочувствия или возникновения осложнений во время приема коэнзима  $Q_{10}$ .

Таким образом, применение метаболических препаратов, в частности коэнзима  $Q_{10}$ , в комплексной терапии у пациентов с МС эффективно и целесообразно, поскольку приводит к уменьшению проявлений обменных нарушений и улучшению состояния не только нервной и сердечно-сосудистой системы, но и общего самочувствия пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение коэнзима  $Q_{10}$  у пациентов с МС эффективно и обоснованно, так как способствует улучшению психоэмоционального состояния, уменьшению жалоб на раздражи-

Рис. 4. Динамика ЭКГ на фоне лечения в группе сравнения



тельность, беспокойство, нарушение сна. Курсовая терапия препаратом приводит к уменьшению выраженности проявлений астенического синдрома: улучшается переносимость физических нагрузок, снижается число жалоб на слабость и утомляемость. На фоне проводимой терапии коэнзимом  $Q_{10}$  у большинства детей исчезли жалобы на головную боль, головокружения, боли в сердце.

Препарат оказывает положительное влияние на электрофизиологические показатели сердечной деятельности. Применение коэнзима  $Q_{10}$  безопасно: ни у одного из пациентов не отмечено ухудшения самочувствия или возникновения осложнений.

Считаем, что рекомендуемая доза Кудесана (15 мг/сут) должна быть увеличена до 20–30 мг/сут, а продолжительность курса терапии должна составлять не менее 2 мес с учетом повышенной массы тела больных с МС.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008; 6: 21–29.
2. Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима  $Q_{10}$  в кардиологической практике // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 6: 51–58.
3. Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюкова Е.А. и др. Клиническая эффективность коэнзима  $Q_{10}$  в терапии метаболической кардиомиопатии у пациентов с пролапсом митрального клапана на фоне дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. — 2010; 1: 83–88.
4. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыпленкова В.Г. и др. Влияние гидрофильной формы убихинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе // Кардиология. — 2004; 44 (1): 43–47.
5. Динов Б.А. Применение коэнзима  $Q_{10}$  (Кудесан) в комплексной терапии при нарушениях ритма сердца и проводимости у детей // Врач. — 2010; 8.
6. Аронов Д.М. Что важно знать лечащему врачу об убихиноне (коэнзиме  $Q_{10}$ ) // Кардиология. — 2006; 14 (4): 223–229.
7. Вегетативная дисфункция у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.
8. Вейн А.Н. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 1998. — 749 с.
9. Кушнир С.М. К вопросу о нейроциркуляторной дистонии у детей и подростков // Педиатрия. — 2003; 2: 106–108.
10. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей в 2 т. — М.: Медицина. — 1987; 1: 303–337.
11. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. — 2001; 9 (24): 1140–1146.

О.В. Иозефович, Т.В. Черняева, И.В. Фридман

НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

## Оценка эффективности рибосомальной иммунокоррекции

### Контактная информация:

Иозефович Ольга Витальевна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59, e-mail: olia004@yandex.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Патология органов дыхания и острые респираторные инфекции составляют значительную часть в структуре общей заболеваемости у детей, особенно среди группы часто и длительно болеющих. В статье рассмотрены функциональные особенности иммунной системы, необходимость разработки эффективных мер профилактики, а в случае затяжного течения и лечения рецидивирующих респираторных заболеваний — вакцинация таких детей на фоне иммунокоррекции рибосомальной вакциной.*

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, иммунокоррекция, рибосомальная вакцина.

Патология органов дыхания и острые респираторные инфекции составляют значительную часть в структуре общей заболеваемости у детей. Особенно часто эти формы патологии встречаются в группе часто и длительно болеющих детей. Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости и, несмотря на достигнутые успехи в их изучении, частота их развития не имеет тенденции к снижению.

По данным городского Организационно-методического центра оценки и прогнозирования здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга, в структуре впервые зарегистрированных заболеваний у детей в возрасте 0–14 лет основной удельный вес в период 2003–2009 гг. составляли болезни органов дыхания: 68,7% — в 2003 г. и 63,8% — в 2009 г.; у детей в возрасте от 0 до 12 мес, соответственно, — 45,4 и 44,7%. Несмотря на отсутствие изменений в общей структуре

заболеваемости, абсолютное число случаев болезней органов дыхания выросло с 2003 по 2009 гг. на 24,5% у детей в возрасте от 0 до 14 лет и существенно выше у детей в возрасте до 1 года — на 32,2%. У детей первого года жизни за этот же период времени отмечалось увеличение числа случаев ОРВИ, гриппа и пневмоний на 33,4% [1]. Даже при столь значительном распространении болезней органов дыхания в педиатрической популяции в каждой возрастной когорте имеются дети, отличающиеся от сверстников более высоким уровнем респираторной заболеваемости. Таких детей принято называть часто болеющими (ЧБД).

Исследования, проведенные российскими и зарубежными учеными показали, что у часто болеющих детей отсутствуют признаки значительных дефектов в системе иммунитета [1, 2]. Тем не менее, описан ряд особенностей реагирования иммунной системы в ответ на воздействие вирусной и бактериальной инфек-

O.V. Iozefovich, T.V. Tchernyaeva, I.V. Fridman

Scientific-Research Institute of Pediatric Infections, Sankt-Petersburg

## Ribosomal immunocorrection efficacy assessment

*Respiratory pathology and acute respiratory infections make the major part of all pediatric diseases. This pathology is a matter of special importance especially in the group of frequently-sick children. This article contains information upon functional peculiarities of immune system, necessity of effective preventive measures development, or if protracted clinical course and treatment occur, recurrent respiratory diseases, as well as immunization of such children against the background of immunocorrection with ribosomal vaccine.*

**Key words:** acute respiratory infections, immunocorrection, ribosomal vaccine.

ции. В первую очередь, они характеризуются нарушениями межклеточного взаимодействия иммуноцитов и спонтанной гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) 2, 4, 6; дисиммуноглобулинемией и снижением числа активированных цитотоксических клеток (CD8DR+). На этом фоне может отмечаться повышенная экспрессия рецепторов семейства фактора некроза опухолей (ФНО)  $\alpha$ , инициирующих апоптоз, а также интерфероновых рецепторов и сниженной индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов. Установлено также, что у детей с частыми респираторными заболеваниями выявляются признаки нарушения фагоцитоза: уменьшается число нейтрофилов и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD11b). В то же время повышена спонтанная продукция и сывороточная концентрация ИЛ 8, стимулирующего хемотаксис нейтрофилов, что, вероятно, является компенсаторной реакцией [2].

Учитывая, что описанные выше изменения в большинстве случаев выявляются при отсутствии клинических признаков заболевания, можно предположить возможность «перегрузки» системы иммунитета в условиях ее длительной антигенной стимуляции. Это, в свою очередь, отчасти объясняет повышенную чувствительность детей данной категории к повторным респираторным вирусным инфекциям, их затяжному течению и склонности к развитию бактериальных осложнений.

Поскольку причиной большинства ОРВИ является вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, а эффективная элиминация микробного агента возможна, как правило, при оптимальном взаимодействии механизмов клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, далеко не всегда удается справиться с заболеванием только назначением местных или системных антибактериальных препаратов. Более того, длительное или необоснованное применение антибиотиков снижает иммуногенную реактивность организма и эффективность лечебных мероприятий [3].

Разработка эффективных мер профилактики и лечения рецидивирующих респираторных болезней — важная задача, решение которой с учетом полиэтиологичности ОРВИ и высокой восприимчивости к инфекции у детей требует комплексного подхода и включения в схему терапии препаратов, влияющих на патогенетические звенья заболевания. В связи с этим в последнее время возрастает интерес врачей к препаратам, корректирующим функции иммунной системы [3]. Одним из таких препаратов является рибосомальная вакцина Рибомунил — иммуномодулятор бактериального происхождения, стимулирующий выработку специфических антител к наиболее распространенным возбудителям инфекций верхних дыхательных путей. Препарат также обладает неспецифическим иммуностимулирующим эффектом, в том числе активирует фагоцитоз [4–6]. В состав препарата входят рибосомы (*Klebsiella pneumoniae* — 35%, *Streptococcus pneumoniae* — 30%, *Streptococcus pyogenes* — 30%, *Haemophilus influenzae* — 5%) и селективные мембранные фракции (протеогликаны мембранной части *K. pneumoniae*).

В клинических исследованиях доказано значительное повышение в сыворотке крови пациентов концентрации антител к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* уже к 24-м сут от начала терапии препаратом [7, 8]. В эти же сроки отмечены признаки формирования у детей местного иммунитета, в том числе нарастание числа плазматических клеток в тонзиллярной ткани, и повышение в сыворотке крови уровня специфических антител к пневмококку, гемофильной палочке, клебсиелле, пиогенному стрептококку [7, 8].

Высокую стимуляционную эффективность вакцины можно объяснить несколькими механизмами. Известно, что рибосомы содержат эпитопы, общие с иммуногенными цитоплазматическими детерминантами клеточной поверхности микроорганизмов [9, 10]. В состав препарата включены также мембранные протеогликаны клебсиеллы пневмококка, которые вызывают активацию макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов [8–10]. Поэтому рибосомальная вакцина обладает двойным эффектом: специфической стимуляцией факторов иммунитета к распространенным у человека микроорганизмам и неспецифической активацией механизмов системы иммунобиологического надзора, не вызывая при этом побочных эффектов в виде гиперергических реакций со стороны иммунной системы.

Основным показанием для назначения Рибомунилы являются частые, рецидивирующие, а также трудно поддающиеся лечению инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта [9]. По результатам трехлетнего открытого рандомизированного исследования [11] показано, что назначение вакцины уже на первом году позволяет добиться существенного снижения заболеваемости ОРВИ (на 45,3%), при этом сама болезнь характеризуется более легким течением. Частота использования антибактериальных препаратов для лечения ОРВИ уменьшилась при этом на 42,7%. На втором году наблюдения фиксировалась тенденция к снижению уровня заболеваемости детей респираторными инфекциями, хотя темпы снижения были более медленными. В целом эффективность оздоровления ЧБД на фоне применения рибосомальной вакцины оказалась более высокой в сравнении с группой контроля.

Метаанализ результатов 28 исследований показал, что использование вакцины обуславливает снижение на  $1,43 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$ ) эпизодов респираторной инфекции по сравнению с плацебо [12]. При сравнении эффективности 3- и 6-месячных курсов лечения, авторы отмечают, что прием препарата в течение 3 мес уменьшал частоту респираторных инфекций на  $1,23 \pm 0,45$  ( $p < 0,001$ ), тогда как при 6-месячной терапии снижение составило  $1,51 \pm 0,31$  ( $p = 0,006$ ). В 6 плацебоконтролируемых исследованиях ( $n = 406$ ) применение препарата в течение 3 мес значительно уменьшило среднее число рецидивов острых инфекций ЛОР-органов (на 26–68%) и продолжительность самой болезни (на 28–66%). В этих же группах показано снижение потребности в назначении антибактериальной терапии на 20–60%, а также продолжительности курсов антибактериальной терапии на 9–43% [12].

# РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

  
Pierre Fabre

119435, Москва, Саввинская наб., д. 11  
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34  
[www.pierre-fabre-russia.ru](http://www.pierre-fabre-russia.ru)

В исследовании Bellanti с соавт. показано, что при рецидивирующем остром среднем отите использование рибосомальной вакцины по сравнению с плацебо приводило к значительному уменьшению числа курсов антибактериальной терапии — на 52%, сокращению продолжительности курсов антибактериальной терапии при 3-месячном исследовании — на 28% и на 26 и 27%, соответственно, при 6-месячном [13].

Эти же авторы приводят данные о снижении процента хирургических вмешательств (аденотомии) до 1,3% у пациентов, получавших рибосомальную вакцину, в сравнении с 6,8% в группе, получавшей плацебо.

Учитывая негативное влияние ОРВИ на частоту обострений бронхиальной астмы, Menardo с соавт. провели наблюдение за 2021 ребенком, страдающим бронхиальной астмой, в ходе которого было установлено, что применение в комплексном лечении 6-месячного курса рибосомальной вакцины более чем на 50% сокращало заболеваемость респираторными инфекциями и частоту развития астматических приступов [14].

Заслуживают внимания и данные отечественных исследователей, показавших, что применение вакцины на

фоне иммунизации против гриппа позволило снизить уровень заболеваемости и частоту обострений хронических соматических заболеваний в поствакцинальном и последующих периодах в 2,5 раза по сравнению с группой контроля, получившей только вакцину против гриппа [15].

По результатам наших собственных наблюдений, применение рибосомальной вакцины на фоне иммунизации ЧБД против кори достоверно снижало число ОРВИ в поствакцинальном периоде, не уменьшая при этом эффективности вакцинации против кори, что подтверждает исследование титров противокоревых антител [16]. Выявленный эффект препарата можно связывать с его иммуностимулирующим действием на Th1 и Th2 тип иммунного ответа.

Таким образом, применение рибосомальной вакцины Рибомунил показано у длительно болеющих детей для профилактики рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и бронхолегочных заболеваний, а также на фоне вакцинации этих групп детей для предупреждения наслоения интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Харит С. М., Иоозфович О. В., Кокарева Т. Г., Акинчева Н. П. Болезни органов дыхания, уха и носовидного отростка в Санкт-Петербурге (анализ за 2003–2009 гг.) // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (5).
2. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Фисенко Ю. Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005; 4 (2): 92–96.
3. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Лечащий врач. — 2009; 1: 10–15.
4. Bene M. C., Zanin C., Perrin P. et al. Specific antibody-producing cells in humans after oral immunization with a ribosomal vaccine Ribomunyl // Adv. Exp. Med. Biol. — 1995; 371: 1563–1566.
5. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммунокорректирующих препаратов // Лечащий врач. — 2010; 4.
6. Faure G., Bene M. C. Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections // Clin. Immunother. — 1995; 4: 138.
7. Robertson V. P. Meta-analysis of Clinical Trials of Ribomunyl // Pediatric. Research. — 1999; 45 (5): 749.
8. Bellanti J. A., 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.
9. Bene M. C., Kahl L., Perruchet A. M. et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study // Scand. J. Immunol. — 1993; 38: 496.
10. Ribomunyl Monograph. — Adis Internat. Limited, 1996.
11. Заплатников А. П., Суздальников А. В., Коровина Н. А. Эффективность Рибомунила у часто болеющих детей: результаты трехлетнего клинико-эпидемиологического мониторинга // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (6): 23–27.
12. Boyle P., Bellanti J. A., Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (ribomunyl) in prevention of respiratory infections // BioDrugs. — 2000; 14 (6): 389–408.
13. 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.
14. Menardo J. L., Perruchet A. M. Epidemiologic and therapeutic survey prevention of respiratory infections among children with respiratory allergy // Eur. Academ. Allergol. Clin. Immunol. — Glasgow, 1990.
15. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В., Новикова И. Н. Использование Рибомунила в комбинированной профилактике гриппа и ОРЗ у детей // Педиатрия. — 2000; 6: 50–52.
16. Харит С. М., Черняева Т. В., Воронина О. Л. Способ профилактики поствакцинальных осложнений. Патент на изобретение № 2316343, опубликованный 10.02.2008 / Бюллетень № 4. — 5 с.

Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, В.А. Скворцова<sup>1</sup>, Г.В. Яцык<sup>1</sup>, И.А. Беляева<sup>1</sup>, О.Л. Лукоянова<sup>1</sup>, Н.Н. Семенова<sup>1</sup>, Э.О. Терзян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Оптимизация питания кормящих матерей специализированными молочными продуктами

### Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 09.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Статья посвящена проблеме рационального питания кормящих матерей. Приведен примерный суточный рацион питания и рекомендуемые нормы потребления основных пищевых веществ и энергии в период лактации. Указана необходимость обогащения рациона женщины в период лактации незаменимыми функциональными факторами питания и возможность с этой целью использовать обогащенные продукты для беременных и кормящих матерей. Рассмотрены данные о составе отечественного специализированного продукта «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей», его функциональных свойствах, а также результаты собственных клинических наблюдений за матерями, получавшими указанную смесь.

**Ключевые слова:** питание кормящих матерей, лактация, дети.

Питание оказывает непосредственное влияние на состояние здоровья человека. В детском возрасте оно обеспечивает нормальное формирование органов и систем, гармоничное физическое и нервно-психическое развитие, устойчивость к инфекционным агентам и воздействию агрессивных факторов окружающей среды, закладывает фундамент здоровья на всю последующую жизнь.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что недостаточное поступление нутриентов к плоду и ребенку в первые месяцы жизни оказывает негативное влияние на обменные процессы и морфологическую структуру органов и, соответственно, их функционирование. Возникшие нарушения стабильны, в связи с чем в дальнейшем повышается риск развития аллергических заболеваний, метаболического синдрома, ожирения, остеопороза и др. [1].

При естественном вскармливании молоко матери служит основным источником макро- и микронутриентов.

Необходимым условием для полноценной лактации являются рационально организованное питание кормящей матери, которое не только оказывает положительное влияние на состав молока, но и способствует поддержанию оптимального состояния здоровья женщины. В период лактации женщина, как правило, не нуждается в какой-либо специальной диете. Здоровое разнообразное питание — лучшее средство для поддержания хорошего самочувствия, сохранения здоровья, сна и лактации. Основное требование к питанию — включение разнообразных продуктов и блюд с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ и других биологически активных соединений [2].

В рационе кормящей матери должны присутствовать молоко и молочные продукты: творог, сыр, кисломолочные напитки (кефир, простокваша, ряженка, йогурт и др.). Цельное коровье молоко целесообразно добавлять в каши. В питание включают мясо (говядину, нежир-

T.E. Borovik<sup>1, 2</sup>, V.A. Skvortsova<sup>1</sup>, G.V. Yatsik<sup>1</sup>, I.A. Belyaeva<sup>1</sup>, O.L. Lukoyanova<sup>1</sup>, N.N. Semyonova<sup>1</sup>, E.O. Terzyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Optimization of nursing mother's nutrition using special milk formulas

The article is dedicated to the problem of rational nourishment of nursing mothers. It contains approximate daily set of nutrients and recommended norms of main nutrients and energy intake during lactation. This article also underlines the necessity of enriching women's diet during lactation with essential functional nutritional factors and thus the possibility of use of enriched products for pregnant and nursing women. Also there's information about contents of Russian specialized formula «Annamaria — Prima for nursing mothers», its functional properties, as well as our own clinical observations of mothers, who were receiving this formula.

**Key words:** nursing mother's nourishment, lactation, children.

**Таблица 1.** Рекомендуемый среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин (г, бруто)\*

Продукты	Количество
Хлеб пшеничный	150
Хлеб ржаной	100
Мука пшеничная	20
Крупы, макаронные изделия	70
Картофель	200
Овощи	500
Фрукты	300
Соки	150
Фрукты сухие	20
Сахар	60
Кондитерские изделия	20
Мясо, птица	170
Рыба	70
Молоко, кефир и другие кисломолочные продукты 2,5% жирности	600
Творог 9% жирности	50
Сметана 10% жирности	15
Масло сливочное	25
Масло растительное	15
Яйцо, шт.	1/2
Сыр	15
Чай	1
Кофе	3
Соль	8
Химический состав рационов	
Белки, г	104
в том числе животные, г	60
Жиры, г	93
в том числе растительные, г	25
Углеводы, г	370
Энергетическая ценность, ккал	2735

Примечание. \* — разработаны ГУ НИИ питания РАМН, утв. Департаментом медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 16.05.2006 № 15-3/691-04 [4].

**Таблица 2.** Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для кормящих матерей в сравнении с женщинами детородного возраста\*

Энергия и пищевые вещества	Базовая потребность женщины в возрасте 18–29 лет	Дополнительно в первые 6 мес лактации	Дополнительно после 6 мес лактации
Энергия, ккал	2200	500	450
Белки, в том числе животного происхождения	66 36	40 26	30 20
Жиры, г	73	15	15
Углеводы, г	318	40	40

Примечание. \* — Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения Российской Федерации, утв. 18 декабря 2008 г. МР 2.3.1.2432-08 [5].

ные сорта свинины и баранины, курицу, индейку, кролика), рыбу, хлеб, крупы, макаронные изделия, сливочное и растительные масла, овощи, фрукты, соки. Кормящей женщине не следует злоупотреблять сладостями, кондитерскими и макаронными изделиями, цитрусовыми и другими высокоаллергенными фруктами, а также кофе и какао. Необходимо исключить продукты, содержащие консерванты, красители и искусственные ароматизаторы [1, 3]. Поступление необходимого количества пищевых веществ и энергии для кормящих матерей в основном обеспечивается соответствующим набором продуктов (табл. 1). Установлено, что для поддержания активной лактации, оптимального состава грудного молока и здоровья кормящей матери ее суточный рацион должен *дополнительно* включать витамины и минеральные вещества, а также до 40 г белка и углеводов, до 15 г жира, что привносит в рацион около 500 ккал. По мере роста ребенка, когда состав его питания расширяется за счет введения прикорма, а доля получаемого грудного молока пропорционально снижается, потребность матери в дополнительных количествах энергии и белка уменьшается (табл. 2). В настоящее время доказано, что рационы, составленные только из натуральных (традиционных) продуктов питания, в полной мере не могут обеспечить потребность человека в важных активных компонентах пищи [6–8]. Анализ фактического потребления пищи беременными женщинами и кормящими матерями и оценка химического состава рационов показывает, что их питание дефицитно по содержанию ряда важных незаменимых пищевых факторов, таких как витамины, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства  $\omega$ -3 и др. [9, 10]. Именно поэтому беременные и кормящие женщины нуждаются в продуктах со специально заданным химическим составом, обогащенных указанными функциональными компонентами, которые должны регулярно поступать с пищей в полном наборе и количествах, соответствующих физиологическим потребностям. Положительный эффект таких продуктов максимально проявляется только на фоне рационального сбалансированного питания и подтверждается научными исследованиями [1, 2]. Известно, что женское молоко отличается широким разнообразием органических соединений, необходимых для роста, формирования и жизнедеятельности организма ребенка грудного возраста. Состав грудного молока в определенной степени зависит от особенностей питания кормящей женщины: аминокислотный состав материнского молока отражает качество белков потребляемой пищи, а содержание незаменимых ПНЖК в грудном молоке находится в прямой зависимости от их количества в рационе [1, 11, 12].

Полноценное питание кормящей матери, содержащее обогащенные продукты или витаминно-минеральные комплексы, обеспечивает адекватный микроэлементный статус грудного молока, что удовлетворяет потребность здоровых детей первых месяцев жизни. Установлено, что обеспеченность грудного младенца в водорастворимых витаминах полностью зависит от питания кормящей матери [13].

Для улучшения состава рациона питания кормящих женщин, достаточной выработки грудного молока и оптимизации его качества в настоящее время широко используются специализированные продукты, обогащенные функциональными компонентами питания — молочные смеси, витаминизированные соки и напитки, сухие завтраки [3, 9, 14, 15].

Специализированные продукты для кормящих женщин, основу которых составляет коровье молоко, реже козье или соевое, являются важным источником разнообразных пищевых веществ, в первую очередь легкоусвояемого белка. Кроме того, в их состав вводят функциональные компоненты — незаменимые пищевые факторы: витамины, минеральные вещества, полиеновые кислоты, особенно ПНЖК класса ω-3, а также неперевариваемые поли- и олигосахариды с пребиотическим действием.

Умеренный уровень введения витаминов и минеральных веществ (30–40% суточной потребности) в рацион матери позволяет использовать такие продукты на протяжении всего периода беременности и лактации. Особо нуждаются в их назначении женщины с осложненным течением или при многоплодной беременности, наличии хронических заболеваний, а также при недостаточном и нерациональном питании.

На российском потребительском рынке широко представлены специализированные продукты для беременных женщин и кормящих матерей: «Фемилак», «Мадонна», «MD мил Мама», «Дамил МАМАм», «Агу МАМА», «Беллакт МАМА» и др. В состав отдельных продуктов («Лактамил», «Млечный» путь) введены лактогонные травы.

Использование указанных продуктов обогащает рацион кормящей женщины эссенциальными нутриентами, способствует восстановлению ее организма после родов, оптимизирует состав грудного молока.

В настоящей работе представлены результаты изучения переносимости и клинической эффективности отечественного продукта «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей» (РОАО «Москва Златоглавая», Россия). Исследования проводились в Научном центре здоровья детей РАМН в 2011 г. Продукт создан на основе частично обезжиренного молока с добавлением концентрата белков молочной сыворотки, декстринмальтозы, фруктоолигосахаридов, растительных масел (пальмового, подсолнечного, кокосового и рапсового), рыбьего жира (источника докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот), минеральных веществ, витаминов и витаминоподобных нутриентов (холина, инозита), а также таурина. В состав смеси введен ароматизатор, придающий ей легкий вкус персика.

В 1 л априорируемой смеси содержится 60 г белка, что позволяет считать ее высокобелковым продуктом. Белковый компонент смеси представлен легкоусвояемыми протеинами молочной сыворотки, имеющими оптимальное содержание аминокислот. В связи с тем, что основой продукта является частично обезжиренное коровье молоко, а содержание жира в 2,7–3 раза меньше, чем в коровьем молоке, то его можно рассматривать как низкожировой продукт. Сниженное количество жира особенно важно для кормящих матерей, имеющих большую прибавку массы во время беременности.



## АННАМАРИЯ<sup>®</sup> ПРИМА

### Серия продуктов питания для беременных женщин и кормящих матерей

- способствует коррекции рационов беременных женщин и кормящих матерей по белку, витаминно-минеральному комплексу.
- повышает биологическую ценность женского молока и продлевает период грудного вскармливания.
- не провоцирует избыточную прибавку веса, благодаря низкому содержанию жира.

#### Содержит:

- длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, необходимые для нормального развития головного мозга и сетчатки глаза плода, иммунитета;
- оптимальное соотношение кальция и фосфора, обеспечивающее максимальное всасывание кальция и нормальное развитие костной ткани плода, профилактику кариеса и остеопороза женщин;
- железо, необходимое для профилактики анемии у женщин и новорожденных детей;
- фолиевую кислоту, витамины С, В6 и В12, оптимальное соотношение которых снижает риск возникновения врожденных патологий;
- таурин, способствующий полноценному развитию центральной нервной системы, повышению остроты зрения ребенка, усвоению жиров;
- пребиотические волокна, улучшающие пищеварение беременных и кормящих женщин;
- комплекс антиоксидантов, устраняющий воздействие свободных радикалов, повышающий сопротивляемость организма заболеваниям, формирующий иммунный ответ организма ребенка.



Группа компаний «Москва Златоглавая»  
Россия, 105082, г. Москва, Переведеновский пер., 17,  
e-mail: [detpit@m-zl.ru](mailto:detpit@m-zl.ru),  
[www.m-zl.ru](http://www.m-zl.ru)

**Таблица 3.** Химический состав и энергетическая ценность специализированного продукта питания «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей»

Пищевые вещества	Единицы измерения	Количество	
		на 1000 г порошка	На 1 л смеси
Белок	г	300	60
Жир, в том числе	г	60	12
линолевая кислота	мг	7710	1540
$\alpha$ -линоленовая кислота	мг	1190	240
докозагексаеновая кислота	мг	175	35
эйкозапентаеновая кислота	мг	25	5
Углеводы, в том числе	г	556	111
фруктоолигосахариды	г	55	11
<b>Минеральные вещества</b>			
Натрий	мг	2745	549
Калий	мг	7500	1500
Хлор	мг	6950	1390
Кальций	мг	9000	1800
Фосфор	мг	7000	1400
Магний	мг	1200	240
Железо	мг	200	40
Марганец	мкг	1100	220
Медь	мкг	3500	700
Цинк	мг	180	36
Селен	мкг	87,5	17,5
Йод	мкг	1000	200
<b>Витамины</b>			
A	мкг-RE	5000	1000
D	мкг	60	12
E	мг	160	32
K	мкг	375	75
C	мг	1400	280
V <sub>1</sub>	мг	7,5	1,5
V <sub>2</sub>	мг	7,5	1,5
Ниацин	мг	115	23
V <sub>6</sub>	мг	13,5	2,7
V <sub>12</sub>	мг	20	4
Пантотеновая кислота	мг	50	10
Фолиевая кислота	мкг	4500	900
Биотин	мкг	600	120
Инозит	мг	500	100
Холин	мг	500	100
Таурин	мг	237,5	47,5
Энергетическая ценность	ккал	3964	793

В жировой состав продукта введены растительные масла, содержащие значительное количество эссенциальных незаменимых полиненасыщенных  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 жирных кислот, фосфатидов, стериннов, витамина E и других биологически активных соединений. Смесь содержит полиеновые жирные кислоты классов  $\omega$ -6 — линолевую (1540 мг/л смеси) и  $\omega$ -3 —  $\alpha$ -линоленовую (240 мг/л смеси) и ее производные длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) — докозагексаеновую и эйкозапентаеновую.

Установлено, что младенцы, находящиеся на естественном вскармливании, имеют более высокий уровень интеллектуального развития и лучшую остроту зрения, чем дети, получающие детские молочные смеси. Это, возможно, отчасти связано с относительно высоким уровнем ДЦПНЖК, содержащихся в грудном молоке, при адекватном их содержании в рационе кормящей матери.

Углеводный компонент продукта, представленный лактозой, обогащен пребиотиками — фруктоолигосахаридами, которые не перевариваются и не всасываются в тонкой кишке, попадают в неизменном виде в просвет толстой кишки, где ферментируются микрофлорой, являясь субстратом для роста бифидобактерий и лактобацилл. Пребиотики положительно влияют и на функциональное состояние кишечника, способствуя устранению запоров, которые нередко возникают у женщины после рождения ребенка.

В продукт введены 14 водо- и жирорастворимых витаминов и 12 макро- и микроэлементов. Известно, что микронутриенты участвуют в разнообразных биологических процессах и биохимических реакциях, в обмене веществ, выполняют функции экзогенных регуляторов физиологических процессов в организме. Они необходимы для поддержания кровотока, деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и эндокринной систем, что особенно важно в послеродовом периоде.

Специализированная смесь для кормящих матерей обогащена таурином — серосодержащей аминокислотой, которая является эссенциальной для детей первых месяцев жизни, особенно недоношенных. В связи с тем, что в указанных возрастных периодах синтез таурина ограничен, то важно его достаточное поступление с молоком матери. В более старшем возрасте он синтезируется из цистеина и серина. Таурин необходим для построения сетчатки глаза, способствует развитию мозга, участвует в конъюгации желчных кислот, улучшает всасывание и усвоение жира [2, 3].

Пищевая и энергетическая ценность продукта представлены в табл. 3.

Проведена оценка химического состава, критериев безопасности и микробиологических показателей специализированной смеси, которая показала соответствие требованиям, предъявляемым к данной категории продуктов Федеральным законом Российской Федерации от 12.06.2008 г. N 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденным Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 г. N° 299».

Дегустация продукта позволила установить, что он обладает хорошими органолептическими свойствами, имеет приятные запах и вкус, присущие молочной смеси. Средняя дегустационная оценка составила 4,8 балла по 5-балльной шкале.

Под наблюдением находились 30 пар мать-дети. Все дети получали материнское молоко. Большинство из них

(21 ребенок; 70%) находилось на смешанном вскармливании. Докорм проводили современными адаптированными молочными смесями, близкими по составу, что позволило объединить всех детей на смешанном вскармливании в одну группу. Грудное молоко получали 9 (30%) младенцев. Возраст детей варьировал от 3 нед до 4 мес. Характеристика состояния здоровья матерей, получающих специализированный продукт для кормящих матерей, представлена в табл. 4.

У половины наблюдаемых женщин диагностированы различные заболевания, преимущественно желудочно-кишечного тракта, почек; у 4 матерей отмечено ожирение.

Продукт назначали 2 раза в день (на завтрак и полдник) в стандартном разведении по 200 мл в качестве дополнительного источника легкоусвояемого белка и незаменимых пищевых компонентов питания (ДЦПНЖК, пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ, таурина). Продолжительность применения составила 2–3 нед.

Результаты исследования показали, что лактирующие женщины охотно принимали специализированную смесь

для кормящих матерей. Отказ от приема продукта зафиксирован только у одной матери, которой не понравился его вкус. У остальных женщин отмечена удовлетворительная переносимость продукта, аллергических и диспепсических реакций не было.

Установлено положительное влияние продукта на работу желудочно-кишечного тракта. Из 6 наблюдаемых женщин, страдавших запорами (задержка стула более 1,5–2 сут), к концу 2-й нед наблюдения у 4 из них отмечена нормализация стула.

Учитывая тот факт, что количество жира в продукте снижено по сравнению с коровьим молоком, регулярный прием смеси не оказывал негативного влияния на массу тела кормящих матерей, что важно в раннем послеродовом периоде.

Расчеты рационов питания показали, что ежедневный прием 400 мл специализированного продукта обеспечивает дополнительные физиологические потребности лактирующих женщин в основных макро- и микронутриентах, а также энергии (табл. 5).

**Таблица 4.** Состояние здоровья лактирующих женщин

Состояние здоровья	Число женщин, абс. (%)	
	Практически здоровые	15
<b>Заболевания</b>		
Желудочно-кишечного тракта, в том числе: хронический гастродуоденит хронические запоры	8 2 6	26,7
Почек, в том числе: хронический пиелонефрит хронический цистит	3 1 2	10
Ожирение 1–2-й степени	4	13,3

**Таблица 5.** Дополнительное поступление макро-и микронутриентов за счет использования специализированного продукта

Ингредиенты	Единицы измерения	Дополнительные потребности кормящих матерей		Дополнительное поступление с продуктом «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей» (400 мл)
		в первые 6 мес лактации	после 6 мес лактации	
Энергия	Ккал	500	450	317
Белок, в том числе животный	г	40	30	24
	г	26	20	24
Жиры	г	15	15	4,8
Углеводы	г	40	30	44,4
<b>Витамины</b>				
С	мг	30	30	112
В <sub>1</sub>	мг	0,3	0,3	0,6
В <sub>2</sub>	мг	0,3	0,3	0,6
В <sub>6</sub>	мг	0,5	0,5	2,7
Ниацин	мг	3	3	1,0
В <sub>12</sub>	мкг	0,5	0,5	1,6
Фолиевая кислота	мкг	100	100	360
А	мкг рет. экв	400	400	400
Пантотеновая кислота	мг	2,0	2,0	4,0
Е	мг ток. экв	4	4	12,8
Д	мкг	2,5	2,5	4,8

Таблица 5. Продолжение

Ингредиенты	Единицы измерения	Дополнительные потребности кормящих матерей		Дополнительное поступление с продуктом «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей» (400 мл)
		в первые 6 мес лактации	после 6 мес лактации	
<b>Минеральные вещества</b>				
Кальций	мг	400	400	720
Фосфор	мг	200	200	560
Магний	мг	50	50	96
Железо	мг	0	0	16
Цинк	мг	3	3	14
Йод	мкг	140	140	80
Медь	мг	0,4	0,4	0,3
Марганец	мг	0,8	0,8	0,9
Селен	мкг	10	10	7,0

Установлено, что использование молочной смеси матерями не отражалось на общем самочувствии их детей и не вызывало у них побочных аллергических и диспепсических реакций, обеспечивало физиологическую прибавку массы тела. Среднесуточная прибавка массы тела детей, матери которых получали специализированный продукт, были в пределах возрастной нормы и составляли на грудном вскармливании  $23,1 \pm 0,1$  г, на смешанном —  $25,2 \pm 0,2$  г.

Таким образом, результаты клинических испытаний специализированной молочной смеси «АННАМАРИЯ Прима для кормящих матерей» свидетельствуют о соответствии состава продукта санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, о его приятных органолептиче-

ских свойствах и хорошей переносимости кормящими женщинами.

Регулярное применение обогащенного продукта кормящими матерями приводит к дополнительному поступлению в рацион макро- и микронутриентов, что позволяет поддерживать нутритивный статус женщин, а также способствует повышению пищевой ценности материнского молока, что важно для обеспечения адекватного развития грудного ребенка.

Оптимизация питания кормящих женщин за счет использования специализированных продуктов и, соответственно, оптимизация состава выделяемого молока является естественным и одновременно безопасным способом для улучшения обеспеченности грудных детей различными нутриентами, в том числе эссенциальными.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детское питание: Руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коля. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 952 с.
2. Питание здорового и больного ребенка. Пособие для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коля, Б.С. Каганова. Изд. 3-е. — М.: Издательский Дом «Династия», 2009. — 284 с.
3. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — Москва, 201. — 68 с.
4. Конь И.Я., Фатеева Е.М., Гмошинская М.В. и др. Методические рекомендации № 9 «Рекомендуемые наборы продуктов и меню для питания беременных женщин и кормящих матерей». — М., 2003. — 32 с.
5. Рациональное питание: Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Утв. 18 декабря 2008 г. Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко.
6. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. — Новосибирск: Изд-во Сиб. Унив., 2005. — 548 с.
7. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. Справочное руководство по витаминам и минеральным веществам: руководство для последипломного образования врачей. — М.: Колос, 2002. — 29 с.
8. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives // Brit. J. Nutr. — 2002; 88 (Suppl. 2): 133–138.
9. Чумбадзе Т.Р. Влияние рациона питания кормящих женщин на микроэлементный состав грудного молока и метаболизм микроэлементов у недоношенных детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 26 с.
10. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / Cochrane Database of Sys Rev. — 2006; 18: CD004905.
11. Carlson S.E. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation // Am. J. Clin. Nutr. — 2009; 89: 678–684.
12. Koletzko B., Lien E., Agostoni C. et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy // J. Perinat. Med. — 2008; 36: 5–14.
13. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Лукоянова О.Л. Витамины в питании кормящей женщины и ее ребенка // Consilium Medicum. Гинекология. — 2002; 4 (4): 158–162.
14. Георгиева О.В., Гмошинская М.В. Проблемы оптимизации питания беременных и кормящих женщин и роль специализированных молочных продуктов отечественного производства // Вопросы детской диетологии. — 2007; 5 (4): 15–20.
15. Соколова М.Ю. Рациональное питание беременных и кормящих женщин // Consilium Medicum. Гинекология. — 2005; 7 (2): 80–81.

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, В.В. Малиновская<sup>2</sup>, Н.А. Коровина<sup>1</sup>, Х.И. Курбанова<sup>1</sup>, Н.С. Глухарева<sup>3</sup>, Н.В. Коройд<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

<sup>3</sup> Тушинская детская городская больница, Москва

## Клинико-иммунологическое обоснование местного применения интерферонов при респираторной вирусной инфекции у детей

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Широкий спектр противовирусной активности интерферонов обуславливает целесообразность их применения при ОРВИ. Показано, что противовирусные и антибактериальные свойства интерферона проявляются как при системном, так и местном применении. Установленная клиническая эффективность местной интерферонотерапии сопровождается изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах. Динамика показателей местного иммунного ответа при использовании современного противовирусного препарата Виферон зависит от возраста детей, тяжести заболевания, клинических форм респираторного синдрома, наличия бактериальных осложнений, выраженности и характера вирусной контаминации.*

**Ключевые слова:** острое респираторное вирусное заболевание, интерферон, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, интерфероновый статус, цитокиновый статус, рекомбинантный интерферон-альфа, иммунокоррекция.

Широкое распространение острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) (более 70% всех инфекционных заболеваний, регистрируемых у детей), рост заболеваемости, частота тяжелых форм и неблагоприятных исходов у детей несмотря на успехи специфической профилактики требуют постоянного совершенствования лечебных мероприятий [1–6]. Роль системы интерферона (ИФН) в патогенезе ОРВИ обуславливает целе-

сообразность применения препаратов на его основе в лечебных целях [7–13].

За полувековую историю развития учения о системе ИФН детально исследованы неспецифические и специфические механизмы ее функционирования [14]. ИФН вырабатываются всеми клетками организма, но 99% из них образуются клетками крови и костного мозга. Под действием ИФН происходит потенцирование

117

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, V.V. Malinovskaya<sup>2</sup>, N.A. Korovina<sup>1</sup>, Kh.I. Kurbanova<sup>1</sup>, N.S. Glukhareva<sup>3</sup>, N.V. Koroid<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Studies Roszdrav, Moscow

<sup>2</sup> N.F. Gamalei SRC of Epidemiology and Microbiology RAMS, Moscow

<sup>3</sup> Tushino City Pediatric Hospital, Moscow

## Clinical immunologic grounds for local interferon use in acute viral infection treatment

*Broad spectrum of antiviral activity of interferons lays grounds to its use in complex therapy of acute viral infections. It has been shown that antiviral and antibacterial interferon activity reveals itself while used both systematically and locally. Clinical efficacy of locally applied viferon is accompanied by nasal mucosa cytokine status changes, as has been shown in nasal swabs. There has been shown dependency of local immune response on the age, severity of the disease, clinical forms of respiratory syndrome, bacterial complications, if present, intensity and characteristics of viral contamination against the background of viferon treatment.*

**Key words:** acute respiratory viral disease, interferon, cell immunity, humoral immunity, interferon status, cytokine status, recombinant  $\alpha$ -interferon, immunocorrection.

презентации вирусных антигенов путем усиления экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости и стимуляции созревания антигенпрезентирующих клеток [15, 16]. ИФН относят к числу факторов, контролирующих развитие иммунного ответа типа Th1 и повышающих жизнеспособность и пролиферативную активность Т-клеток [17, 18]. Интерферон гамма (ИФН  $\gamma$ ) индуцирует и стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6. ИФН  $\gamma$  является специализированным индуктором активации макрофагов, способным увеличивать экспрессию более ста разных генов в геноме макрофагов, в результате чего макрофаги приобретают способность лизировать вирусинфицированные клетки [19, 20]. Под влиянием ИФН  $\gamma$  происходит усиление фагоцитоза и антител-опосредованной цитотоксичности макрофагов. ИФН  $\alpha$  играет важную роль в формировании как клинических проявлений респираторных инфекций, так и механизмов защиты от патогенных вирусов [21, 22]. Контроль уровня ИФН  $\alpha$  в сыворотке крови позволяет оценивать эффективность лечения и прогнозировать исход заболевания. Отсроченная или сниженная продукция эндогенного ИФН может привести к прогрессированию вирусной инфекции. Известно, что у лиц с низким уровнем циркулирующего ИФН грипп протекает значительно тяжелее и с большим числом осложнений, чем у больных с высокими титрами ИФН [23].

В лечении острых респираторных заболеваний в настоящее время все чаще применяют препараты интерферонов. Есть данные, свидетельствующие, что противовирусные и антибактериальные свойства интерферона проявляются как при системном, так и местном применении [24–27].

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности лечения детей раннего возраста, больных острыми респираторными вирусными инфекциями, в комплексной терапии использовали препарат Виферон — интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (регистрационный номер РN001142/01). Средство применяли местно в виде мази. Препарат обладает выраженными противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. В одном грамме мази для наружного и местного применения содержится интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный — 40 000 МЕ и вспомогательные вещества (токоферол ацетат — 0,02 г, ланолин безводный — 0,34 г, вазелин медицинский — 0,45 г, масло персиковое — 0,12 г, вода очищенная — до 1,0 г).

Для лечения ОРВИ у детей вначале очищали полость носа от слизи и корочек путем высмаркивания или промывания носа физиологическим раствором, затем, выдавив из тубы горошину мази размером 0,5 см, наносили ее на слизистую оболочку носа. Процедуру повторяли 3–4 раза в сут. Детям от 1 года до 2 лет назначали 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 3 раза в сут, детям от 2 до 6 лет — 2500 МЕ (1 горошина диаметром 0,5 см) 4 раза в сут. Длительность лечения составила 5 дней.

Под нашим наблюдением находились 100 больных ОРВИ в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе 57 (57%) маль-

чиков и 43 (43%) девочки. Все пациенты были госпитализированы в первые 48 ч от начала заболевания в специализированное отделение для больных острой респираторной вирусной инфекцией. В соответствии с проводимым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым исследованием пациенты были разделены на две группы: основная — 60 больных, которые помимо базисной терапии по поводу ОРВИ получали интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 (мазь), группа сравнения — 40 больных, которые получали плацебо.

Для обследования детей, больных ОРВИ, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными использовали специальные методы исследования: вирусологическое (с целью этиологической расшифровки болезни) и иммунологическое (изучали показатели интерферонового и цитокинового статусов, факторы мукоцилиарной защиты носоглотки путем определения уровней секреторного иммуноглобулина (sIg) А в назальном секрете). Показатели иммунного и интерферонового статусов исследовали дважды: в острый период заболевания (1–2-й дни болезни) и в период реконвалесценции (6–7-й дни болезни).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

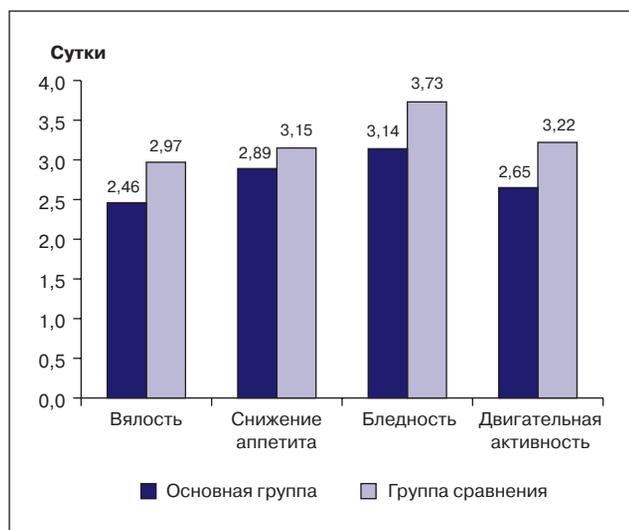
Лечение больных ОРВИ проводили на ранних сроках заболевания. Наблюдаемые группы были равноценными по своей клинической характеристике (тяжести заболевания, частоте клинических форм респираторного синдрома и осложнений), что считалось важным условием для получения достоверных результатов исследования. При наблюдении в клинике оценивали выраженность и длительность симптомов интоксикации и респираторного синдрома. Основные симптомы ОРВИ были связаны с общей интоксикацией организма (повышение температуры, снижение аппетита, вялость, бледность, уменьшение двигательной активности) и поражением дыхательных путей (ринит, кашель, осиплость голоса, одышка, дыхательная недостаточность).

Интоксикация у большинства пациентов проявлялась снижением аппетита (90%), вялостью (89%), бледностью кожного покрова (89%) и снижением двигательной активности (84%). Лихорадку отмечали в 93% наблюдений, при этом у 45 детей температура превышала 38°C.

Респираторный синдром с разной выраженностью был зарегистрирован при поступлении в стационар у всех пациентов. Воспаление слизистой носа проявлялось отеком (5%), слизистым (94%) и гнойным (1%) отделяемым. Гиперемия ротоглотки зафиксирована во всех наблюдениях. У 88% больных ОРВИ наблюдали кашель, который, в основном, характеризовал непродуктивное воспаление: сухой кашель — у 68%, малопродуктивный — у 12%, лающий — у 1 больного. У 7% детей кашель сопровождался отхождением мокроты, у 2 из них выслушивали влажные хрипы в легких. Одышка (чаще экспираторного характера) отмечена у 22% больных.

Диагноз ОРВИ устанавливали на основании характерных клинических проявлений и эпидемиологических данных; у 89% детей удалось уточнить этиологию заболевания: аденовирусная инфекция — у 12,4%, парагрипп-

**Рис. 1.** Средняя продолжительность признаков интоксикации у больных ОРВИ в динамике лечения ( $M \pm m$ , дни)



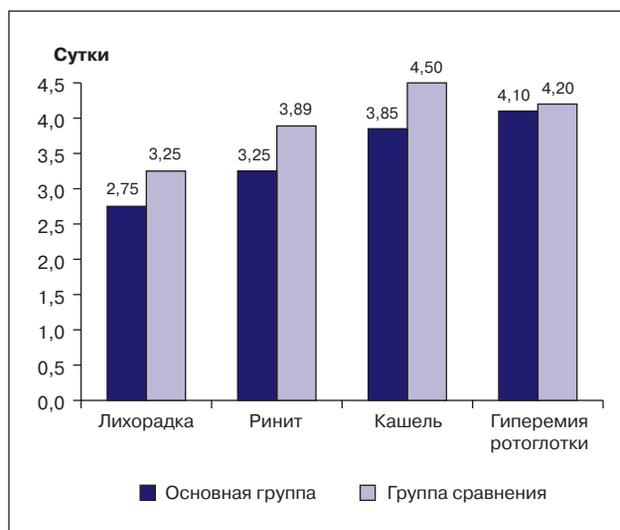
позная инфекция — у 6,7%, респираторно-синцитиальная (РС-инфекция) — у 12,4%, риновирусная инфекция — 18%, смешанная инфекция — у 50,6% больных в различных сочетаниях. У 10% пациентов удалось доказать участие более 3 возбудителей. Этиологическая структура ОРВИ по группам наблюдения в основном была одинаковой.

В группе пациентов, получавших интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2 (мазь), средняя продолжительность большинства клинических проявлений и снижения аппетита (рис. 1) была меньше, чем у больных из группы плацебо —  $2,46 \pm 1,1$  в сравнении с  $2,97 \pm 0,9$  сут,  $3,14 \pm 0,5$  в сравнении с  $3,73 \pm 1,05$  сут, и  $2,65 \pm 1,0$  в сравнении с  $3,22 \pm 1,15$  сут, соответственно. Динамика других клинических симптомов ОРВИ (лихорадка, ринит, кашель, гиперемия зева) также отличалась в группах наблюдения. Продолжительность лихорадки в основной группе составила  $2,75 \pm 0,4$  сут, в группе сравнения —  $3,25 \pm 0,6$  сут ( $p > 0,05$ ). При анализе средней максимальной температуры у наблюдаемых больных указанная температура тела отмечалась только в первые сутки терапии, причем в основной группе —  $38,6 \pm 1,2$ , в группе сравнения —  $38,5 \pm 1,2$  (рис. 2).

Признаки ринита наблюдали в течение более продолжительного времени, чем лихорадки. Средняя продолжительность ринита также была меньше у больных ОРВИ, в лечение которых был включен интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2, —  $3,25 \pm 0,98$  в сравнении с  $3,89 \pm 1,0$  сут при использовании плацебо, хотя различия были недостоверными ( $p > 0,05$ ). Менее всего противовирусный препарат оказал влияние на продолжительность гиперемии зева: в основной группе —  $4,1 \pm 0,7$ , в группе сравнения —  $4,2 \pm 0,8$  сут ( $p > 0,05$ ).

Продолжительность кашля при использовании интерферона составляла  $3,85 \pm 1,1$  сут, в группе плацебо —  $4,5 \pm 1,0$  сут ( $p > 0,05$ ). При анализе динамики кашля было установлено достоверное сокращение дли-

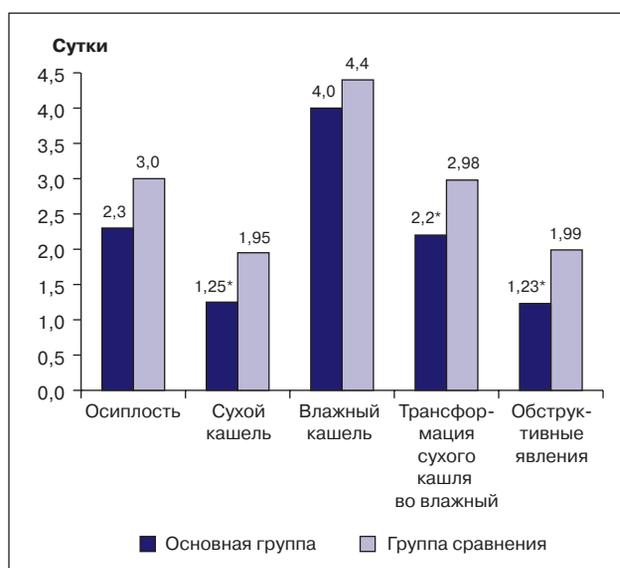
**Рис. 2.** Средняя продолжительность катаральных симптомов у больных ОРВИ в динамике лечения ( $M \pm m$ , дни)



тельности сухого кашля:  $1,25 \pm 0,14$  сут — в основной группе,  $1,95 \pm 0,22$  сут — в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Достоверно быстрее происходила трансформация сухого кашля во влажный —  $2,2 \pm 0,1$  против  $2,98 \pm 0,15$  сут, соответственно ( $p < 0,05$ ), что в целом облегчало общее состояние детей. Быстрее на фоне местного применения интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 купировались обструктивные явления —  $1,23 \pm 0,3$  против  $1,99 \pm 0,3$  сут;  $p < 0,05$  (рис. 3).

Особо следует отметить тенденцию положительного влияния противовирусного препарата на продолжительность осиплости голоса. Купирование указанного симптома отмечалось на 15 ч быстрее, чем в группе сравнения.

**Рис. 3.** Средняя продолжительность респираторных симптомов у больных ОРВИ в динамике лечения ( $M \pm m$ , дни)



Примечание. \* — различие значимо ( $p < 0,05$ ) по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

По средним показателям в основной группе детей продолжительность осиплости голоса была  $2,3 \pm 0,23$  сут, а в группе сравнения —  $3,0 \pm 0,24$  сут ( $p > 0,05$ ). Хотя выявленные различия не носят достоверный характер, все же это имеет большое практическое значение, поскольку осиплость голоса служит одним из предвестников развития такого угрожающего для жизни состояния, как круп.

Для оценки влияния лечения интерфероном человеческого рекомбинантным альфа-2 на элиминацию этиологически значимых вирусов из носоглотки оценивалось их отсутствие после курса терапии. В основной группе детей элиминация вирусов была зарегистрирована в 85,2% случаев, в группе сравнения — в 37,1%. Получены достоверные различия в элиминации этиологически значимых вирусов как при варианте моно- (90,1 против 18,2%), так и при микст-инфекции (76,2 против 45,8%). В основной группе отмечена полная элиминация вируса при адено- и РС-вирусной инфекции, в 83,3% наблюдений — при парагриппозной и в 81,8% — при риновирусной инфекции.

У нескольких детей обеих групп при исследовании смывов из носоглотки после проведенной терапии отмечена контаминация другими вирусами. Значительно реже регистрация «новых» вирусов отмечалась после терапии интерфероном (мазью) — у 21,7% больных, чем у детей, получавших плацебо — 57,5% ( $p < 0,05$ ). Выраженный протективный эффект интерферона (мази) выявлен против аденовируса: контаминация происходила в 1,7 раза реже, нежели в группе сравнения.

Клиническая эффективность местного применения препарата коррелировала с изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах у больных ОРВИ. Эффективность применения мази Виферон была обусловлена, прежде всего, влиянием на процесс интерфероногенеза. Индуцированная продукция ИФН  $\alpha$  у пациентов, получавших препарат, увеличивалась в 2,5 раза (с  $4,31 \pm 3,47$  до  $10,75 \pm 5,34$  пкг/мл) и достоверно отличалась в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо ( $5,91 \pm 4,8$  и  $6,79 \pm 2,58$  пкг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ ). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении ИФН  $\gamma$ . Его динамика была достоверной только в основной группе — с  $4,26 \pm 3,16$  до  $9,75 \pm 4,78$  пкг/мл;  $p < 0,05$  (табл. 1).

В группе сравнения, хотя и отмечено повышение в назальных смывах уровня ИФН  $\gamma$  с  $2,98 \pm 2,2$  до  $3,56 \pm 1,86$  пкг/мл, указанные изменения не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

У детей, получавших противовирусный препарат, концентрация ИЛ 8 в назальных смывах изменялась незначительно (с  $506,13 \pm 165,7$  до  $458,13 \pm 161,8$  пкг/мл;  $p > 0,05$ ), тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с  $549,9 \pm 150,3$  до  $651,48 \pm 170,3$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о регуляции иммунного ответа по клеточному типу на фоне местного применения препарата.

В группе детей, получавших интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2, в динамике болезни значительно увеличивалась концентрация sIgA (с  $8,04 \pm 6,8$  до  $13,2 \pm 9,17$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ), которая оказалась достоверно более высокой в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо (с  $9,64 \pm 8,4$  до  $10,29 \pm 5,79$  пкг/мл;  $p > 0,05$ ).

Влияние местного применения средства на концентрацию ФНО  $\alpha$  в назальных смывах проявлялось в его достоверном снижении — с  $25,30 \pm 16,4$  до  $9,86 \pm 7,84$  пкг/мл;  $p < 0,05$ . У больных ОРВИ, получавших плацебо, его снижение было недостоверным, менее интенсивным — с  $28,64 \pm 14,9$  до  $19,8 \pm 12,95$  пкг/мл;  $p > 0,05$ .

У больных ОРВИ основной группы, получавших дополнительно в комплексной терапии интерферон в виде мази, увеличение средних показателей ИФН  $\alpha$ ,  $\gamma$  и sIgA в назальных смывах было достоверно значимым по сравнению с таковыми в группе больных, получавших плацебо. Так, средние значения ИФН  $\alpha$  к 5-му дню лечения противовирусным препаратом увеличились на  $6,44 \pm 4,38$  пкг/мл, в группе сравнения — на  $0,88 \pm 0,55$  пкг/мл;  $p < 0,05$ . Соответственно, средние показатели ИФН  $\gamma$  выросли на  $5,49 \pm 3,31$  и  $0,58 \pm 0,35$  пкг/мл, sIgA — на  $5,16 \pm 4,22$  и  $0,65 \pm 0,25$  пкг/мл,  $p < 0,05$  (рис. 4).

Изменения показателей ИЛ 8 и ФНО  $\alpha$  характеризовались снижением на  $48,0 \pm 14,43$  и  $15,44 \pm 5,51$  пкг/мл, в группе сравнения — на  $101,58 \pm 24,5$  и  $8,84 \pm 5,5$  пкг/мл;  $p < 0,05$ .

В связи с отмеченными особенностями в иммунологическом статусе у больных ОРВИ различных возрастных групп проводился специальный анализ влияния терапии интерфероном человеческого рекомбинантным

**Таблица 1.** Динамика показателей местного иммунитета у больных ОРВИ в исследуемых группах ( $M \pm m$ , пкг/мл)

Показатели	Всего ( $n = 100$ )		Основная группа ( $n = 60$ )		Группа сравнения ( $n = 40$ )	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИФН $\alpha$	$4,46 \pm 3,6$	$8,3 \pm 4,77^*$	$4,31 \pm 3,47$	$10,75 \pm 5,34^{**}$	$5,91 \pm 4,8$	$6,79 \pm 2,58$
ИФН $\gamma$	$3,62 \pm 3,7$	$6,15 \pm 3,68^*$	$4,26 \pm 3,16$	$9,75 \pm 4,78^{**}$	$2,98 \pm 2,2$	$3,56 \pm 1,86$
ИЛ 8	$528,0 \pm 158,4$	$454,3 \pm 167,4$	$506,13 \pm 165,7$	$458,13 \pm 161,8^{**}$	$549,9 \pm 150,3$	$651,48 \pm 170,3^*$
ФНО $\alpha$	$26,97 \pm 15,5$	$14,52 \pm 10,2^*$	$25,30 \pm 16,4$	$9,86 \pm 7,84^{**}$	$28,64 \pm 14,9$	$19,8 \pm 12,95^*$
sIgA	$8,84 \pm 6,6$	$11,3 \pm 7,7^*$	$8,04 \pm 6,8$	$13,2 \pm 9,17^{**}$	$9,64 \pm 8,4$	$10,29 \pm 5,79$

Примечание. \* — достоверные различия между показателями до и после лечения,  $p < 0,05$ ; \*\* — достоверные межгрупповые различия,  $p < 0,05$ .

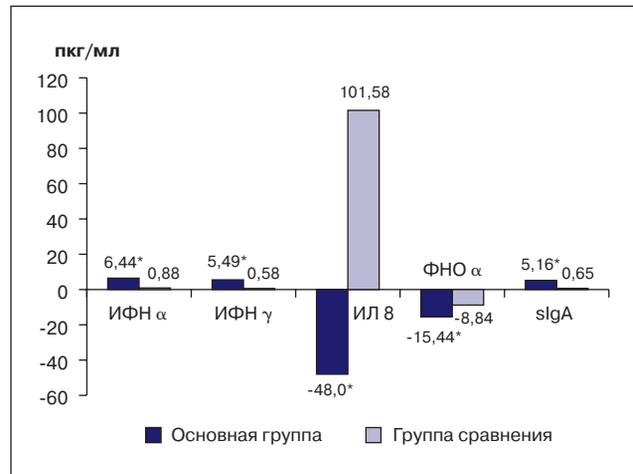
альфа-2 у детей в возрасте до и после 3 лет. Были установлены в основном однонаправленные тенденции в динамике показателей интерферонового статуса у детей в возрасте 1–3 года и 4–6 лет. У детей раннего возраста к 5-му дню болезни достоверно увеличились показатели ИФН  $\alpha$  (с  $3,36 \pm 3,87$  до  $6,79 \pm 2,58$  пкг/мл), sIg A (с  $6,3 \pm 5,75$  до  $9,2 \pm 9,17$  пкг/мл) и снизились показатели ФНО  $\alpha$  (с  $36,53 \pm 15,97$  до  $19,8 \pm 12,95$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ). Уровень ИФН  $\gamma$  в назальных смывах у детей раннего возраста после лечения противовирусным препаратом практически не изменился, в более старшей возрастной группе — возросли средние показатели ИФН  $\alpha$ ,  $\gamma$ , sIg A и снизились ФНО  $\alpha$ , при этом значения ИФН  $\alpha$ ,  $\gamma$ , sIg A достоверно превышали таковые у детей раннего возраста —  $11,75 \pm 5,34$  против  $6,79 \pm 2,58$ ,  $9,75 \pm 4,78$  против  $3,56 \pm 1,86$  и  $13,29 \pm 5,79$  против  $9,2 \pm 9,17$  пкг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ . Таким образом, низкая способность к интерфероновой продукции у детей раннего возраста в отличие от детей более старшего возраста не приводит к полному восстановлению местного иммунного ответа в процессе виферонотерапии.

Оценка влияния противовирусного препарата на местный интерфероновый и цитокиновый статус проводилась в зависимости от тяжести заболевания. Показано, что восстановление активности факторов местного иммунитета быстрее проходило при среднетяжелых формах ОРВИ: к 5-му дню наблюдения достоверно выше были показатели ИФН  $\alpha$  ( $9,66 \pm 5,3$  против  $6,98 \pm 3,5$  пкг/мл), ИФН  $\gamma$  ( $9,73 \pm 4,76$  против  $2,55 \pm 1,6$  пкг/мл) и sIg A ( $13,44 \pm 5,9$  против  $8,4 \pm 6,32$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ). Вероятно, при тяжелых формах заболевания 5-дневный срок является недостаточным периодом для восстановления иммунного статуса.

С тяжестью заболевания связаны различия в показателях местного иммунитета после проведенного лечения противовирусным препаратом в виде мази при различных клинических и осложненных формах ОРВИ. Так, показатели ИФН  $\alpha$ ,  $\gamma$ , sIg A были достоверно ниже при крупе и обструктивном синдроме, а также при осложненных формах ОРВИ. Показатель ИФН  $\alpha$  при фарингите составлял  $12,4 \pm 7,8$ , при ларинготрахеите —  $11,5 \pm 5,04$ , крупе I–III степени —  $9,57 \pm 6,76$ , обструктивном синдроме —  $8,0 \pm 6,11$ , при ОРВИ без осложнений —  $11,75 \pm 5,3$  и с осложнениями —  $9,71 \pm 5,8$  пкг/мл. Соответственно, концентрация в назальном смыве ИФН  $\gamma$  при фарингите составляла  $10,55 \pm 4,1$ , при ларинготрахеите —  $9,99 \pm 5,16$ , крупе I–III степени —  $8,77 \pm 5,34$ , обструктивном синдроме —  $5,43 \pm 3,17$ , при ОРВИ без осложнений —  $10,98 \pm 4,99$  и с осложнениями —  $7,04 \pm 4,7$  пкг/мл. Восстановление продукции sIg A происходило до более высоких уровней при фарингите и ларинготрахеите —  $13,76 \pm 11,77$  и  $12,7 \pm 9,86$  пкг/мл, чем при крупе I–III степени и обструктивном синдроме —  $10,1 \pm 9,4$  и  $9,5 \pm 6,5$  пкг/мл, соответственно. При сравнении групп больных с ОРВИ без осложнений и с осложнениями также были выявлены различия в уровне sIg A после лечения интерфероном —  $13,9 \pm 10,76$  и  $9,9 \pm 5,7$  пкг/мл, соответственно;  $p < 0,05$ .

При оценке эффективности лечения ОРВИ представляется важным изучение динамики показателей местного имму-

**Рис. 4.** Разница в средних показателях местного иммунитета у больных ОРВИ в процессе лечения по группам наблюдения ( $M \pm m$ , пкг/мл)



Примечание. \* — достоверные межгрупповые различия;  $p < 0,05$ .

нитета в зависимости от характера вирусной контаминации (ее наличие, моно- и микст-вирусная инфекция, вид этиологически значимого вируса). В результате проведенного исследования установлено, что на 5-й день лечения интерфероном человеческим рекомбинантным альфа-2 достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в указанных показателях при недифференцированном ОРВИ и при ОРВИ с установленным причинно-значимым вирусом были в отношении ИФН  $\alpha$  ( $9,71 \pm 6,32$  и  $7,75 \pm 2,51$  пкг/мл, соответственно) и ФНО  $\alpha$  ( $9,85 \pm 7,6$  и  $9,85 \pm 7,6$  пкг/мл, соответственно). При моноинфекции на 5-й день лечения уровень ИФН  $\alpha$  составлял  $10,72 \pm 5,3$ , при микст-инфекции —  $6,79 \pm 4,7$  пкг/мл;  $p < 0,05$ . Показатели ИФН  $\gamma$ , соответственно, —  $8,66 \pm 5,74$  и  $5,05 \pm 1,86$  пкг/мл;  $p < 0,05$ .

В процессе исследования установлено, что влияние противовирусного препарата на параметры местного иммунитета в процессе лечения детей, больных ОРВИ, было более выраженным при аденовирусной инфекции. Это касалось, прежде всего, концентрации в назальных смывах ИФН  $\alpha$ ,  $\gamma$  и sIg A. Так, уровень ИФН  $\alpha$  на 5-й день лечения при аденовирусной инфекции составлял  $12,5 \pm 7,6$ , при парагриппе —  $11,48 \pm 5,22$ , РС-вирусе —  $9,55 \pm 5,98$  и риновирусе —  $8,2 \pm 5,4$  пкг/мл, а уровень ИФН  $\gamma$  —  $10,54 \pm 4,15$ ,  $9,95 \pm 5,07$ ,  $8,75 \pm 4,22$  и  $5,66 \pm 3,04$  пкг/мл, соответственно. Такая же зависимость отмечалась в динамике выработки sIg A, уровень которого при аденовирусной инфекции составлял  $13,71 \pm 10,6$ , при парагриппе —  $12,68 \pm 9,77$ , РС-вирусе —  $10,1 \pm 8,05$  и риновирусе —  $9,44 \pm 5,89$  пкг/мл.

Более интенсивное восстановление местного иммунитета при лечении противовирусной мазью у больных с аденовирусной инфекцией, возможно, было связано с полной элиминацией вируса к 5-му дню наблюдения. Интенсивное повышение уровня sIg A свидетельствует о том, что он является основным защитным фактором, препятствующим проникновению вирусов в эпителиальные клетки респираторного тракта. Возможно, это объясняет протек-

тивный эффект лечения интерфероном в отношении контаминации новыми вирусами в основной группе, которое было установлено в процессе исследования.

При использовании интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 у больных ОРВИ установлена его полная безопасность, побочных явлений связанных с его применением не отмечено. Наблюдаемые нежелательные реакции (сыпь, диарея, рвота, ринорея и др.) были обусловлены различными причинами — приемом других лекарственных препаратов, обострением атопического дерматита, суперинфекцией и др.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В. И. Инфекционные болезни. Новые проблемы // Терапевтический архив. — 2008; 8: 43–45.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: руководство для врачей / под ред. А. А. Баранова, Б. С. Каганова, А. В. Горелова. — М.: Издательский дом «Династия», 2004. — 128 с.
3. World Health Organization. Pandemic Preparedness, 2004. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/print/html>
4. Influenza Pandemic Plan. The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. WHO/CDS/CSR/EDC/99.1.
5. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. // Вакцинация. — 2008; 5: 3–5.
6. Здравоохранение в России, 2009 / Статистический сборник. — М., 2009. — С. 60.
7. Ершов Ф. И., Григорян С. С., Орлова Т. Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006; 3: 56–61.
8. Макарова Е. С., Доскин В. А., Малиновская В. В. и др. Применение Виферона у детей раннего возраста в зависимости от сезонных ритмов интерферонообразования / Тезисы докл. Рос. науч. конгр. «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 272.
9. Малиновская В. В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999; 3: 36–43.
10. Малиновская В. В., Парфенов В. В., Макарова З. С. и др. Новые лекарственные формы Виферона (человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) для наружного применения // Фарматека. — 2004; 7: 48–50.
11. Нестерова И. В., Ковалева С. В. Виферон в программной иммунореабилитации часто и длительно болеющих детей // Кремлевская медицина. — 2002; 2: 65–69.
12. Чеботарева Т. А. Комбинированный метод профилактики гриппа и ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2004; 2: 34–37.
13. Чеботарева Т. А., Тимина В. П., Малиновская В. В. Виферон: применение при гриппе и других ОРВИ у детей. В кн.: Иммуномодулирующий и противовирусный препарат Виферон в лечении детей и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными инфекциями. — М.: ИНКО-ТНК, 2003. — 30 с.
14. Адольф Г. Р. Биология системы интерферона / Материалы симпозиума «Исследования в области генной инженерии на фирме Берингер-Ингельхайм», 1993. — С. 1–8.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Виферон (мазь) является высокоэффективным средством для лечения ОРВИ у детей. Клиническая эффективность местной интерферонотерапии сопровождается изменениями цитокинового статуса слизистой носа, определяемого в назальных смывах. Динамика показателей местного иммунного ответа при использовании препарата зависела от возраста детей, тяжести заболевания, клинических форм респираторного синдрома, наличия бактериальных осложнений, выраженности и характера вирусной контаминации.

15. Авдеева Ж. И., Медуницын Н. В., Крылов О. Р. и др. Влияние препаратов интерферона на уровень экспрессии антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости на клетках крови человека // Иммунология. — 1987; 4: 82–85.
16. Biron C. A. Interferons  $\alpha$  and  $\beta$  as immune regulators — a new look // Immunity. — 2001; 14: 661–664.
17. Nguyen D. N., Kim P., Martinez-Sobrido L. et al. A novel high-throughput cell-based method for integrated quantification of type I interferons and in vitro screening of immunostimulatory RNA drug delivery // Biotechnol. Bioeng. — 2009; 103 (4): 664–675.
18. Bekisz J., Baron S., Balinsky C. et al. Antiproliferative properties of type I and type II interferon // Pharmaceuticals (Basel). — 2010; 3 (4): 994–1015.
19. Assenmacher M., Schefold A., Schmitz J. et al. Specific expression of interferon-  $\gamma$  on interferon- $\gamma$  producing T cells from mouse and man // Eur. J. Immunol. — 1996; 26 (1): 263–267.
20. Dehlin E., Gabain A. et al. Repression of beta interferon gene expression in virus-infected is correlated with a poly (A) tail elongation // Mol. Cell. Biol. — 1996; 16 (2): 468–474.
21. Leventhal B., Kashima H., Mounts P. et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1 // N. Engl. J. Med. — 1991; 325: 613–617.
22. Oba M., Yano S., Shuto T. et al. IFN- $\gamma$  down-regulates Hsp27 and enhances hyperthermia-induced tumor cell death in vitro and tumor suppression in vivo // Int. J. Oncol. — 2008; 32 (6): 1317–1324.
23. Блинные И. Ю. Патогенетические основы применения реферона в оздоровлении часто болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1995. — 17 с.
24. Гатич Р. З., Колобухина Л. В., Исаева Е. И. и др. Эффективность Виферона при гриппе у взрослых больных // Русский медицинский журнал. — 2004; 14: 898–902.
25. Ершов Ф. И., Григорян С. С., Орлова Т. Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006; 3: 56–61.
26. Chen Q., Zhang L. L., Yu D. X. et al. A field trial for evaluating the safety of recombinant human interferon alpha-2 b for nasal spray // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 2005; 19 (3): 211–215.
27. Chon T. W., Bixler S. Interferon-tau: current applications and potential in antiviral therapy // J. Interferon Cytokine Res. — 2010; 30 (7): 477–485.

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. TALECRIS Biopharmaceuticals Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*. 2003;3:1325-1333; 6. Busse I 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;



**Talecris**  
BIOTHERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,  
ул. Берзарина, д.19, к.1  
тел: +7-495-956-79-37  
факс: +7-495-956-79-38



**гамунекс®**



иммуноглобулин человеческий  
нормальный 100 мг / 1 мл

**Доказано наукой. Подтверждено пациентами.**

М.Р. Богомильский, Е.Ю. Радциг, Д.В. Шкляр

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
Минздравсоцразвития России

## Эффективность гипертонических растворов в лечении острых неосложненных риносинуситов у детей

### Контактная информация:

Богомильский Михаил Рафаилович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: (495) 959-87-59

Статья поступила: 09.07.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Статья посвящена проблеме острых риносинуситов у детей. Приводятся данные собственного исследования, посвященного оценке эффективности и целесообразности использования гипертонических растворов морской воды в комплексной терапии риносинуситов. Показано, что включение в схему лечения спрея на основе гипертонического раствора морской воды позволяет в короткие сроки добиться улучшения объективных показателей функции носа и самочувствия пациента, сокращает общую продолжительность заболевания, уменьшая риск развития его осложнений.

**Ключевые слова:** риносинусит, лечение, детский возраст, гипертонические растворы, морская вода.

124

Острый риносинусит является одним из самых распространенных заболеваний ЛОР-органов во всех возрастных группах и занимает 5-е место среди всех инфекций по числу назначений антибиотиков [1, 2]. Среди возбудителей острого синусита у детей лидирующие места занимают *Streptococcus pneumoniae* — 36%, *Haemophilus influenzae* — 23%, *Moraxella catarrhalis* — 20% [3], причем спектр возбудителей и их процентное соотношение остается неизменным на протяжении последних лет.

Изучение основных возбудителей и особенностей клинического течения риносинуситов позволяет сделать вывод, что в подавляющем большинстве случаев данная патология развивается после перенесенной респираторной вирусной инфекции. Подсчитано, что в течение жизни средняя продолжительность заболеваний верхних дыхательных путей составляет от 1 до 2 лет. В России, по разным данным, риносинусит переносят от 10 до 15 млн человек в год.

Первым этапом развития болезни становится адгезия вируса на слизистой оболочке верхних дыхательных

путей. Исход этого контакта (развитие воспалительной реакции или элиминация патогена) зависит от состояния эпителия верхних дыхательных путей. Именно поэтому вопросы рациональной терапии и профилактики респираторных инфекций верхних дыхательных путей (и их осложнений) тесно связаны с нормализацией работы мерцательного эпителия, защитная функция которого нарушается при воспалении любой этиологии [4–8].

Для нормализации мукоцилиарного клиренса и купирования воспалительного процесса могут использоваться различные группы лекарственных средств. Учитывая этиопатогенез, возглавляют этот список противовирусные или антибактериальные (этиотропные) препараты. Однако нельзя забывать об изменении чувствительности (росте резистентности) причинно-значимых патогенов к данным группам препаратов.

В топической терапии риносинуситов широко используются

- средства для ирригационно-элиминационной терапии;
- топические деконгестанты;
- стероидные противовоспалительные препараты;
- топические муколитические препараты.

M.R. Bogomilskiy, E.Y. Radzig, D.V. Shklyar

Pirogov Russian National Research Medical University

## Hypertonic solutions efficacy in acute uncomplicated rhinosinusitis treatment in children

The article is dedicated to the problem of acute rhinosinusitis in children. It contains data from our own research upon hypertonic solution efficacy and suitability in complex therapy of rhinosinusitis. It was shown that inclusion of hypertonic solution of sea water spray into treatment scheme of acute rhinosinusitis allows to reach amelioration of nasal functions and patient's well being in short term, reduces total duration of the disease, thus decreasing the risk of complications development.

**Key words:** rhinosinusitis, treatment, childhood, hypertonic solution, sea water.

Опыт применения ирригационно-элиминационной терапии в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей насчитывает тысячелетия и вполне обоснован. Со времен Гиппократов промывание носа солевыми растворами рассматривалось в качестве важного этапа местного лечения заболеваний носа. Результаты многочисленных современных исследований свидетельствуют о положительном влиянии увлажнения слизистой оболочки на мукоцилиарную активность, а также о безопасности процедуры, которая не имеет документально подтвержденных серьезных побочных эффектов, что делает возможным ее применение у детей при лечении риносинусита [9, 10].

Процедура промывания носа солевыми растворами способствует уменьшению экспозиции на слизистой оболочке носовой полости различных микроорганизмов и повреждающих частиц, содержащихся во вдыхаемом воздухе, затрудняет резорбцию токсинов и аллергенов. В ежедневной практике для промывания носовой полости используются изотонический, гипо- и гипертонический растворы хлорида натрия. Эти растворы разжижают слизь и нормализуют ее продукцию бокаловидными клетками, размягчают подсыхающий секрет, улучшают кровообращение слизистой оболочки, повышают ее чувствительность и реактивность.

Концентрация соли в изотоническом растворе близка к концентрации соли в жидких средах организма, поэтому он обладает легким терапевтическим действием на слизистую оболочку носа, способствует нормализации гидрионного баланса, нарушение которого сопровождается отеком слизистой оболочки носа и синусов.

Гипертонический солевой раствор содержит более высокие концентрации соли, что способствует интенсивному перемещению воды в сторону повышенной концентрации ионов, оказывая, таким образом, более выраженное противоотечное и раздражающее влияние. Действуя как раздражитель слизистой оболочки носа, гипертонический солевой раствор стимулирует ноцицептивные нервы и железистую секрецию, не изменяя при этом проницаемости сосудов [11].

Под действием гипертонического солевого раствора у больных с хроническим синуситом наблюдалось более эффективное восстановление активности мерцательного эпителия, а применение изотонического солевого раствора способствовало улучшению мукоцилиарного транспорта у больных с аллергическим ринитом и острым синуситом [12].

Это относится и к морской воде, которая по своему составу близка к хлоридно-натриевым минеральным водам. Благотворное влияние морской воды на слизистую оболочку носа обусловлено особенностями ее физико-химического состава, в котором преобладает хлорид натрия (более 70% всех солей). Под действием соли происходит нормализация продукции носовой слизи бокаловидными клетками и разжижение назального секрета. Микроэлементы, содержащиеся в морской воде (главным образом Ca, Fe, K, Mg, Cu), способствуют нормализации функции мерцательного эпителия, повышению антиинфекционной устойчивости слизистой оболочки носа, улучшению субъективных ощущений пациентов. При сравнении влияния гипертонического раствора соли Мертвого моря и гипертонического солевого раствора хлорида натрия на качество жизни больных хроническим риносинуситом было показано, что улучшение наблюдалось в обеих группах пациентов, однако показатели качества жизни были лучше на фоне применения морской воды [13, 14].

Одним из препаратов на основе морской воды является АКВАЛОР форте гипертонический («PharmaMed», Канада). Данный спрей представляет собой натуральную

стерильную гипертоническую морскую воду (содержание солей — 21 г/л) для промывания полости носа; содержит все активные вещества и микроэлементы морской воды, необходимые для поддержания нормального физиологического состояния слизистой оболочки носа (Mg, Zn, Se, Cu, Fe, I, Ca, Na и др.). Спрей снабжен насадкой, дающей распыление в виде интенсивного душа.

Эффективность применения и переносимости данного препарата в комплексной терапии острых неосложненных риносинуситов была оценена в ходе открытого сравнительного рандомизированного исследования, в котором принимали участие дети в возрасте от 2 до 15 лет, которым проводился курс амбулаторного или стационарного лечения по поводу острого неосложненного риносинусита. Диагноз был установлен на основании жалоб, физического осмотра и данных специальных методов обследования (рентгенография, эндоскопия полости носа).

Наряду с субъективной оценкой степени выраженности симптомов острого риносинусита проводился объективный контроль, включающий:

- эндоскопическое исследование носоглотки (наличие гиперемии и отека слизистой оболочки носоглотки, характер отделяемого);
- переднюю активную риноманометрию (позволяющую оценить вентиляционную функцию носа).

Сущность активной риноманометрии заключается в измерении носового сопротивления (на основе количественного измерения носового воздушного потока и давления). Носовое сопротивление рассчитывается в паскалях (Па), объемный поток — в кубических сантиметрах в секунду (см<sup>3</sup>/с). Результаты представляют в международной системе единиц (СИ): Па/см<sup>3</sup> в с.

Все результаты заносили в индивидуальную карту пациента. Под наблюдением находилось 100 детей, которые были разделены на 2 группы. Распределение испытуемых по группам проводилось в соответствии с таблицей случайных чисел (генерируемой при помощи стандартной функции пакета статистических программ Statistica 6).

Группа 1 (основная) — 50 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии заболевания (топические деконгестанты по 3 раза в день и антибактериальные препараты внутрь по схеме) ежедневно (не менее 4–6 раз в сут) проводилось промывание полости носа спреем АКВАЛОР форте гипертонический в течение 7–10 дней.

Группа 2 (сравнения) — 50 пациентов, получающие только стандартное лечение (антибиотик и топический деконгестант).

Пациенты с обострением хронического или осложненным течением острого синусита в наблюдении не участвовали. Для оценки эффективности лечения использовали следующие критерии:

- выздоровление — полное исчезновение клинических симптомов заболевания;
- улучшение — значительное уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания;
- отсутствие эффекта — отсутствие положительной динамики, прогрессирование симптомов заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения все больные имели сходные жалобы: сильная заложенность носа, обильное слизистое или слизисто-гнойное отделяемое из носа, зуд и мацерация в области преддверия носа, снижение обоняния, периодическая сухость в носоглотке.

При передней риноскопии определялась гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа, резкое сужение просвета общих носовых ходов, обильное слизистое или слизисто-гнойное отделяемое.

Данные субъективной и объективной оценки симптомов острого неосложненного риносинусита до, во время и после лечения у наблюдаемых больных представлены в табл. 1 и на рис. 1–5.

В основной группе детей, получавших помимо стандартной терапии (антибиотик и топический деконгестант) спрей гипертонический, отмечалось снижение степени выраженности клинических симптомов на 3-й день от начала лечения. При этом 54% больных (со слов родителей) отмечали значительное уменьшение сухости слизистой оболочки носа и носоглотки. На 3–4-й дни лечения

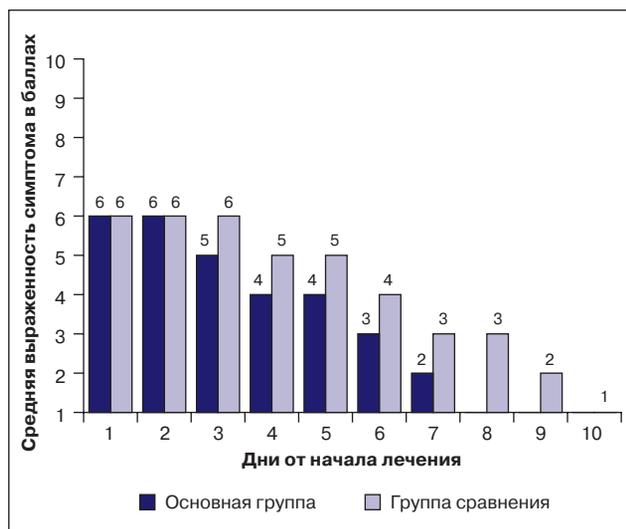
субъективное улучшение состояния отмечалось у 76% пациентов. Риноскопическая картина пациентов данной группы на 5–7-й дни лечения представляла собой выраженное уменьшение или отсутствие отека и гиперемии слизистой оболочки носа, отсутствие слизистого отделяемого в полости носа, восстановление обоняния. Следует также отметить уменьшение кратности применения топических деконгестантов в основной группе: уже на 3-й день лечения 100% детей использовали эти препараты только перед сном, что было достаточно для поддержания свободного носового дыхания в течение суток.

**Таблица 1.** Выраженность симптомов острого неосложненного риносинусита у детей до и после лечения по 10-балльной визуально-аналоговой шкале

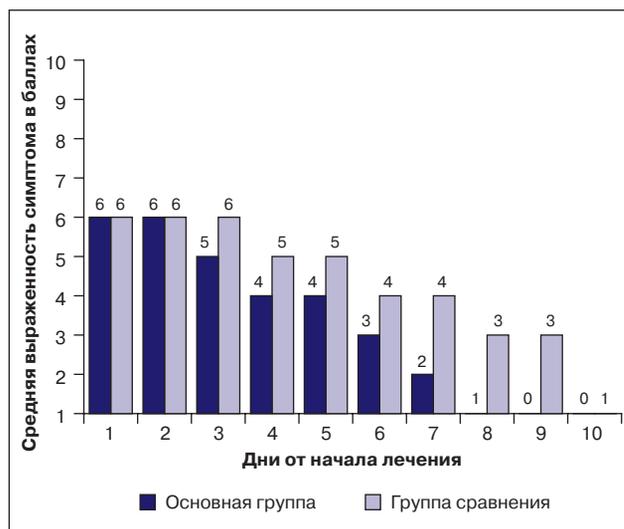
Оцениваемый симптом	День 1		День 3–4		День 7–10	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Повышение температуры	4	4	3	4	1	2
Слабость	6	6	4	5	1	2
Интоксикация	5	5	4	4	1	2
Головная боль	5	5	2	2	0	1
Болезненность при пальпации в области проекции ОНП	4	4	0	1	0	1
<b>Местные</b>						
Отделяемое из носа						
Слизистое	6	6	3	4	0	1
Слизисто-гнойное	6	6	4	5	1	1
Гнойное	6	6	2	3	0	1
В среднем носовом ходе	5	5	3	3	0	1
В верхнем носовом ходе	5	5	2	3	0	1
В общем носовом ходе	6	6	4	6	2	3
Отек слизистой оболочки носа	6	6	4	5	1	2
Гиперемия слизистой оболочки носа	6	6	3	5	1	3
Нарушение носового дыхания	6	6	4	6	2	3
Стеkanie отделяемого по задней стенке глотки	5	5	2	3	0	1

Примечание. ОНП — околоносовые пазухи.

**Рис. 1.** Динамика симптома «Отделяемое из носа» до и после лечения по 10-балльной шкале



**Рис. 2.** Динамика симптома «Отек слизистой полости носа» по 10-балльной шкале



# ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПРОСТУДЫ И НАСМОРКА

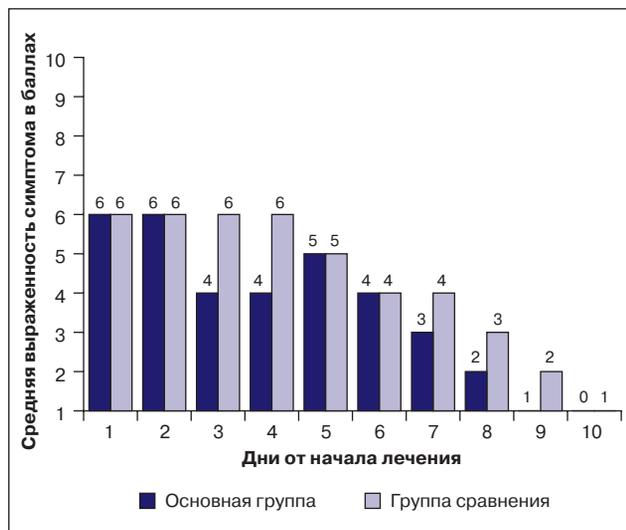
АКВАЛОР®

ВИТАМИШКИ®

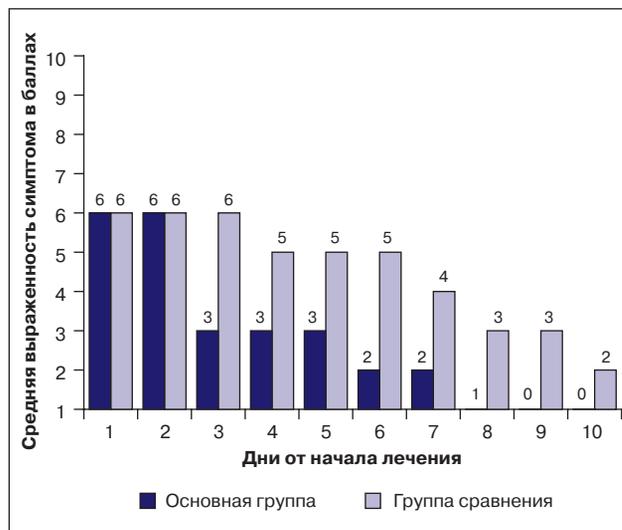


Укрепление детского иммунитета  
изнутри и снаружи

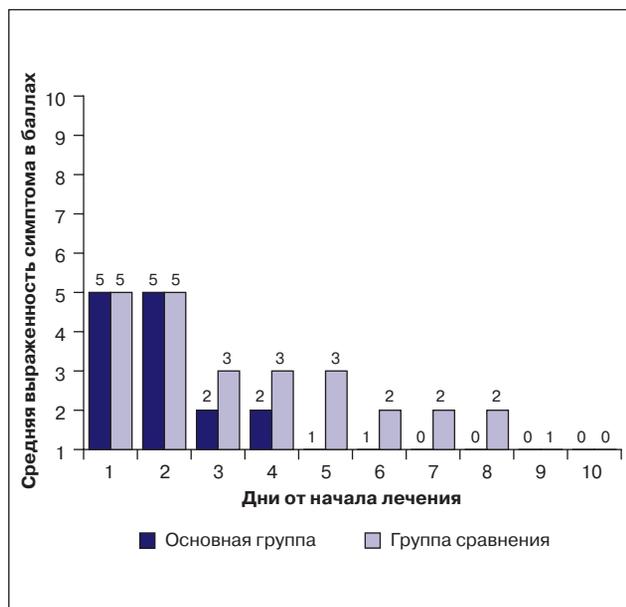
**Рис. 3.** Динамика симптома «Нарушение носового дыхания» по 10-балльной шкале



**Рис. 4.** Динамика симптома «Гиперемия слизистой оболочки полости носа» по 10-балльной шкале



**Рис. 5.** Динамика симптома «Наличие дорожки слизи в глотке» по 10-балльной шкале



В группе сравнения также отмечалась положительная динамика функциональных показателей носового дыхания, однако субъективное выздоровление пациентов оставалось по времени с таковым в сравнении с основной группой. Больные предъявляли жалобы на выраженную сухость слизистой оболочки полости носа, выраженные трудности при самостоятельном туалете носа, более длительное снижение обоняния.

Результаты исследования носового дыхания методом передней активной риноманометрии до и после лечения представлены в табл. 2, 3.

Аллергических и других нежелательных/побочных реакций при проведении комплексного лечения с применением спрея гипертонического не зафиксировано. Переносимость применения данного препарата оценивалась как очень хорошая у всех пациентов.

Оценка эффективности проводимого лечения (по мнению врачей и пациентов) представлены в табл. 4 и на рис. 6, 7.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что препарат АКВАЛОР форте гипертонический, проникая во все отделы полости носа и носоглотки, активно очищает и увлажняет их, позволяет уменьшить вязкость секрета, способствует

**Таблица 2.** Динамика функциональных показателей передней активной риноманометрии у детей, получавших спрей гипертонический

Функциональные показатели	1-й день	3-й день	7-й день
СОП (см <sup>3</sup> /с)	223,5 ± 17,4	406,9 ± 15,1	698 ± 12,1
СС (Па/см <sup>3</sup> в с)	0,7 ± 0,04	0,31 ± 0,07	0,14 ± 0,04

Примечание. Здесь и в табл. 3: СОП — суммарный объемный поток; СС — суммарное сопротивление.

**Таблица 3.** Динамика функциональных показателей передней активной риноманометрии у детей, не получавших спрей гипертонический

Функциональные показатели	1-й день	3-й день	7-й день
СОП (см <sup>3</sup> /с)	222,55 ± 17,4	398,9 ± 18,5	650 ± 19,0
СС (Па/см <sup>3</sup> в с)	0,69 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,19 ± 0,05

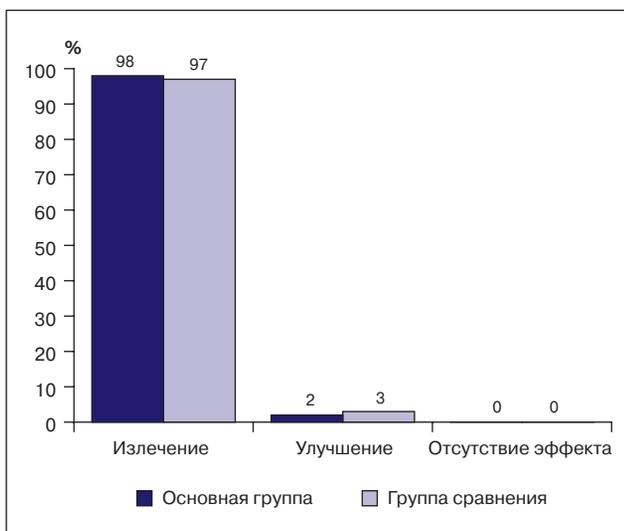
**Таблица 4.** Оценка эффективности лечения у наблюдаемых детей по мнению врачей (А) и пациентов (Б)

(А) Клиническая эффективность (оценка врача)	Основная группа, %	Группа сравнения, %
Излечение	98	96
Улучшение	2	4
Отсутствие эффекта	0	0

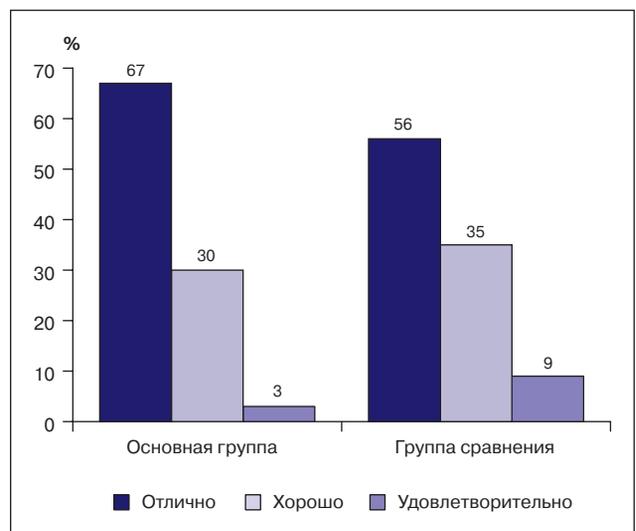
  

(Б) Оценка результатов лечения (оценка пациентов)	Основная группа, %	Группа сравнения, %
Отлично	67	56
Хорошо	30	35
Удовлетворительно	3	9
Отсутствие эффекта	0	0

**Рис. 6.** Оценка эффективности лечения у наблюдаемых детей (по мнению врачей)



**Рис. 7.** Оценка эффективности лечения у наблюдаемых детей (по мнению пациентов)



более легкому самостоятельному и активному удалению отделяемого, а также сокращению частоты и длительности туалета полости носа. Это, в свою очередь, способствует более быстрому восстановлению субъективного самочувствия больных. Препарат обладает опосредованным противоотечным действием.

Спрей гипертонический способствует более быстрой, чем в группе сравнения, нормализации объективных показате-

телей функции носа, поддерживает нормальное физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа. Таким образом, препарат может быть рекомендован как средство комплексной терапии острых неосложненных риносинуситов у детей.

Для профилактики развития ринитов/риносинуситов и ОРВИ у детей могут использоваться изотонические растворы для интраназального применения, в том числе длительно.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сергеев Д. В., Янов Ю. К. и др. Фармакоэпидемиологическая оценка применения антибиотиков при лечении острого синусита в условиях поликлиники и стационара // Рос. оторинолар. — 2005; 1: 144–148.
- Гордиенко Е. В., Цурикова Г. П., Чевалюк Е. В. и др. Роль микробной флоры при разных формах риносинусита в детском возрасте // Новости оторинолар. и логопатол. — 2002; 2: 74–78.
- Гаращенко Т. И., Богомилский М. Р., Стребкова О. А. Алгоритмы рациональной антибиотикотерапии осложненных синуситов у детей // Рос. ринология. — 2002; 2: 108–111.
- Рязанцев С. В., Хмельницкая Н. М., Тырнова Е. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник оториноларингологии. — 2000; 3: 60–64.
- Osuri S. L. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. — 2002; 89: 400–456.
- Bachert C., Hormann K., Mosges R. et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis // Allergy. — 2003; 58: 45–47.

- Berrettini S., Carabelli A., Sellari-Franceschini S. et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors // Allergy. — 1999; 54: 200–235.
- Lanza D. C., Kennedy D. W. Adult rhinosinusitis defined // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. — 1997; 117 (3 Pt. 2): 1–7.
- Кюлев А. И. Ирригационная терапия верхних дыхательных путей. — М.: Медицина, 1987.
- Papsin B., McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment // Can. Fam. Physician. — 2003; 49: 168–173.
- Baraniuk J. N., Ali M., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation and acoustic rhinometry // Clin. Exp. Allergy. — 2002; 32 (4): 543–550.
- Ural A., Oktemer T. K., Kizil Y. et al. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study // J. Laryngol. Otol. — 2009; 123 (5): 517–521.
- Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations // Laryngoscope. — 2006; 116 (6): 878–882.
- Talbot A. R., Herr T. M., Parsons D. S. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution // Laryngoscope. — 1997; 107 (4): 500–503.

Е.А. Пырьева, В.И. Дронова

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

# Современные подходы к оптимизации вскармливания детей первого года жизни

### Контактная информация:

Пырьева Екатерина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры питания детей и подростков ГОУ ДПО РМАПО

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: (495) 959-86-96, e-mail: EPyriev@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Рассмотрены новые подходы к оптимизации вскармливания детей грудного возраста. Указана роль пробиотических культур в сохранении здоровья детей. Представлены новые сведения об эффективности использования молочной смеси, обогащенной лактобактериями (*Lactobacillus fermentum hereditum* CECT5716), выделенными из грудного молока, в питании детей, получающих искусственное вскармливание.*

**Ключевые слова:** дети, пробиотики, лактобактерии, вскармливание.

130

Полученные в последние годы данные существенно расширили представление о влиянии микрофлоры кишечника на здоровье и развитие ребенка. Кишечная микробиота воздействует на многие метаболические процессы, включая пищеварение (ферментация пищевых волокон и др.), синтез короткоцепочечных жирных кислот и витаминов (К, В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>), регуляцию гомеостаза и пр. [1, 2].

Протективная роль нормальной микрофлоры кишечника (НМК) реализуется не только на уровне пищеварительного тракта, но и организма в целом путем формирования иммунологической толерантности и участия в противовоспалительных процессах [3]. Противоинфекционное влияние НМК осуществляется при помощи механизмов колонизационной резистентности, антагонистической активности бактерий-комменсалов, за счет оптимизации кишечного барьера [1, 2]. Под влиянием пробиотиков индуцируются иммунологические процессы: развитие GALT системы, дифференцировка Th лимфоцитов, синтез секреторного иммуноглобулина (sIg) A, выработ-

ка цитокинов ИЛ 10 и TGF β, способствующих становлению механизмов пищевой толерантности [3–5].

Формирование кишечной микрофлоры начинается сразу же после рождения ребенка и особенно активно продолжается в первые 3 мес жизни [2, 6–8]. Влияние на этот процесс оказывают различные факторы, в том числе использование антибактериальных препаратов в неонатальном периоде, особенности микрофлоры матери, способ родоразрешения, характер вскармливания и т.п. Показано, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, на первом месяце жизни число лакто- и бифидобактерий в 10 раз меньше, чем у сверстников, родившихся естественным путем, что достоверно повышает риск развития функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аллергических реакций [9, 10]. Назначение в неонатальном периоде антибактериальной терапии приводит к преобладанию антибиотикорезистентных штаммов, повышению продукции IgE и интерлейкина (ИЛ) 4 [7, 8].

E.A. Pirjeva, V.I. Dronova

Russian Medical Academy of Postgraduate Studies Roszdrav, Moscow

## Modern approach to optimization of children's feeding on their first year of life

*New approach to optimization of feeding of infants on their first year was regarded in this article. The role of probiotics in children's health maintenance has been underlined in the article as well. Also there's new information upon efficacy of a milk formula enriched with lactobacteria (*Lactobacillus fermentum hereditum* CECT5716), extracted from breast milk, in nourishment of infants receiving artificial formulas.*

**Key words:** children, probiotics, lactobacteria, feeding.

Безусловно, особое значение для структуры кишечной микрофлоры ребенка имеет характер вскармливания. В связи с этим интерес представляют данные о микробиологическом составе женского молока. Исследования, проведенные с использованием метода полимеразной цепной реакции, продемонстрировали присутствие в нем широкого спектра микроорганизмов, доминирующее место среди которых принадлежит лакто- и бифидобактериям. В значительно меньших количествах были выделены стафилококки, стрептококки, клостридии, энтерококки, бактероиды [11–13]. Грудное молоко здоровых женщин содержит до  $10^9$  микробных тел/литр [13].

Недостаточное поступление в организм ребенка пробиотиков определенного класса (лакто- и бифидобактерий) приводит к задержке колонизации кишечника и вносит негативные коррективы в формирование кишечной микрофлоры и связанных с ней функций. В результате повышается риск развития инфекционно-воспалительных процессов, патологических изменений иммунного гомеостаза с преобладанием активности Th2 механизмов, участвующих в аллергических реакциях [9, 13].

Для оптимизации состояния микробиоты, а следовательно, показателей здоровья и развития детей, активно разрабатывается направление по обогащению детских продуктов (адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания, продуктов прикорма) пробиотическими культурами. С этой целью используют различные штаммы бифидо- и лактобактерий и их комбинации с пребиотиками. Получены многочисленные доказательства эффективности такого подхода. Тем не менее, выбор оптимального пробиотического компонента остается предметом активного изучения и обсуждения.

Использование в качестве пробиотика лактобактерий привлекает внимание благодаря их отчетливо выраженным протективным свойствам. В 2003 г. молочнокислые бактерии (*Lactobacillus fermentum*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*) были выделены из грудного молока [12]. Основной путь проникновения лактобактерий в женское молоко — эндогенный, а источником служит кишечная микрофлора женщины. Дендритные клетки могут проникать в эпителий кишечника, служа акцепторами пробиотиков из просвета кишки. По лимфатической системе они могут перемещаться на поверхность слизистых оболочек респираторного и мочеполового тракта, а также молочных желез [14, 15].

Лактобактерии относят к многофункциональным культурам, обладающим комплексной протективной активностью (табл.).

Молочнокислые бактерии ферментируют лактозу и способны ингибировать рост условно-патогенной флоры, что позволяет отнести их к факторам профилактики функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста. Известно, что у детей, страдающих младенческой коликой и задержкой стула, количество лактобацилл меньше, чем у здоровых сверстников [11].

Штаммы пробиотиков, используемые в педиатрической практике, должны обладать доказанной физиологичностью, безопасностью и эффективностью. Именно поэтому для детей первого года жизни особый интерес представляют те лакто- и бифидобактерии, источником которых служит женское молоко. В связи с этим компанией HiPP в новую линейку смесей были введены лактобактерии (*L. fermentum hereditum*), выделенные из грудного молока.

Штамм *L. fermentum hereditum* СЕСТ5716 имеет единичное происхождение и полностью соответствует критериям безопасности пробиотиков (включен в список таксономических единиц, предлагаемых европейским управлением по контролю за качеством продуктов питания EFSA, 2007). Доказано отсутствие у него способности к транслокации даже при использовании дозы, в 10000 раз превышающей физиологическую [16].

*L. fermentum hereditum* имеют выраженную функциональную активность. В экспериментальной модели продемонстрирована их высокая (более 70%) способность к выживанию при прохождении через ЖКТ (для сравнения: у LGG — не превышает 41%). *L. fermentum* обладают достаточной чувствительностью к антибиотикам и ферментативной активностью в отношении лактозы, способны активно синтезировать антимикробные соединения (бактериоцины, перекиси, молочную кислоту и др.), а также стимулировать выработку лизоцима и sIgA [16, 17].

*L. fermentum hereditum* не стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, 12; ФНО  $\alpha$ ) и экспрессию маркеров созревания, свойственных отдельным видам лактобактерий. На фоне применения пробиотика моделируется образование противовоспалительного ИЛ 10, уменьшается уровень ФНО  $\alpha$  и ИЛ 2, 5, 6. У штамма также не выявлено способности к производству биогенных аминов (тирамина, гистамина, путресцина и др.), свойственной ряду пробиотиков [16, 17].

**Таблица.** Свойства лактобактерий и механизмы их реализации

Протективный эффект	Механизм реализации
Угнетение роста патогенных бактерий	Конкуренция адгезия, снижение уровня pH за счет выработки органических кислот, синтез антимикробных соединений (перекисей, бактериоцинов и др.)
Укрепление барьерной функции кишечника	Стимуляция продукции слизи, укрепление муцинового слоя
Иммунорегуляция	Участие в процессах иммунологической памяти. Стимуляция выработки секреторного IgA, лизоцима и др. Регуляция баланса Т хелперов
Участие в воспалительных реакциях	Регуляция противовоспалительных эффектов через Toll-рецепторы. Усиление продукции ИЛ 10, TGF $\beta$ , уменьшение концентрации ИЛ 12 и ФНО $\alpha$

Естественное происхождение, безопасность и функциональная активность *L. fermentum hereditum* СЕСТ5716, доказанные в экспериментальных и клинических исследованиях, определили выбор культуры в качестве пробиотика при производстве адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания HiPP «Combiotic 1, 2, 3». «Combiotic» — оригинальное название симбиотической комбинации с одновременным введением в продукт лактобактерий и пребиотиков — галактоолигосахаридов (ГОС).

Эффективность использования адаптированных молочных смесей с включением лактобактерий (*L. fermentum*) для вскармливания детей первого года жизни была подтверждена в контролируемых клинических испытаниях [18]. В двойном слепом рандомизированном исследовании под наблюдением находилось 137 здоровых детей в возрасте от 21 дня до 6 мес, получающих искусственное вскармливание. Дети были разделены на две группы — основную, которая получала адаптированную молочную смесь с включением пробиотика *L. fermentum hereditum* и ГОС, и контрольную, в которой использовали аналогичную смесь, но без пробиотика. Оценивали клиническую переносимость продукта (соматометрические параметры детей, аллергические реакции, диспепсические явления) и показатели заболеваемости. В группе детей, получавших смесь с включением *L. fermentum hereditum*, отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение частоты

инфекции ЖКТ (на 71,5%). Полученные данные нашли подтверждение в аналогичном исследовании, проведенном у 215 детей второго полугодия жизни, для вскармливания которых использовали адаптированные молочные смеси HiPP «Combiotic 2»: достоверно уменьшилась не только частота инфекций ЖКТ (на 46%), но и респираторных заболеваний (на 27%). В обоих исследованиях отмечена хорошая клиническая переносимость смесей.

### Заключение

Таким образом, включение в состав смесей HiPP «Combiotic» *L. fermentum hereditum*, выделенных из грудного молока, оптимизирует микрофлору кишечника ребенка и тем самым оказывает благоприятное влияние на состояние здоровья детей, снижая риск инфекционных заболеваний. Линейка смесей HiPP с комбинацией пробиотиков и пребиотиков, предназначена для вскармливания здоровых детей первого года жизни, особенно при угрозе состоянию кишечной микробиоты (роды путем кесарева сечения, получение антибактериальной терапии и др.).

Представленные данные свидетельствуют о перспективности применения в качестве пробиотического компонента детских молочных смесей лактобактерий, а также о необходимости комплексной оценки функциональных возможностей продуктов с их включением путем дополнительных контролируемых клинических испытаний.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. — М.: Грантъ, 2001. — 286 с.
2. Микрофлора пищеварительного тракта / под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
3. Mach T. Clinical use fullness of probiotics in inflammatory bowel diseases // J. Physiol. Pharmacol. — 2006; 57 (Suppl. 19): 23–33.
4. Broekaert I.J., Walker W.A. Probiotics and chronic disease // J. Clinical Gastroenterol. — 2006; 40 (3): 270–274.
5. Van der Aa L.B., Heymans H.A.S., van Aaderen W.M.C. et al. Probiotics and probiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence // Pediatric Allergy Immunology. — 2009; 7: 19–35.
6. Кафарская Л.И., Шуникова М.Л., Ефимов Б.А. и др. Особенности формирования микробиоты у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков // Педиатрическая диетология. — 2011; 8 (2): 94–99.
7. Favier C.F., Vaughan E.E., de Vos W.M., Akkermans A.D.L. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // Appl. Environ. Microbiol. — 2002; 68: 219–226.
8. Harmsen H.J.M., Wildeboer-Veloo A.C.M., Raangs G.C. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed infants by using molecular identification and detection methods // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2000; 30: 61–67.
9. Fernandez M.F., Boris S., Barbes C. Probiotic properties of human lactobacilli strains to be used in the gastrointestinal tract // J. Appl. Microbiol. — 2003; 94: 449–455.
10. Saavedra J.M. Probiotic agents: clinical applications in infants and children. In: Infant formula: closer to the reference. — Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2002. — P. 15–27.
11. Heikkila M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk // J. Appl. Microbiol. — 2003; 95: 471–478.
12. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // J. Pediatr. — 2003; 143: 754–758.
13. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Am. J. Clin. Nutr. — 1999; 69: 1035–1045.
14. Rescigno M., Urbano M., Valsazina B. et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria // Nat. Immunol. — 2001; 2: 361–367.
15. Martin R., Heiling Zoetendal E.G. Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in colonization of the infant gut // J. Appl. Microbiol. — 2007; 103: 2638–2644.
16. Lara-Villoslada F., Diaz-Ropero M.P., Rodriguez J.M. et al. Safety assessment of *Lactobacillus fermentum* CECT5716? A probiotic strain isolated from human milk // J. Dairy Reseach. — 2009; 76: 1–6.
17. Diaz-Ropero M.P., Martin R., Sierra S. et al. Two lactobacillus strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response // J. Appl. Microbiol. — 2007; 102: 337–343.
18. Maldonado J., Canabate F., Sempere L. et al. The human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces the incidence of gastrointestinal and respiratory infections in infants. A randomised controlled trial comparing a GOS containing follow-on formula vs the same formula containing probiotic // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2011. [Epub ahead of print].

**М.Д. Бакрадзе, Д.Ю. Акоева**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Лихорадка у детей. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

### Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна, доктор медицинских наук, руководитель отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21, e-mail: bakradze@nczd.ru

Статья поступила: 08.08.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Лихорадка — самый частый симптом заболеваний в детском возрасте. В течение первых двух лет жизни у ребенка обычно отмечается 4–6 эпизодов повышения температуры тела, что является причиной беспокойства родителей. Именно поэтому лихорадка — один из наиболее распространенных поводов для обращения к педиатру, а стремление врачей назначить жаропонижающие средства вполне естественно. В связи с массовым применением антипиретиков очень важен выбор наиболее безопасных из них, а также обязательная информированность как врачей, так и родителей о наличии конкретных показаний к снижению температуры тела у ребенка.*

**Ключевые слова:** дети, лихорадка, жаропонижающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты.

133

Прежде чем принимать решение о снижении температуры тела, необходимо уточнить, какой показатель считается нормальным, разобраться в патогенезе лихорадки и ее биологической роли, затем оценить целесообразность снижения температуры.

Нормальные значения температуры у детей при аксиллярном измерении — до 37,5°C, при ректальном измерении — выше на 0,5–0,6°C. Пределы нормальной температуры могут варьировать в течение суток от 0,5 до 1,0°C с максимальным повышением в вечернее время [1]. Классификация по степени повышения температуры следующая: субфебрильная — 37,2–37,9; фебрильная — 38,0–38,9; высокая фебрильная — 39,0–40,9; гипертермическая — свыше 41,0°C.

### Механизм развития лихорадки

Лихорадка — это защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей и выражающаяся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры

тела. Причины лихорадки разнообразны, однако наиболее часто лихорадка встречается при инфекционных заболеваниях, в ответ на воздействие пирогенов вирусной или бактериальной природы. Движущим механизмом лихорадки является способность гранулоцитов и макрофагов синтезировать и выделять при активации эндогенные белковые пирогены, интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны. Терморегуляторный центр, который осуществляет регуляцию механизмов теплопродукции и теплоотдачи и обеспечивает тем самым нормальную температуру тела и ее суточные колебания, выступает в качестве мишени для действия эндогенных пирогенов. ИЛ 1 считается основным иницирующим медиатором в механизме развития лихорадки: он стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина,  $\alpha$ -1-антитрипсина и церулоплазмина. Под действием ИЛ 1 иницируется продукция Т лимфоцитами ИЛ 2, повышается экспрессия клеточных Ig-рецепторов, происходит усиление пролиферации В лимфоцитов и стимуляция секреции антител. Взаимодействие ИЛ 1

**M.D. Bakradze, D.Y. Akoeva**

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

## Pediatric fever. Use of non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID's)

*Fever is the commonest symptom of pediatric diseases. During first two years of life the child usually experiences about 4–6 fever episodes that are normally cause of enormous parental concern. That is why fever is one of the commonest reasons of calling a pediatrician, and it's quite natural that physicians tend to prescribe anti-fever medications. Due to mass consumption of various febrifuges it's quite important to choose the safest of them, as well as informing doctors and parents about certain cases when febrifugal treatment is necessary.*

**Key words:** children, fever, febrifuges, non-steroid anti-inflammatory drugs.

с рецепторами нейронов центра терморегуляции ведет к активации циклооксигеназы и повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата с изменением внутриклеточного соотношения  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Данные процессы лежат в основе изменения чувствительности нейронов и сдвига терморегуляторного баланса в сторону усиления теплопродукции и уменьшения теплоотдачи. Таким образом, устанавливается новый, более высокий уровень температурного гомеостаза, что приводит к повышению температуры тела [2].

### Отрицательные стороны лихорадки

Происходит ряд метаболических сдвигов, развивающихся при лихорадке: азотистый баланс становится отрицательным, снижается синтез альбумина в печени, увеличивается расход энергии и потеря воды с потом и дыханием, а при тяжелых бактериальных инфекциях, под влиянием усиленной секреции антидиуретического гормона, снижается диурез, что может вызвать гипонатриемию. Говоря об отрицательных проявлениях лихорадки, следует заметить, что они возникают при приближении температуры тела к 40–41°C. Среди них — дегидратация вследствие значительных потерь воды при дыхании (резко повышенное потребление кислорода и выделение углекислого газа организмом) и потоотделении; нарушение микроциркуляции, признаком которого является мраморный рисунок кожи, холодные конечности, «гусиная кожа», а также возможное развитие отека мозга, судорог [1].

### Биологическая роль лихорадки

Существуют и положительные стороны лихорадки. Как было сказано выше, лихорадка — защитная функция, благодаря которой организм ребенка самостоятельно борется с возникшей инфекцией. Биологическая роль лихорадки заключается в стимуляции иммунных реакций, фагоцитоза, увеличении синтеза интерферонов, активации и дифференцировки лимфоцитов, стимуляции продукции антител. Лихорадка снижает способность к размножению многих организмов, а при температуре выше 38,5°C некоторые бактерии и вирусы погибают. Учитывая эти данные, следует с осторожностью относиться к немедленному снижению температуры у лихорадящего ребенка.

### Целесообразность снижения температуры

Не всякое повышение температуры тела является абсолютным показанием для его снижения. Тем не менее, жаропонижающие назначают 95% больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ) даже при субфебрильном повышении температуры (ниже 38°C) [3].

Следует отметить, что при большинстве инфекций максимум температуры устанавливается в пределах 39,5–40,0°C, что не грозит стойкими расстройствами здоровья ребенка [4]. Истинный дискомфорт ребенку доставляет лихорадка с температурой тела выше 40°C. Именно с такой лихорадкой необходимо бороться, однако не обязательно добиваться полной нормализации температуры: для снижения дискомфорта, подавления болезненных ощущений, сопровождающих лихорадку, достаточно снизить температуру на 1°C [1].

Перед тем, как назначить лихорадящему ребенку жаропонижающие средства, можно использовать **физические методы охлаждения**. Следует регулярно проветривать помещение, в котором находится ребенок; раскрыть ребенка (при этом температура помещения должна быть

около 20–23°C), положить «холод» на лоб и крупные сосуды и при необходимости сделать обтирание водой комнатной температуры. Обтирания холодной водой или спиртовым раствором нецелесообразны, так как могут привести к спазму периферических сосудов и препятствовать теплоотдаче. Такой метод бывает достаточным для снижения температуры тела, а также значительно снижает объем фармакотерапии [2].

В случае неэффективности физических методов охлаждения, следует перейти к **терапевтическому методу** — назначению антипиретиков. Далее представлены показания к назначению жаропонижающих препаратов детям, рекомендованные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5]:

- 1) здоровым детям в возрасте старше 3 мес: при температуре выше 39,0°C и/или дискомфорте, мышечной ломоте и головной боли;
- 2) с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре выше 38–38,5°C;
- 3) с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, центральной нервной системы при температуре выше 38,5°C;
- 4) первых 3 мес жизни при температуре выше 38°C.

Одним из строгих показаний к применению жаропонижающих средств является развитие стойкой злокачественной гипертермии с нарушением микроциркуляции, о которой говорилось выше. В данном случае к снижению температуры ребенка необходим комплексный подход: растирание и назначение жаропонижающих препаратов в домашних условиях, а также введение дезагрегантов в условиях стационара [4].

Следует избегать регулярного назначения жаропонижающих (несколько раз в день, особенно при субфебрильных цифрах) ввиду создания картины ложного благополучия, в результате чего, например, затрудняется диагностика бактериальной инфекции [6]. Также жаропонижающие средства не рекомендованы к назначению детям, которые получают антибиотики, ведь именно температурная кривая является одним из важных показателей эффективности антибактериальной терапии.

Если назначение жаропонижающих средств оправдано, выбор препарата необходимо основывать на таких критериях, как безопасность (в первую очередь), эффективность, отсутствие побочных эффектов, наличие удобной лекарственной формы и дробной дозировки. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлена масса жаропонижающих препаратов, однако не все они могут использоваться для лечения у детей. Жаропонижающие средства, противопоказанные к назначению в педиатрической практике приведены в таблице [7–9].

Существуют определенные требования к препарату жаропонижающего действия для детей: безопасность, эффективность, отсутствие побочных эффектов и наличие удобной лекарственной формы. В настоящее время в качестве наиболее безопасных жаропонижающих средств для детей используются 2 препарата: **парацетамол** (жаропонижающее средство первого выбора) и **ибупрофен** (жаропонижающее средство второго выбора) [5, 6], выпускаемые в лекарственной форме для детей. Они официально рекомендуются ВОЗ, национальными программами, а также отвечают критериям безопасности и эффективности [1, 5–7].

В 1957 г. Стюарт Адамс вместе с химиком Джоном Николсоном начали исследовать группу фенилпропионовых кислот, а в 1962 г. был создан BTS 13621,

# ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Длительное действие - до 8 часов!

- Для детей с 3 месяцев до 12 лет\*
- Без сахара, алкоголя и красителей



**Нурофен® для детей.**  
Помогает избавиться от боли и жара.



Реклама. Товар сертифицирован. Рег. уг. П N014745/01, ЛСР-006017/08  
\* Различные формы препарата показаны для разных возрастов.

**Таблица.** Жаропонижающие средства, противопоказанные к назначению в педиатрической практике [8–10]

Препараты	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антипирин</li> <li>• Амидопирин</li> <li>• Фенацетин</li> </ul>	Нефротоксичность, угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз)
Нимесулид	Гепатотоксичность
Метамизол натрия (Анальгин)	Угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз)
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	Риск развития синдрома Рея (печеночная энцефалопатия)

широко известный в наше время как ибупрофен (представитель группы нестероидных противовоспалительных средств). Препарат показал хорошую эффективность, переносимость и вызывал менее выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, чем ацетилсалициловая кислота, что впоследствии было подтверждено многими клиническими исследованиями [6]. В Великобритании с 1983 г. препарат поступил в продажу как лекарственное средство, отпускаемое без рецепта, под названием «Нурофен». В настоящее время ибупрофен имеет много названий и применяется как у взрослых, так и у детей для купирования лихорадки и боли [11].

Необходимо помнить, что ибупрофен имеет не только жаропонижающее, но и анальгезирующее, а также выраженное противовоспалительное действие: в отличие от ацетаминофена (парацетамола) обладает не только центральным, но и периферическим действием. Ингибирование синтеза простагландинов в очаге повреждения приводит к снижению активности воспаления, уменьшению фагоцитарной продукции цитокинов острой фазы воспаления. Выявленная противовоспалительная активность обуславливает расширение показаний ибупрофена в сравнении с парацетамолом [12]: он используется не только в качестве жаропонижающего при ОРВИ, гриппе и других инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры, но и при головной, зубной боли, отитах, тонзиллитах, невралгиях, а также травматических воспалениях мягких тканей. Показанием к назначению ибупрофена может служить и гипертермия после иммунизации [13].

Препарат Нурофен для детей (ибупрофен) разрешен к безрецептурному применению у детей с 3 мес. Выпускается в двух формах — суспензии и свечи. Суспензия не содержит спирта, сахара и искусственных красителей (в связи с чем редко вызывает аллергические реакции), выпускается в удобных флаконах со специальным мерным шприцем, благодаря которому не проливается при приеме. Свечи — удобная лекарственная форма для детей, плохо переносящих пероральный прием лекарственных препаратов [14].

При пероральном приеме ибупрофен хорошо абсорбируется, частично всасываясь в желудке и полностью — в тонком кишечнике. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови при приеме детской суспензии натощак составляет от 45 мин до 1 ч, при приеме после еды — от 1,5 до 2,5 ч. Ибупрофен метаболизируется в печени, быстро выводится из плазмы и обладает относительно коротким периодом полувыведения — около 2 ч. Выводится ибупрофен почками и в меньшей степени с желчью. Экскреция метаболитов

с мочой обычно завершается в течение 24 ч с момента приема последней дозы, а полная экскреция ибупрофена и его метаболитов с мочой находится в линейной зависимости от дозы препарата [14].

Рекомендованная разовая доза препарата для детей в виде свечей (суппозиториев) составляет 5–10 мг/кг массы тела ребенка, при максимальной суточной дозе не более 30 мг/кг массы тела в сутки, с интервалом между приемами не меньше 4–5 ч. В виде суспензии рекомендованные дозы препарата определяются по следующей схеме: детям от 6 до 12 мес — по 2,5 мл 3–4 раза в сут; от 1 года до 3 лет — по 5 мл 3 раза в сут; от 4 до 6 лет — по 7,5 мл 3 раза в сут; от 7 до 9 лет — по 10 мл 3 раза в сут; от 10 до 12 лет — по 15 мл 3 раза в сут. В качестве жаропонижающего ибупрофен для детей должен использоваться не дольше 3 дней, в качестве обезболивающего — не больше 5 дней.

### Эффективность ибупрофена

Терапевтическим действием препарат обладает в дозе 5 мг/кг, однако наибольший клинический эффект достигается при использовании 6–10 мг/кг массы тела, что подтверждено в клинических исследованиях [6, 15, 16]. Эффективность ибупрофена в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства у детей была широко изучена, в том числе в сравнении с парацетамолом [17, 18].

Результаты исследований демонстрируют, что после однократного приема ибупрофена в дозировке 10 мг/кг наблюдается более высокая эффективность и продолжительность действия, чем при приеме парацетамола в аналогичной дозе (10 мг/кг ацетаминофена) [16–18]. При более продолжительном лечении в дозе от 7 до 10 мг/кг на один прием ибупрофен проявляет сравнимую или более высокую жаропонижающую активность, чем парацетамол в такой же дозировке (10 мг/кг ацетаминофена на прием). Кроме того, у пациентов, получавших ибупрофен, отмечался более продолжительный жаропонижающий эффект, по сравнению с группой, получавшей парацетамол [8, 19].

Из этого следует, что ибупрофен переносится пациентами так же хорошо, как и парацетамол, вне зависимости от возраста и продолжительности лечения. Частота возникновения нежелательных явлений также сопоставима, при этом показана более высокая эффективность ибупрофена при назначении в аналогичных с парацетамолом дозах.

### Безопасность ибупрофена

С учетом широкого использования ибупрофена в педиатрической практике препарат должен отвечать крите-

риям безопасности. Данные исследования, включавшего 84192 ребенка в возрасте от 6 мес до 12 лет, доказывают, что ибупрофен для детей считается одним из лучших нестероидных противовоспалительных препаратов [20]. В исследовании оценивали повышение риска госпитализации детей, получавших по поводу лихорадки ибупрофен в дозе 5 или 10 мг/кг, по сравнению с детьми, получавшими парацетамол в дозе 12 мг/кг. Результаты свидетельствуют, что риск возникновения серьезных побочных эффектов при использовании ибупрофена не выше, чем при использовании парацетамола. Серьезные неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта возникали очень редко. Стоит также отметить, что по сравнению с парацетамолом ибупрофен имеет меньшую токсичность при передозировке и высокий порог безопасности. В отличие от парацетамола ибупрофен не образует токсичные метаболиты. Он имеет относительно большой терапевтический индекс, который примерно в 4 раза выше, чем у парацетамола [11, 14].

Ибупрофен противопоказан при почечной и печеночной недостаточности, наличии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в фазе обострения (в том числе при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, желудочно-кишечных кровотечениях), бронхиальной астмы, лейкопении, гемофилии, гипокоагуляции, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также при заболеваниях зрительного нерва и после перенесенной ветряной оспы вследствие возможного развития фасциита [21].

Таким образом, препарат Нурофен отвечает критериям безопасности и эффективности. Выпускается в удобной для использования у детей лекарственной форме — в виде суспензии и свечей. Обладает жаропонижающим, анальгезирующим, а также выраженным противовоспалительным эффектом. Обеспечивает быстрое сниже-

ние высокой температуры тела при лихорадке, имеет длительный жаропонижающий эффект, а также малую токсичность при передозировке. Препарат рекомендован специалистами и может использоваться в педиатрической практике.

### Заключение

Необходимо подчеркнуть, что эффективность назначенной терапии будет выше при совместной работе врача с родителями ребенка. Следует беседовать, давать родителям правильные установки в отношении терапии. Матери ребенка должна быть предоставлена доступная информация о лихорадке, ее значении, вреде бесконтрольного и необоснованного назначения жаропонижающих средств:

- не рекомендовано назначение жаропонижающих средств при температуре ниже 38°C;
- при борьбе с высокой температурой тела у ребенка не обязательно добиваться ее полной нормализации. Достаточно снизить температуру на 1°C для улучшения общего состояния больного. Следует помнить, что резкое снижение температуры также опасно для здоровья ребенка;
- ни в коем случае нельзя назначать жаропонижающие планово (курсами), поскольку существует вероятность «пропустить» серьезную бактериальную инфекцию;
- не рекомендовано назначение жаропонижающих средств ребенку на фоне приема антибиотиков: в таком случае отсутствует возможность адекватной оценки эффективности антибактериальной терапии;
- при частом приеме жаропонижающего препарата высок риск передозировки;
- при сохранении лихорадки после 3-го дня приема жаропонижающего препарата родителям необходимо обратиться в клинику для сдачи анализов крови ребенка, а также за помощью к педиатру.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. — М., 2011.
2. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией // Русский медицинский журнал. — 2008; 16 (3): 113–117.
3. Шохтобов Х. Оптимизация ведения больных с острыми респираторными инфекциями на педиатрическом участке. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 130 с.
4. Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих у детей // Русский медицинский журнал. — 2000; 8 (1): 40–42.
5. The management of fever in children with acute respiratory infection in developing countries. — Geneva: World Health Organization, WHO/ARI/93.30; 1993.
6. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Еще раз о жаропонижающих средствах // Consilium medicum (Педиатрия). — 2007; 2: 59–62.
7. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002; 3: 325, 462.
8. Center for disease control: national reye syndrom surveillance united states // N Engl J. Med. — 1999; 340: 1377.
9. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. Пособие для врачей. — М., 2003.
10. Практические рекомендации для врачей Российской ассоциации педиатрических центров. — М., 2000.
11. Геппе Н.А. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии // Русский медицинский журнал. — 2002; 10 (18): 831–836.
12. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей // Русский медицинский журнал. — 2004; 12 (13): 786–789.

13. Van der Walt J.H., Robertson D.M. Anaesthesia and recently vaccinated children // Paediatr. Anaesth. — 1996; 6 (2): 135–141.
14. Мубаракшина О.А. Актуальность применения НПВП в терапии лихорадки у детей // Русский медицинский журнал. — 2009; 17 (1): 60–63.
15. Carabano Aguado I., Jimenez Lopez I., Lopez-Ceron Pinilla M. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children // Ann. Pharmacother. — 2004; 38 (1): 146–50.
16. van Stuijvenberg M., Derksen-Lubsen G., Steyerberg E. et al. HYPERLINK «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794981>» Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences // Pediatrics. — 1998; 102(5):E51.
17. Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C. et al. HYPERLINK «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454182>» Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial // Health Technol. Assess. — 2009; 13(27): iii–iv, ix–x, 1–163.
18. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // Curr. Med. Res. Opin. — 2009; 25(9): 2207–2222.
19. Autret E., Breart G., Jonville A. et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1994; 46(3): 197–201.
20. Lesko S.M. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old // Pediatrics. — 1999; 104 (4) 1–5.
21. Таточенко В.К. Антипиретики. Как их выбрать и как применять // Практика педиатра. — 2011; 1: 58–60.

С.Б. Крутихина<sup>1</sup>, А.В. Горелов<sup>1</sup>, М.А. Ратникова<sup>2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова<sup>2</sup> Университетская детская клиническая больница, Москва

## Опыт применения селективных холинолитиков при периодической болезни у детей

### Контактная информация:

Крутихина Светлана Борисовна, аспирант кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (499) 248-40-21

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Одним из наиболее распространенных симптомов при данной патологии является абдоминальная боль. В статье представлены современные взгляды на патогенез, подходы к диагностике и лечению периодической болезни. Приводится корреляционный анализ зависимости течения ПБ от варианта мутации в гене MEFV, а также опыт применения селективного блокатора М-холинорецепторов гиосцина бутилбромида для купирования болевого абдоминального синдрома у детей и подростков.

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, болевой абдоминальный синдром, гиосцина бутилбромид.

138

Периодическая болезнь (синоним: армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джэйнуэя–Мозенталя, периодический перитонит, синдром Реймана, болезнь Сигала–Маму, средиземноморская лихорадка) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза.

До недавнего времени периодическая болезнь (ПБ) считалась редкой формой патологии, которая встречалась преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря, особенно у армян, евреев-сефардов, арабов. Встречаемость периодической болезни среди евреев-сефардов, по разным данным, составляет от 1:250 до 1:2000 (частота

носительства мутантного гена — от 1:16 до 1:8), среди армян — от 1:100 до 1:1000 (частота носительства — от 1:7 до 1:4) [1]. За последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости и расширения географии распространенности периодической болезни, вероятно, за счет увеличения числа смешанных браков и миграции населения. Уже описаны случаи периодической болезни в России, Франции, Италии, США, Болгарии, Финляндии, Португалии, Канаде, Турции, Японии и других странах, причем не только у представителей армянской, еврейской или арабской национальностей, но и среди коренного населения.

В 1992 г. E. Pras и соавт. обнаружили, что ген, экспрессия которого вызывает развитие ПБ, находится

S.B. Krutikhina<sup>1</sup>, A.V. Gorelov<sup>1</sup>, M.A. Ratnikova<sup>2</sup><sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University<sup>2</sup> University Pediatric Hospital, Moscow

## Practice of selective cholinergic antagonists in periodic fever treatment in children

Periodic fever — is a hereditary autosomal — recessive disease that is characterized by recurrent serositis and frequent amyloidosis development. One of the most common symptoms of this disease is abdominal pain. This article contains modern approach to pathogenesis, diagnostics and treatment of periodic fever. There is also a correlation analysis of dependence of periodic fever clinical course from gene MEFV mutation, as well as practice of selective M-cholinergic antagonist gioscine buthylbromide for abdominal pain relief in children and adolescents

**Key words:** periodic fever, abdominal pain, gioscine buthylbromide.

на коротком плече 16-й хромосомы рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и туберозного склероза, и кодирует белок пирин, принимающий участие в регуляции воспалительных процессов. Пирин — ядерный транскрипционный фактор, регулирующий воспалительный ответ лейкоцитов, служит негативным регулятором воспалительных процессов при наличии определенного порогового уровня его концентрации. Основой приступов при периодической болезни является спонтанная или индуцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов воспаления, а также развитием асептического воспаления преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. Выброс медиаторов воспаления приводит к развитию болевого синдрома, а образование большого количества эндогенных пирогенов — к развитию лихорадки.

В настоящее время описано около 29 вариантов мутаций в гене *MEFV*. Большинство исследователей считают, что передача осуществляется по аутосомно-рецессивному типу, что доказывает носительство патологического гена. Но некоторые авторы (Heller, 1958; F. Cozzetto, 1961; M. Ribo Golowart, 1980; Harpey, 1981) считают характер передачи доминантным, если в семье оказываются больными четверо и более потомков. E. Sohar (1967) высказывал предположение о гетерозиготном характере наследования. Е.Х. Торосян (1996) выделил 2 клинико-этиопатогенетические формы: малая, с благоприятным течением, проявляется у гетерозигот мужского пола (поздняя манифестация, редкие приступы изолированных форм, отсутствие амилоидоза); манифестная — с тяжелым течением, проявляется у гомозигот обоих полов (ранняя манифестация, смешанные приступы, развитие амилоидоза). Другие авторы (Heller, 1961; P. Godeau, 1980) предполагают существование 2 отдельных фенотипических проявлений. При 1 фенотипе вначале возникает типичная для ПБ картина, и впоследствии присоединяется амилоидоз. При 2 фенотипе амилоидоз считается первичным проявлением, а приступы присоединяются позднее. Наиболее распространены три мутации, на долю которых приходится более 90% случаев ПБ: замена изолейцина на метионин (*M680I*) наблюдается в основном у армян; валина на метионин (*M694V*) и аланина на валин (*V726A*) — у всех этнических групп. Экспрессия гена наблюдается преимущественно во фракции зрелых палочкоядерных лейкоцитов периферической крови и в клетках аденокарциномы человека линии sw 480 [2]. На базе гастроэнтерологического отделения клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова с декабря 2008 по апрель 2010 гг. под наблюдением находилось 30 детей с генетически подтвержденным диагнозом периодической болезни в возрасте от 4 до 17 лет, из них 13 девочек (43%) и 17 мальчиков (57%). Всем детям проведено молекулярно-генетическое обследование образцов ДНК.

Анализ данных, полученных в результате генетического исследования, показал, что 5 детей были гетерозиготами, из них 3 — гетерозиготами по мутации *M694V*, 1 — по мутации *V726A*, 1 — по мутации *R761H*. Остальные 25 детей были разделены на 2 группы: группа детей ( $n = 10$ ) с мутациями в компаунд-гетерозиготном

состоянии и группу детей ( $n = 15$ ) гомозиготных по одной мутации. Самой частой компаунд-гетерозиготной комбинацией явилась комбинация *M694V/V726A* (у 6 детей), а гомозиготной — мутация *M694V* (у 13).

По национальной принадлежности дети разделились следующим образом: армяне — 22, азербайджанцы — 5, русские — 3.

Первые симптомы ПБ появляются, как правило, в детском и юношеском возрасте. По данным Е.Х. Торосян (1996), возрастные распределения представлены таким образом: от 1 до 3 лет — 16,2%, от 4 до 7 лет — 23,4%, от 8 до 12 лет — 38,8%, от 13 до 15 лет — 21,6%; дети первого года жизни заболевают крайне редко. Мальчики болеют в 1,5 раза чаще девочек, что объясняется преобладанием передачи по отцовской линии — от 5,0 до 23,4%; наиболее низкая вероятность передачи от матери к дочери (2,2%) [3].

Анализ наших клинико-анамнестических данных показал, что первые симптомы заболевания у большинства детей появились в возрасте до 5 лет (средний возраст начала заболевания составил  $2,43 \pm 3,32$ ).

При анализе наследственности обнаружено, что у 14 детей (46%) имелись семейные случаи ПБ, причем 8 детей были родными братьями и сестрами. Все дети являлись либо компаунд-гетерозиготами (1 — по мутации *F479L/E148Q*, 3 — по мутации *M694V/V726A*), либо гомозиготами (1 — по мутации *M680I*, 8 — по мутации *M694V*), 1 ребенок имел мутацию *M694V* в гомозиготном состоянии.

Согласно классификации, предложенной Ереванским государственным медицинским университетом, по основным клиническим проявлениям выделяют следующие варианты периодической болезни [3]:

- абдоминальный;
- торакальный;
- суставной;
- лихорадочный;
- смешанный.

Клинически ПБ проявляется возникающими через определенные интервалы (дни–недели–месяцы) стереотипными приступами лихорадки. Лихорадке могут сопутствовать болевые синдромы, связанные с развитием неспецифического воспаления в серозных и синовиальных покровах. Любая атака сопровождается лабораторными признаками воспаления: лейкоцитозом, увеличением СОЭ и других воспалительных белков, повышением  $\alpha$ - и  $\beta$ -фракции глобулинов, снижением активности миелопероксидазы нейтрофилов. Вне приступа клинические признаки болезни отсутствуют, лабораторные показатели постепенно нормализуются.

Самый частый и постоянный симптом периодической болезни — лихорадка, который встречается в 96–100% случаев [1]. Абдоминальный болевой синдром (асептический перитонит) выявлен в 91% случаев, изолированно — в 55% [1]. Длительность абдоминального варианта ПБ обычно составляет от 1 до 3 дней, реже удлиняется до 1–2 нед. Суставной синдром может проявляться как артралгиями на фоне повышения температуры тела, так и воспалением крупных суставов. Артриты и артралгии, по различным данным, наблюдаются в 35–80% случа-

ев [1]. Продолжительность суставного варианта приступа ПБ составляет 4–7 дней, иногда удлиняется до 1 мес. Торакальный вариант изолированно встречается в 8%, в сочетании с абдоминальным синдромом — в 30%. Кожные изменения во время приступа ПБ встречаются в 20–30% случаев [1]. Наиболее типичным проявлениям считается рожеподобная сыпь, но может встречаться везикулезная сыпь с пурпурной окраской элементов, а также узелки, ангионевротические отеки, аллергические реакции вплоть до отека Квинке и крапивницы. Другие проявления ПБ — головная боль (часто бывает «предвестником» приступа), асептический менингит, перикардит, миалгия, гепатолиенальный синдром, острый орхит. Частота и периодичность приступов варьируются у разных больных в широких пределах: от нескольких раз в неделю до 1–2 раз в несколько лет.

Среди клинических форм ПБ у детей доминируют абдоминальная, которая встречается в 43,1% случаев, и смешанная — в 50,3% [3].

Основными симптомами заболевания, по нашим данным, являлись лихорадка — у 30 (100,0%), боли в животе — у 28 (93,3%), которые сопровождались рвотой (у 5 больных; 16,6%) и диареей (у 3; 10,0%), торакалгии — у 15 (50,0%), артралгии — у 18 (60,0%) детей. Пятеро пациентов (16,6%) прооперированы в связи с симптомами «острого живота». У 27 (90%) на момент обследования диагностирована смешанная форма ПБ, у 3 детей (10%) — абдоминальная.

Сопоставление данных молекулярно-генетического обследования с клинико-анамнестическими данными показало, что первые симптомы заболевания у большинства детей, которые оказались гомозиготами по мутации *M694V*, появились на 1-м году жизни, лечение требовало неоднократного повышения дозы колхицина для уменьшения частоты и тяжести приступов. У детей, у которых обнаружены мутации *M694V/V726A* в компаунд-гетерозиготном состоянии, не отмечено какой-либо закономерности по времени появления первых симптомов заболевания. У детей с наличием мутаций (*M694V*, *F479L*, *V726A*) в гетерозиготном состоянии никаких отличий в дебюте и течении заболевания по сравнению с клинической картиной при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии не отмечено.

Таким образом, мутация *M694V* в гомозиготном состоянии может проявляться ранним началом, более тяжелым течением, частыми приступами, требующими больших доз колхицина, и, возможно, более ранним развитием амилоидоза почек.

Амилоидоз при ПБ выявляется, по различным данным, у 10–40% больных [4]. У некоторых пациентов, несмотря на довольно частые приступы, амилоидоз не развивается. В основе патогенеза амилоидоза лежит избыточное образование белка-предшественника SAA. Наиболее интенсивное накопление амилоида при ПБ отмечается в органах, где макрофаги занимают фиксированное положение: почки, печень, селезенка. Постепенно все увеличивающиеся отложения амилоида приводят к сдавливанию и атрофии паренхиматозных клеток, склерозу и недостаточности органа. Несмотря на то, что амилоидоз может развиваться в любом органе и ткани, амилоидное

поражение почек играет определяющую роль для прогноза и жизни больного ПБ.

По данным морфологического исследования слизистой оболочки прямой кишки, амилоида не было обнаружено ни у одного больного.

При периодической болезни основой терапии является назначение колхицина. Колхицин обладает антимиотическим эффектом в отношении амилоидобластов (при периодической болезни — макрофагов) и стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу пирина. Колхицин назначается пожизненно в дозе 3 мкг/кг в сут, обычно по 1–2 мг/сут. Препарат хорошо переносится; иногда возникают диспепсические явления, которые не требуют полной отмены препарата. Колхицин в большинстве случаев полностью предотвращает появление приступов ПБ или значительно снижает их частоту и выраженность, предотвращает развитие амилоидоза почек, снижает выраженность его проявлений. При почечной недостаточности дозу снижают исходя из степени снижения клубочковой фильтрации. Препарат может быть временно отменен при острых инфекциях у ребенка.

Все наблюдаемые нами пациенты получали колхицин или безвременника великолепного алкалоид в дозе 0,25–1,5 мг/сут. Ни у одного ребенка препарат не был отменен из-за развития побочных эффектов.

При отсутствии терапии наибольшую опасность представляет развитие почечного амилоидоза, который является единственной причиной смерти больных с ПБ. Анализ заболеваемости у взрослых и детей показывает, что при естественном течении ПБ приблизительно у 50% больных терминальная стадия почечной недостаточности развивается через 5 лет с момента появления протеинурии, у 75% — в течение 10 лет [5].

Не менее важным критерием успешности терапии ПБ у детей является необходимость купирования приступов болей в животе — ключевого проявления абдоминального синдрома, который нередко определяет качество жизни пациентов и диктует необходимость поиска новых подходов купирования данного проявления. Для этих целей в гастроэнтерологической практике успешно используют селективные холинолитики [6–8]. К препаратам этой группы относится гиосцина бутилбромид (Бускопан), имеющий высокую степень аффинности, преимущественно к  $M_3$  рецепторам, локализованным в гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчного и мочевого пузыря (ЖВП, МП).

Препарат распределяется, главным образом, в мышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости.

Препарат плохо всасывается в ЖКТ: после применения внутрь или ректального использования всасывание составляет 8 и 3%, соответственно.

Бускопан обладает низкой системной биодоступностью (менее 1%), поэтому риск развития системных антихолинергических побочных эффектов минимален.

Несмотря на низкую биодоступность, данный препарат оказывает необходимый локальный спазмолитический эффект (в силу высокой аффинности преимущественно к  $M_3$  рецепторам), а также оказывает ганглиоблокирую-



# Бускопан®

от боли и спазмов поможет Вам!



 **БЫСТРОЕ**  
устранение боли

 **НАПРАВЛЕННОЕ**  
действие

 **НАТУРАЛЬНАЯ**  
основа

 **БЕЗ ГОРЕЧИ**  
во рту\*



\*Таблетка покрыта защитной оболочкой.  
При приеме внутрь Бускопан® не оставляет  
горечи во рту. Не разжевывать!

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



Boehringer  
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 411 7801; факс: +7 (495) 411 7802  
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:  
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ВНИМАТЕЛЬНО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

щее действие путем связывания с никотиновыми рецепторами. Будучи четвертичным аммониевым производным препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывает антихолинергического влияния на ЦНС.

У большинства пациентов (71%) эффект в отношении симптомов абдоминальной боли/спазмов отмечается через 15 мин, у 16% — в течение 45 мин после приема препарата. Около 50% пациентов сообщили о существенном облегчении симптомов в течение 30 мин [9, 10].

Так как препарат действует местно (на ЖКТ, ЖВП и МП), незначительно всасывается и не проникает через гематоэнцефалический барьер, частота развития типичных системных атропиноподобных побочных эффектов явля-

ется низкой и сопоставимой с таковой при использовании плацебо [11].

Таким образом, ПБ — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Основными симптомами данного заболевания, по нашим данным, являлись лихорадка и боли в животе. При ПБ основой терапии считается назначение колхицина пожизненно в дозе 3 мг/кг в сут, которая предотвращает появление приступов ПБ или значительно снижает их частоту и выраженность. Для успешного купирования абдоминального синдрома в комплексе с базисной терапией может быть рекомендован препарат Бускопан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brik R., Shinawi M., Kepten I. et al. Familial mediterranean fever: clinical and genetic characterization in a mixed pediatric population of jewish and arab patients // *Pediatrics*. — 1999; 103 (5): 73–75.
2. Арутюнян В. М., Аюпян Г. С. Периодическая болезнь. — М.: МИА, 2000. — С. 7–9, 67–72, 203–216.
3. Малоч А. В. Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей // *Лечащий врач*. — 2008; 1: 115–119.
4. Mimouni A., Magal N., Stoffman N. et al. Familial mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis // *Pediatrics*. — 2000; 105 (5): 70–74.
5. Kallinich T., Haffner D., Niehues T. et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: literature review and consensus statement // *Pediatrics*. — 2007; 119 (2): 474–483.
6. Корниенко Е. А. Боли в животе у детей. Дифференциальный диагноз и алгоритм лечения // *Детская гастроэнтерология и нутрициология*. — 2005; 13 (18): 1197–1201.
7. Щербаков П. Л. Применение спазмолитиков в детской гастроэнтерологии // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. — 2007; 9 (1).
8. Эрдес С. И., Мухаметова Е. М. Абдоминальная боль у детей и пути ее терапии // *Врач*. — 2007; 5.
9. Mueller-Lissner S., Schaefer E., Kondla A. Symptoms and their interpretation in patients self-trating abdominal cramping and pain with butylscopolamine bromide // *Pharmacology Pharmacy*. — 2011; 2: 82–87.
10. Mueller-Lissner S Schaefer E., Kondla A. Hyoscine butylbromide usage: pharmacy-based patient survey on the use of hyoscine butylbromide as over-the-counter medication for treating abdominal cramping and pain in the community // *Manuscript*. — 2010.
11. Tytgat G. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // *Drug*. — 2007; 67 (9): 1343–1347.

## Из истории медицины



Томас Грэм. Эксперимент

### 150 лет назад введен термин «коллоидная химия»

150 лет назад с легкой руки исследователя Томаса Грэма (1805–1869 гг.) в науке появился термин «коллоидная химия». Череда блестящих открытий, смелость мысли, оригинальность методов и неустанная работа — такой была жизнь талантливого химика.

Первые успехи ждали Т. Грэма в Эдинбурге, куда ему посоветовали переехать профессора университета в Глазго. В Эдин-

бургском университете юноша начал самостоятельно вести исследовательскую работу. Он закончил исследование абсорбции газов жидкостями, и в конце 1826 г. в «Философских летописях» появилась его первая статья, за которую Грэм получил гонорар в 6 фунтов — так началась пора непрерывных исканий Томаса Грэма.

Исследуя диффузию газов через пористые перегородки, Грэм в свои 26 лет сформулировал закон: скорость диффузии в газах обратно пропорциональна квадратному корню из его плотности.

Занимаясь вопросами окисления фосфора, Грэм обнаружил, что процесс замедляется в присутствии ничтожно малых количеств некоторых газов. Это открытие стало первым примером «отрицательного катализа» (понятие «катализ» ввел спустя пять лет Якоб Берцелиус).

Т. Грэм заинтересовался условиями получения фосфатов — и снова удача — ему удалось выделить фосфорную кислоту нового типа, названную им метафосфорной. Работа Грэма, посвященная орто-, мета- и пирофосфорной кислотам,

опубликованная в 1833 г., заставила пересмотреть водородную теорию кислот, предложенную Г. Дэви, и заложила фундамент теории многоосновных кислот. Распространив методы исследования газов на жидкости, в том числе на растворы, Грэм открыл осмотический эффект (правда, законы осмоса были сформулированы гораздо позже).

Томасу Грэму принадлежит идея разделения всех веществ на кристаллоиды и коллоиды (1861). Первые образуют стойкие растворы и кристаллизуются, вторые дают нестойкие растворы и легко коагулируют, образуя студенистый осадок. Эти работы заложили основы коллоидной химии. Продолжая исследования газов, Грэм в конце 1860-х годов открыл явление окклюзии — поглощения газов микроскопическими полостями в металлах.

Важность научных открытий Т. Грэма была неоспорима, а сам скромный ученый до конца жизни пользовался небывалым уважением и авторитетом в научной среде. Сегодня его по праву считают самым выдающимся английским ученым XIX века.

Т.А. Полунина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Место флурбипрофена в лечении паратонзиллита у детей

### Контактная информация:

Полунина Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-оториноларинголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 02.07.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

*Воспалительные заболевания небных миндалин — широко распространенная патология в детском возрасте. В комплекс лечения паратонзиллитов, как правило, включаются спреи, растворы для полоскания, рассасывающиеся таблетки, леденцы или пастилки с содержанием различных противовоспалительных компонентов. Их применение уменьшает выраженность болевого синдрома и сокращает сроки лечения, но не исключает применение противовоспалительных препаратов системного действия.*

**Ключевые слова:** фарингит, боль в горле, флурбипрофен.

Паратонзиллит — заболевание, характеризующееся воспалением паратонзиллярной клетчатки и окружающих ее тканей. Между капсулой миндалины и глоточной фасцией находится паратонзиллярная клетчатка, а за глоточной фасцией, латеральнее, располагается клетчатка парафарингеального пространства. Эти пространства заполнены клетчаткой, воспаление которой, а в конечной стадии и абсцедирование, определяют клинику указанного заболевания.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Паратонзиллит развивается вследствие проникновения инфекции в паратонзиллярную клетчатку при недостаточности общих и местных механизмов иммунологической защиты организма. Преимущественно это заболевание развивается в возрасте 7 лет и старше и чаще является осложнением перенесенной ангины или обострением хронического тонзиллита. Возникновению паратонзиллита способствует наличие кариеса зубов. На сопряженность паратонзиллита и хронической

одонтогенной патологии обратил внимание С. Georgalas и соавт. [1]. Анализируя на протяжении 3 лет состояние зубочелюстной системы у больных с паратонзиллитом, в 70% случаев была выявлена значимая периодонтальная патология, что достоверно выше, чем в группе больных с хроническим тонзиллитом, протекающим только с рецидивирующими ангинами.

Травмы и наличие инородных тел в миндалинах и окружающих ее тканях тоже играют роль в развитии паратонзиллита. Сравнительно редко встречается паратонзиллит после перенесенных инфекционных заболеваний, таких как скарлатина, дифтерия. Одним из существенных факторов, способствующих изменению состояния реактивности организма, является охлаждение. Как правило, паратонзиллит имеет выраженный сезонный характер — осень, зима. По мнению Г. Ф. Назаровой [2], при переохлаждении происходит изменение кровообращения в миндалинах, снижается функция мерцательного эпителия, резко меняется коллоидное состояние клеток. Указанные реакции ведут к снижению сопротив-

Т.А. Polunina

Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

## Treatment of paratonsillitis in children with flurbiprophen in children

*Inflammatory disorders of palatine tonsils are quite common in children. Usually complex treatment schemes of paratonsillitis include sprays, mouth rinses, soluble tablets and lozenges that contain various anti-inflammatory components. Their use decrease pain and duration of treatment, but doesn't exclude the use of systemic anti-inflammatory medications.*

**Key words:** pharyngitis, sore throat, flurbiprofen.

ляемости организма, вследствие чего происходит активация патогенных возбудителей, создаются благоприятные условия для развития паратонзиллита.

При паратонзиллите воспалительный процесс может начинаться как на поверхности миндалин, так и в глубине лакун, но более часто инфекция проникает из верхнего полюса небных миндалин, где имеется тонкая капсула и рыхлая соединительнотканная клетчатка, а также глубокие и извилистые лакуны. Сначала в клетчатке развивается инфильтрация, отек с последующим образованием тромбоза мелких вен, некрозом тканей и образование гнойной полости. В воспалительный процесс вовлекается также щечно-глоточная фасция, верхний констриктор глотки и покрывающая его фасция. В первую очередь страдает эпителий, который истончается и может отторгаться.

В своем развитии паратонзиллит проходит стадии экссудативно-инфильтративную, абсцедирования и инволюции. В зависимости от того, где находится зона наиболее интенсивного воспаления, различают передневерхний, передненижний, задний (ретротонзиллярный) и наружный (боковой) паратонзиллиты. Наиболее часто встречаются передневерхние (супратонзиллярные) абсцессы. Иногда они развиваются с обеих сторон. Тонзиллярный флегмонозный процесс в околоминдаликовой клетчатке может развиться во время ангины или вскоре после нее.

Условиями для развития воспалительных процессов в небных миндалинах являются не только патологические изменения в них, но и нарушение механизмов иммунного ответа [3, 4]. Исследование показателей иммунного статуса является одним из приоритетных современных направлений в изучении механизмов возникновения, течения и развития осложнений. Факторы врожденного иммунитета представляют первую линию защиты от возбудителя. Одним из таких защитных факторов являются дефензины — катионные пептиды, секретируемые фагоцитирующими клетками, и активные в отношении бактерий, грибов и многих вирусов. Роль катионных пептидов в регуляции процессов местного иммунитета все больше привлекает внимание исследователей [5, 6]. Основным механизмом действия дефензинов — нарушение целостности и функции цитоплазматической мембраны за счет формирования в ней ионных каналов. Кроме бактериоцидного эффекта, дефензины проявляют хемотаксическую и иммуномодулирующую активность и рассматриваются как одна из неотъемлемых частей врожденного иммунитета и антимикробного иммунного барьера слизистых оболочек. Участвуя в процессах адаптивного антимикробного иммунитета, дефензины потенциально усиливают накопление незрелых дендритных клеток (iDC) в очагах инфекции, формируя комплекс с убитым микроорганизмом, активируют процессы обработки антигена и антигенпрезентации.

Среди дефензинов выделяют две основные группы: альфа и бета. Альфа-дефензины (HNP 1–4) содержатся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Три основных дефензина человека (HNP 1–3) составляют приблизительно 99% всех антимикробных пептидов данного типа. Они синтезируются только нейтрофилами, что позволяет считать их специфическими клеточными маркерами этих клеток. Активация нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах приводит к быстрому высвобождению дефензинов, которые затем обнаруживаются в плазме и других жидкостях организма [5–9].

Среди причинных факторов развития паратонзиллярных абсцессов ведущее место занимают *Beta haemolytic streptococcus*, однако при проведении микробиологического исследования удается выделить негемолитический стрептококк, а также смешанную культуру, включающую *Staphylococcus aureus*, *Neisseria species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteria* и анаэробы [10].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В детском возрасте в 85–90% случаев встречается передневерхний абсцесс, который чаще всего носит односторонний характер [10]. С первых дней заболевания на фоне гипертермии (нередко 39–40°C), общей слабости, головной боли появляется сильная боль на стороне пораженной миндалины. Интенсивность боли нарастает, она иррадирует в область челюсти и уха. Возникает тризм — спазм жевательных мышц с резким ограничением открывания рта, что связано с вовлечением в воспалительный процесс глоточных мышц, височно-нижнечелюстного сустава и крылочелюстной связки. Боль настолько сильна, что ребенок принимает вынужденное положение головы: она наклонена в больную сторону и вперед. Также отмечается гиперсаливация, иногда нарушается функция мягкого неба, в связи с чем могут возникать изменения речи (гнусавость) и дисфагия с забрасыванием пищи или жидкости в носоглотку и полость носа. Подчелюстные лимфатические узлы увеличиваются и становятся болезненными при пальпации.

Фарингоскопическая картина при паратонзиллите зависит от стадии воспалительного процесса. При отечно-инфильтративной стадии на 2–3-е сут появляются отчетливая асимметрия зева, резкая гиперемия и выпячивание небных дужек и мягкого неба. Небные миндалины — одна или две — смещены медиально, могут появляться налеты. Нередко развивается отек мягкого неба и язычка (*uvula*). Стадия абсцедирования приходится на 5–7-е сут заболевания. Если это односторонний процесс, то небная миндалина смещена к центру глотки, возникает асимметрия зева. Миндалины покрыты гиперемированной и отечной небно-язычной дужкой, в верхних отделах которой появляется место выпячивания гнойника в виде возвышения.

Задний паратонзиллярный абсцесс в детском возрасте встречается в 5–8% общего числа случаев [10]. Симптомы общей интоксикации во многом сходны с симптомами передневерхнего абсцесса. При фарингоскопии локализация абсцесса ограничена задней небной дужкой и отсутствием тризма. Важным является то, что задний абсцесс потенциально опасен развитием отека и стеноза гортани, поэтому необходим осмотр гортани.

Нижний паратонзиллярный абсцесс у детей встречается крайне редко и, как правило, обусловлен одонтогенной патологией. Местная симптоматика определяется сильными болями при глотании и высовывании языка, иррадирующими в ухо, асимметрией зева, гиперемией и инфильтрацией нижних отделов миндалин. Максимально выраженные воспалительные изменения отмечаются у основания небно-язычной дужки и в борозде отделяющей миндалину от корня языка и язычной миндалины. Верхний полюс миндалины и верхняя часть небной дужки при данной форме абсцесса мало изменены.

Паратонзиллит следует дифференцировать от флегмонозных процессов, возникающих при заболеваниях крови, дифтерии, скарлатины, рожи глотки, абсцесса язычной миндалины, флегмоны языка и дна полости рта, опухолей.

## ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения паратонзиллита определяется стадией развития воспалительного процесса и имеет три варианта: неоперативное, «полухирургическое» и хирургическое. Независимо от выбранной тактики лечения на всех стадиях заболевания применяется системная антибактериальная терапия.

В настоящее время в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение антибиотиков широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов: амоксициллин/клавуланат в дозе 90 мг/кг в сут или цефотаксим — по 150 мг/кг в сут [11].

Для купирования болевого синдрома применяются симптоматические средства. К числу таких препаратов относятся прежде всего неопиоидные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — парацетамол, ибупрофен, напроксен и кетопрофен. Эти препараты считаются наиболее безопасными, в связи с чем разрешены для безрецептурного отпуска. Детям при боли в горле рекомендованы только парацетамол и ибупрофен, относящиеся к препаратам безрецептурного отпуска в педиатрии. Применения ацетилсалициловой кислоты, напротив, следует избегать, поскольку повышается риск развития синдрома Рея — серьезного, а во многих случаях и угрожающего жизни осложнения, проявляющегося острой энцефалопатией и жировой дегенерацией печени.

Тем не менее, системные анальгетики и НПВС не получили широкого применения при боли в горле из-за наличия раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и риска развития системных побочных эффектов.

Альтернативой системным НПВС являются местные лекарственные формы анестетиков и НПВС, которые выпускаются в форме спрея или таблеток для рассасы-

вания. Наряду с основным действующим веществом они могут содержать ментол, бензокаин, бензиловый спирт, гексилрезорцинол и другие вещества с дезинфицирующим, смягчающим и/или способствующим уменьшению раздражения действием.

К наиболее эффективным и безопасным препаратам данной группы относится флурбипрофен — фторированное производное ибупрофена, обладающее выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами [12, 13]. На российском рынке он представлен препаратом Стрепсилс Интенсив в форме таблеток для рассасывания, содержащих 8,75 мг флурбипрофена.

Флурбипрофен относится к хорошо изученным НПВС, а его эффективность и безопасность доказаны в ходе многочисленных клинических исследований [12–15].

Лекарственная форма в виде таблеток для рассасывания обеспечивает эффективную доставку флурбипрофена в патологический очаг. Она медленно растворяется, приводя к постепенному высвобождению активных компонентов в полость рта, что позволяет, с одной стороны, достичь быстрого развития эффекта за счет непосредственного воздействия на слизистую оболочку ротоглотки, а с другой — обеспечить достаточную длительность действия препарата.

Помимо противовоспалительного и анальгезирующего эффекта Стрепсилс Интенсив оказывает смягчающее и успокаивающее влияние на поврежденную слизистую оболочку полости рта и глотки, начиная действовать уже с первых минут рассасывания таблетки [15].

Таким образом, Стрепсилс Интенсив предоставляет принципиально новые возможности для лечения болевого синдрома при воспалительных заболеваниях ротоглотки и может рекомендоваться в составе комплексной терапии паратонзиллитов у детей старше 12 лет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Georgalas C., Kanagalingam J. et al. The association between periodontal disease and peritonsillar infection: a prospective study // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* — 2002; 126 (1): 91–94.
- Назарова Г.Ф. Флегмонозная ангина (острый флегмонозный тонзиллит) и пери- и паратонзиллит с патогистологической и клинической точек зрения // *Вестник оториноларингологии.* — 1962; 4: 75–83.
- Гофман В.Р. Клиническая иммунология хронического тонзиллита. — СПб.: Наука, 1998. — 133 с.
- Господарь М.А. Токсико-аллергические проявления при хроническом тонзиллите и паратонзиллите (клинико-иммунологические и морфологические исследования). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
- Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M. et al. Human defensins // *J. Mol. Med.* — 2005; 83 (8): 587–595.
- Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. — СПб.: Наука, 1999. — 162 с.
- Ганковская Л.В., Богомильский М.Р., Рахманова И.В. и соавт. Экспрессия противомикробных пептидов слизистой оболочки носа при гипертрофии аденоидных вегетаций // *Вестник Уральской медицинской академии наук.* — 2010; 2 (29): 108–109.
- Бобров В.М., Шишкин С.А. Опыт лечения паратонзиллярных абсцессов // *Казан. мед. журн.* — 1990; 71 (4): 301.
- Yang D., Biragyn A., Hoover D.M. et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins and eosinophil-derived in host defense // *Ann. Rev. Immunol.* — 2004; 22: 181–215.
- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология (том I). Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — С. 308–322, 660.
- Таточенко В.К. Противомикробная терапия, справочник педиатра. — ИПК: КОТИНЕНТ-Пресс, 2010. — С. 36–40, 160.
- Benrimoj S.I. et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat — a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Drug. Invest.* — 2001; 21 (3): 183–193.
- Warson N., Nimmo W.S., Christian J. et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // *Int. J. Clin. Pract.* — 2000; 54 (8): 490–496.
- Sultan A., McQuay H.J., Moore R.A., Derry S. Single dose oral flurbiprofen for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009; (3).
- Балабанова Р.М., Степанец О.В. Исследование эффективности и безопасности Стрепфена (флурбипрофена) при болях в горле в сравнении с парацетамолом // *Consilium medicum.* — 2004; 3: 44–45.

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей

### Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-76

Статья поступила: 24.08.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Широко распространенным состоянием у детей с различной соматической патологией является нарушение состава микрофлоры кишечника. Одна из наиболее частых причин развития дисбиоза — антибиотикотерапия. Основная масса антимикробных препаратов негативно влияет на микрофлору желудочно-кишечного тракта, приводит к развитию синдрома диспепсии и так называемой антибиотик-ассоциированной диарее. Кишечный дисбиоз отрицательно влияет на постоянство внутренней среды организма, вызывая значительные сдвиги в состоянии различных систем и органов. Поэтому весьма важной в педиатрической практике становится коррекция и профилактика дисбактериоза кишечника на фоне антибиотикотерапии. В статье представлены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, формах, клинической картине, диагностике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

**Ключевые слова:** индигенная микрофлора кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея, лечение, профилактика, экоантибиотики, дети.

Антибактериальные средства (АС) чрезвычайно широко используются в лечении большого спектра заболеваний у детей. Однако, как известно, полностью безопасных лекарственных препаратов не существует, что в полной мере относится и к современным АС, для которых характерны нежелательные явления, неотделимые от их лечебного действия (рис. 1). В первую очередь, побочный эффект антибиотиков заключается в отрицательном влиянии на микроэкологию организма человека, приводящим к дисбиозу [1]. В таких ситуациях у пациентов может развиваться синдром желудочной диспепсии (тошнота и рвота), но наиболее часто антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Эта острая

форма диареи возникает как на фоне начала антибактериальной терапии, так и на протяжении 4 нед после отмены АС, и характеризуется тремя или более эпизодами жидкого стула в течение двух или более последовательных дней [2].

Среди причин развития ААД доминируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением в педиатрической практике. Расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне использования цефалоспоринов 1 и 2-й генерации или макролидов возникают примерно в 5% случаев, а для амоксициллина и амоксициллина клавуланата эта цифра превышает 20%. Это обусловлено высокой

A.N. Surkov

Scientific Research Center of Children's Health RAMS, Moscow

## Modern technologies of treatment and prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea in children

Intestinal microflora derangement is quite common among children with various somatic abnormalities. One of the most common reasons for disbiosis development — antibiotic therapy. The vast majority of antibiotics affects gastrointestinal microflora that leads to dyspeptic syndrome development and so-called antibiotic-associated diarrhea. Intestinal disbiosis affects homeostasis, leading to considerable shifts in the state of different systems and organs. That's why correction and prophylaxis of intestinal disbiosis against the background of antibiotic treatment is quite important for a pediatrician. This article contains main information upon epidemiology, pathogenesis, clinical forms and clinical presentation, diagnostics and treatment of antibiotic-associated diarrhea among children.

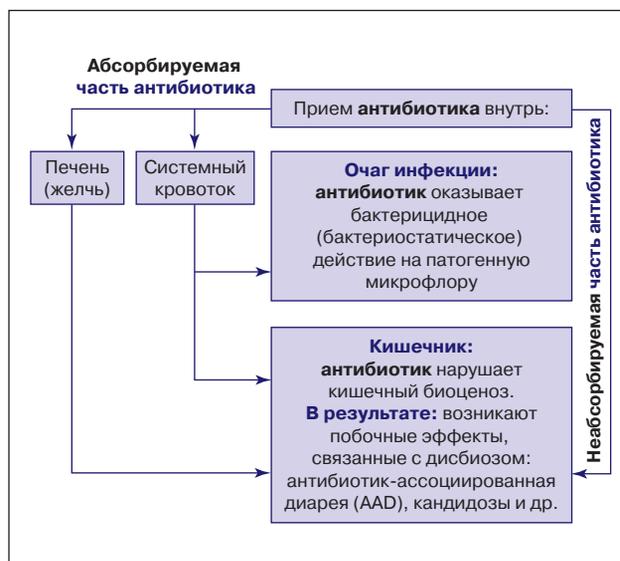
**Key words:** indigenous intestinal microflora, antibiotic-associated diarrhea, treatment, prophylaxis, ecoantibiotics, children.

активностью последних против энтерококков и аэробов, то есть представителей нормальной микрофлоры кишечника. Доказано также, что ААД чаще всего наблюдается у новорожденных и детей до 5 лет, что связано с процессом становления кишечной микрофлоры [2–4].

Кишечный биоценоз — основная составляющая барьера, защищающего от энтерального проникновения чужеродных агентов, в первую очередь болезнетворных микробов и токсинов. Заселение различными микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного ребенка начинается с момента прохождения его через родовые пути матери. В дальнейшем микробный пейзаж ЖКТ ребенка находится в прямой зависимости от вскармливания [5]. Основу нормальной флоры человека составляют облигатно-анаэробные бактерии, среди которых большая часть — грамположительные, не образующие споры, микроорганизмы: род *Bifidobacterium*, род *Lactobacillus*, род *Eubacterium*, род *Propionibacterium*, *Lachnospira multiparus*. К облигатным обитателям кишечника здорового человека также относятся фекальные энтерококки и *Escherichia coli*. Факультативная флора представлена бактероидами, пептококками, стафилококками, стрептококками, бациллами, дрожжами и дрожжеподобными грибами, клебсиеллами, протейями, цитробактерами и энтеробактерами [6].

Среди важнейших функций индигенной микрофлоры, в первую очередь, следует говорить об ее участии в формировании колонизационной резистентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры — короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), а именно: пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная и др., которые относятся к биологически активным соединениям, обладающим выраженным антимикробным эффектом, и являются регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного балансов, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях [4–6]. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов. При этом бактериостатический эффект не влияет на индигенную флору [7, 8]. Нормальная флора кишечника стимулирует его перистальтику, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Микробиота пищеварительного тракта играет существенную роль в регуляции сорбции и экскреции различных ионов и катионов (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn и др.). Индигенная микрофлора синтезирует многие витамины, необходимые для макроорганизма (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, никотиновую, фолиевую кислоты и биотин). Бактерии, обитающие в толстом кишечнике, участвуют в реализации иммуногенных защитных механизмов. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен влиянием на дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках, а также стимуляцией локального иммунитета путем усиления секреции иммуноглобулина А [8–11].

**Рис. 1.** Фармакокинетика обычного антибактериального препарата



Существует и негативное влияние индигенной микрофлоры на состояние макроорганизма, возникающее при нарушении равновесия между анаэробной и аэробной флорой с преобладанием колонизации последней в различных отделах ЖКТ. В результате развиваются функциональные расстройства пищеварительной системы различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсibilизацией организма с клиническими проявлениями аллергии [8]. Другим вариантом неблагоприятного влияния индигенной микрофлоры кишечника считаются состояния, при которых процесс колонизации слизистой оболочки кишечника условно-патогенными бактериями приводит к развитию генерализованного инфекционного процесса. Одна из причин усиленного роста условно-патогенной флоры в пищеварительном тракте — применение антибиотиков (рис. 2, 3). Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом

**Рис. 2.** Результат работы обычного антибактериального препарата в органах-мишенях

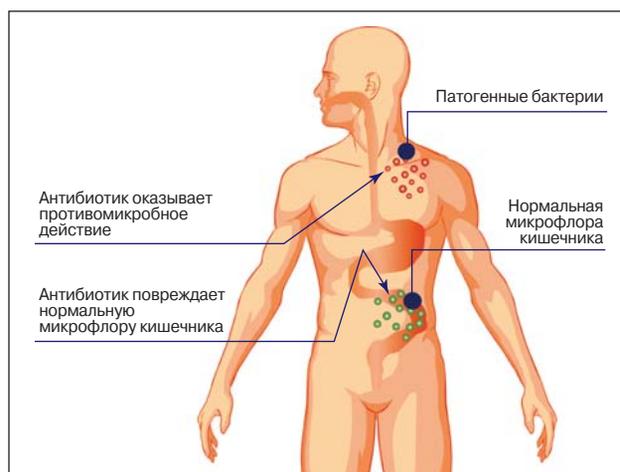
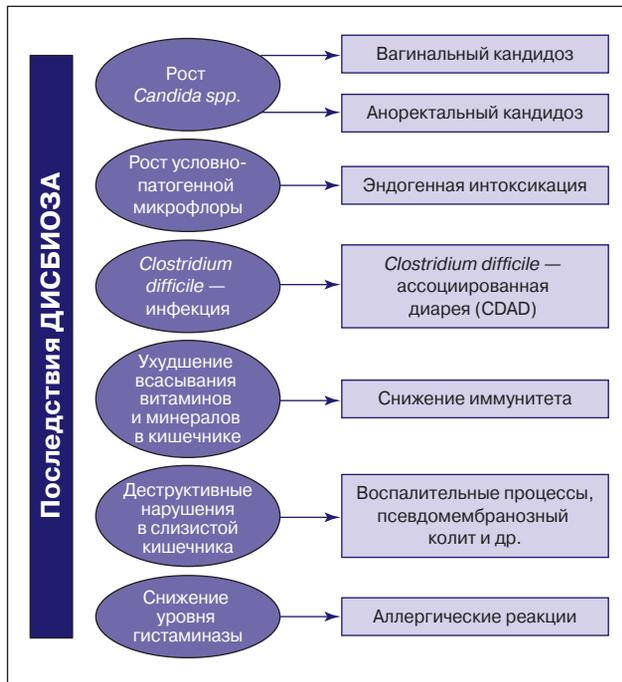


Рис. 3. Последствия дисбиоза



нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея) [2, 3].

Современная классификация дисбактериоза выглядит следующим образом:

I степень — снижение количества бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки на 1–2 порядка;

II степень — увеличение количества условно-патогенной микрофлоры до  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/мл на фоне снижения бифидо- и лактобактерий на 3–4 порядка;

III степень — уменьшение количества бифидо- и лактобактерий до  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл, условно-патогенная флора приобретает выраженные агрессивные свойства, в большом количестве обнаруживаются грибы, протей, клебсиеллы, энтеробактерии, стафилококки [12].

Выделяют несколько форм ААД, различающихся по клиническим проявлениям, тяжести течения, подходам к терапии и прогнозу:

- антибиотик-ассоциированный колит (ААК), который характеризуется наличием диареи до 3 раз в сут и более, схваткообразных болей в животе (кишечные колики), симптомов общей интоксикации, лейкоцитозом;
- псевдомембранозный колит (ПК), имеющий более выраженные проявления: стул учащается до 10–20 раз в сут и становится водянистым, возникает лихорадка, дегидратация, нарастает выраженность абдоминального болевого синдрома, количество лейкоцитов в периферической крови увеличивается до  $15 \times 10^9$ /л и более. К осложнениям ПК относят гиповолемический шок, токсический мегаколон, гипоальбуминемию и отеки вплоть до анасарки. Значительно реже встречаются перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, перитонит и сепсис;
- сегментарный геморрагический колит, напоминающий в зависимости от клинических проявлений ААК либо ПК;

- собственно ААД, когда при наличии диареи отсутствуют боли в животе, интоксикация и дегидратация;
- легкое течение ААД — умеренное недомогание, кишечный дискомфорт, проявляющийся незначительной и кратковременной диареей, метеоризмом и др. [2, 3].

Причины ААД разнообразны, однако наибольшее значение придается *Clostridium difficile* (*C. difficile*) — облигатной аэробной грамположительной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству АС [12]. Популяция *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника не должна превышать 0,001–0,01%, но в случае приема антибиотиков, которые угнетают рост штаммов кишечной флоры, в норме подавляющих жизнедеятельность *C. difficile*, она возрастает до 15–40% [2, 13]. Патологическое действие этого микроорганизма обусловлено продукцией в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их действие на слизистую оболочку кишечника пациента приводит к развитию воспалительных изменений и чрезмерной стимуляции апоптоза клеток. Энтеротоксин обладает просекреторным и провоспалительным эффектом, вызывая секрецию жидкости в просвет кишки и, как следствие, диарею. Цитоксин, имея выраженное цитотоксическое действие, подавляет синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембраны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клетки во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [3]. Известно, что помимо *C. difficile*, возникновение ААД может быть связано и с другими микроорганизмами: *Clostridium perfringens* (тип А), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Наряду с инфекционными причинами развития ААД следует учитывать побочные действия самих АС, патологически влияющих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящая в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и ее метаболиты усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Также усиление моторики толстой кишки вызывают макролиды. При назначении АС из группы цефалоспоринов развитие диареи связано с их неполным всасыванием из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи). Энтеротоксическое действие оказывают тетрациклины.

Профилактика и коррекция ААД — достаточно трудная задача. Основным принципом терапии идиопатической ААД является отмена АС. Необходимы мероприятия, направленные на устранение дегидратации и коррекцию нарушений электролитного обмена. Для патогенетической терапии ААД используют энтеросорбенты (Диосмектит, Энтеросгель, препараты лигнина и др.). При лечении ААД, связанной с *C. difficile*, эффективны ванкомицин в дозе 40–60 мг/кг в сут, рифаксимин в дозе 20 мг/кг в сут, метронидазол в дозе 20 мг/кг в сут курсом 7–14 дней [3]. Современные приемы сохранения и коррекции микробной экологии при ААД включают: назначение про- и пребиотиков, аутопробиотиков, сорбентов цитомукотекторов, метаболитов бактерий-симбионтов и продуктов функционального питания на основе молоч-

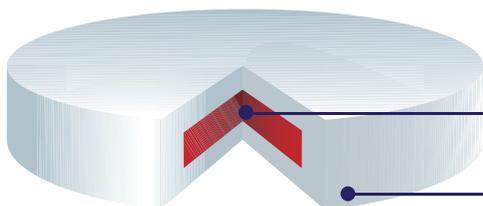
# ЭКОАНТИБИОТИКИ®

ПЕРВЫЕ АНТИБИОТИКИ, СОХРАНЯЮЩИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗ

- запатентованы более, чем в 30 странах мира
- выпускаются на GMP-сертифицированном предприятии
- производятся из европейского сырья

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СОСТАВ

ЭКОАНТИБИОТИКА®:



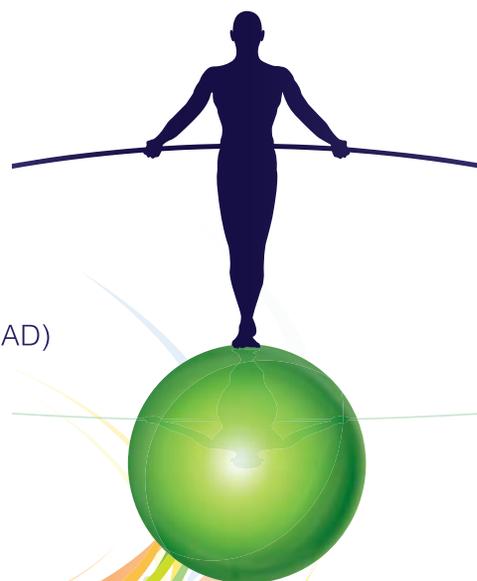
АНТИБИОТИК в стандартной дозировке

самый эффективный ПРЕБИОТИК  
в инновационной форме – лактулоза ангидро

ЭКОАНТИБИОТИКИ®:

- биоэквивалентны обычным антибиотикам по противомикробной активности
- сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе лечения
- препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи (AAD) и с.difficile-ассоциированной диареи (CDAD)
- поддерживают иммунный статус
- не вызывают кандидозов
- обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибиотики

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



нокислых бактерий, применение микрoэкологической инженерии [14].

В последние годы одним из наиболее изученных и в определенной степени практически реализованным направлением в коррекции дисбактериозов кишечника, и в частности ААД, является применение биологических бактериальных препаратов на основе микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры человека, так называемых пробиотиков. Пробиотики — это живые организмы и/или вещества микробного или иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса. В России наиболее популярными и изученными являются пробиотики, изготовленные на основе следующих видов микроорганизмов: *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *Saccharomyces boulardii* и др. Пробиотики могут содержать как представителей только одного вида бактерий (монопобиотики), так и ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов (ассоциированные или поликомпонентные пробиотики) [6, 15, 16]. Эффективность пробиотиков доказана во многих клинических исследованиях [17–19].

Однако, несмотря на то, что среди педиатров укрепилось мнение о безопасности приема пробиотиков, в последние годы стали известны их побочные действия:

- возможность возникновения инфекционных процессов, обусловленных штаммами, входящими в состав пробиотиков;
- чрезмерная иммуностимуляция лимфатического аппарата кишечника;
- формирование новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности [3].

Вероятность развития инфекционных процессов, вызванных штаммами индигенной флоры, велика в случаях врожденной колонизационной резистентности к ним. У детей с лактазной недостаточностью возможны также нежелательные явления, связанные с тем, что сахаролитической средой для жизнедеятельности входящих в состав пробиотиков штаммов микроорганизмов является лактоза — постоянная составляющая всех пробиотических лекарственных средств. В связи с этим приоритетное использование пробиотиков для коррекции микрoэкологии кишечника у детей оправдано только в случаях значительного или полного подавления бифидо- и лактофлоры [3].

В последнее время большое внимание при коррекции микрофлоры кишечника уделяется пребиотикам, основная функция которых — селективность действия на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсигенпродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактероидов.

К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, которые не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами человека, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и являются селективным субстратом для избирательной стимуляции роста и/или метаболической актив-

ности одной или нескольких групп бактерий (в частности, на бифидо- и лактобактерии), заселяющих толстый кишечник. Пребиотики — низкомолекулярные углеводы. К ним относятся фруктозоолигосахариды, инулин, галактоолигосахариды, лактулоза, лактитол. Они содержатся в больших количествах в молочных продуктах, кукурузных хлопьях, крупах, хлебе, репчатом луке, полевом цикории, чесноке, фасоли, горохе, артишоках, бананах и других продуктах. В настоящее время существуют лекарственные средства, относящиеся к пребиотикам [2, 3].

Одним из наиболее эффективных пребиотиков является лактулоза. Химическая структура и способ синтеза лактулозы впервые были описаны Е. Montgomery и С. Hadson в 1929 г., а бифидогенные свойства этого соединения описал F. Petuely в 1957 г. Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы (4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза). В естественных условиях лактулоза в небольших количествах может образовываться из лактозы при нагревании молока до температур выше 100°C. Для промышленного получения лактулозы разработаны специальные способы ее синтеза [20]. Пребиотический эффект этого соединения был доказан в многочисленных исследованиях. Так, было продемонстрировано, что микрофлора способна эффективно метаболизировать лактулозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые в свою очередь утилизируются колоноцитами. Повышение содержания короткоцепочечных жирных кислот нормализует трофику эпителия толстой кишки, улучшает ее микроциркуляцию, обеспечивая эффективную моторику, всасывание воды, магния и кальция. Постепенно, по мере приема лактулозы, метаболическая активность микрофлоры кишечника возрастает, и увеличивается ее способность метаболизировать более высокие дозы лактулозы, вплоть до 15–20 мл. Таким образом, одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы (до 6 г) не приводит к изменению частоты стула, а наоборот, способен оказывать антидиарейное действие, которое в данном случае реализуется через те же механизмы, что и действие пробиотиков: рост сахаролитической микрофлоры приводит к конкурентному торможению роста протеолитической микрофлоры, что снижает продукцию энтеро- и цитотоксинов. Последние также разрушаются протеазами, синтезируемыми сахаролитической микрофлорой кишечника. Образующиеся в результате этого КЦЖК снижают рН в просвете кишечника, что способствует снижению концентрации вторичных желчных кислот и их солей. Кроме того, КЦЖК утилизируются макроорганизмом, что сопровождается абсорбцией воды из просвета кишки и уменьшением толстокишечного содержания. Снижение рН в просвете толстой кишки не только повышает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, но и способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония. Также было установлено, что прием лактулозы снижает популяцию *Clostridium spp.* Безопасность лактулозы определяет ее применение даже у недоношенных детей, доказанное в клинических испытаниях [20].

Таким образом, низкие дозы лактулозы обеспечивают нормализацию кишечной микрофлоры без послабляющего эффекта, что позволяет использовать препараты

на ее основе в качестве патогенетического средства для коррекции кишечного дисбактериоза [20].

Одним из перспективных направлений в лечении различных бактериальных инфекций может стать применение эоантибиотиков — антибактериальных препаратов комбинированного состава, которые появятся на российском фармацевтическом рынке в конце 2011 г. Инновационность этих лекарственных средств заключается в комбинации в одной лекарственной форме стандартной дозировки обычного антибиотика и пребиотика лактулозы. По противомикробной активности препараты нового класса биоэквивалентны обычным антибиотикам, а по профилю безопасности — значительно превосходят их. Для производства эоантибиотиков используется лактулоза в особой форме — ангидро, которая принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки. Так, если в обычной лактулозе может содержаться до 35% примесей, то в лактулозе ангидро — только 1–3%. Доза последней в составе каждого эоантибиотика тщательно подобрана и обеспечивает нивелирование побочных эффектов конкретной дозировки антибактериальной составляющей препарата на кишечную нормофлору. Лактулоза ангидро не взаимодействует с молекулой антибиотика в составе эоантибиотика, не изменяет его химическую структуру и не влияет на его фармакокинетику и клиническую эффективность (каждый эоантибиотик имеет заключение о биоэквивалентности оригинальному представителю класса антибиотиков по противомикробной активности). Лактулоза ангидро не влияет на моторику кишечника и возникновение связанных с этим нежелательных явлений, так как используется в составе эоантибиотиков в пребиотических дозах (рис. 4, 5). Таким образом, эоантибиотики сохраняют баланс кишечной микрофлоры в процессе лечения, препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи и, соответственно, обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем обычные антибиотики.

Рис. 4. Фармакокинетика эоантибиотика

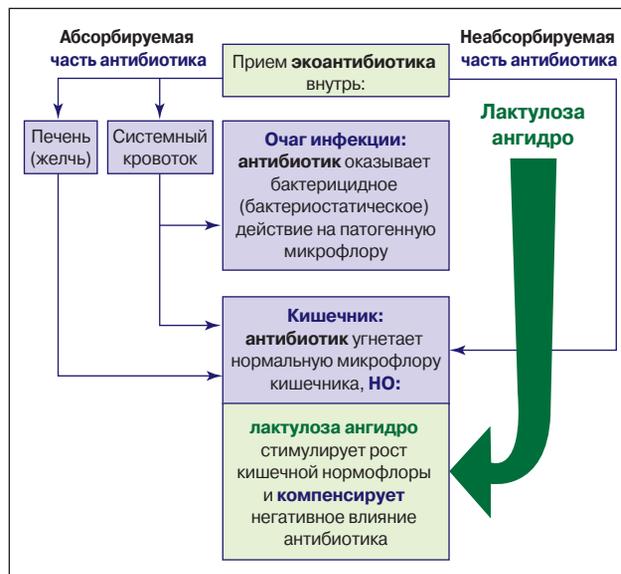
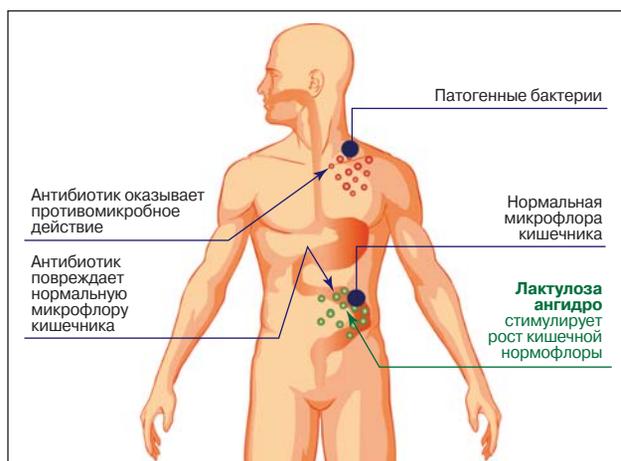


Рис. 5. Результат работы эоантибиотика в органах-мишенях



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии. Руководство для врачей. — М.: Издательский дом «Видар-М», 2004. — 223 с.
2. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 736 с.
3. Болезни кишечника у детей / под общей ред. А.М. Запруднова. — М.: Анахарсис, 2009. — 280 с.
4. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. — Пенза: Информационно-издательский ПГУ, 2005. — 228 с.
5. Мухина Ю.Г. Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей // Русский медицинский журнал. — 1999; 7 (11 № 93): 487–494.
6. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Савицкая К.И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Учебное пособие. — М.: МОНИКИ, 2000. — 48 с.
7. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Молокеев А.В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей / под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск, 2006. — 48 с.
8. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей / под ред. Г.В. Римарчук. — М., 2005. — 218 с.
9. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. — М.: Грант, 1998. — 288 с.
10. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disorders states // Chemotherapy. — 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.
11. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health // Bulletin of the IDF. — 1996; 313: 36–42.

12. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П. и др. Детская гастроэнтерология: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 192 с.
13. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Am. J. Gastroenterol. — 2006; 101 (4): 812–822.
14. Микрофлора пищеварительного тракта / под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
15. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000; 16 (4): 521–526.
16. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea // J. Clin. Gastroenterol. — 2008; 42 (Suppl. 2): 58–63.
17. Johnston B.C., Supina A.L., Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // CMAJ. — 2006; 175 (4): 377–383.
18. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2006; 149 (3): 367–372.
19. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis // Pharmacotherapy. — 2010; 30 (2): 119–126.
20. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. — М., 2006. — 44 с.

О.И. Симонова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Рославцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов

### 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: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В последние годы достигнуты значительные успехи не только в области понимания патофизиологических основ и генетики муковисцидоза, но и разработаны современные подходы к лечению данного заболевания. Ферментная терапия является одной из главных составляющих лечебного процесса при муковисцидозе. Правильный выбор препарата и режима заместительной ферментотерапии позволяет добиться значительного улучшения состояния больного, существенно уменьшает риск осложнений самого заболевания и побочных эффектов от проводимой терапии. В статье приводится алгоритм ферментотерапии при муковисцидозе и разбираются наиболее частые клинические ошибки, возникающие при выборе схемы лечения.

**Ключевые слова:** хроническая панкреатическая недостаточность, заместительная ферментотерапия, минимикросферы, муковисцидоз, дети.

За последние годы достигнуты значительные успехи не только в области понимания патофизиологических основ и генетики муковисцидоза (МВ), но и разработаны современные стандарты эффективного лечения этих больных [1]. Для практикующего педиатра важно понимать, что ранняя (с момента постановки диагноза), адекватная (в соответствии с международным протоколом) терапия не только улучшает течение МВ, но и повышает качество жизни больных и улучшает прогноз заболевания, предупреждает развитие необратимых изменений в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Правильный, своевременно поставленный диагноз

позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий. Активное привлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс существенно повышает эффективность комплексной терапии.

Частой ошибкой, к сожалению, является мнение, что при МВ существуют так называемые изолированные формы. В патологический процесс при этом заболевании вовлекается весь организм, в большей степени — органы дыхания и пищеварительный тракт: поджелудочная железа, печень, желчные пути, а также потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола), т.е. исходя

O.I. Simonova<sup>1, 2</sup>, E.A. Roslavl'tseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Peculiarities of replacement enzyme therapy in children with cystic fibrosis: benefits of high-tech enzymes

*In the past years we have gained enormous success not only in the field of understanding of pathologic basis and genetics of cystic fibrosis, but we have also developed new therapeutic approach to this disease. Enzyme therapy is one of the main parts of a complex treatment of cystic fibrosis. Correct therapeutic decision upon medication and treatment regimen allows to reach dramatic amelioration o patient's condition, and significantly decrease the risk of complications of the disease itself and side-effects of the treatment given. This article contains guidelines of enzyme therapy in cystic fibrosis and clinical mistakes analysis that occur while deciding upon therapy.*

**Key words:** chronic pancreatic failure, replacement enzyme therapy, kreon, cystic fibrosis, children.

из определения, «при муковисцидозе поражаются все железы экзокринной секреции». Именно поэтому в клинической картине, в зависимости от генотипа, на первый план могут выступать те или иные симптомы поражения органов и систем организма, вместе или по отдельности. Для врача важно уловить минимальные проявления болезни и начать профилактические мероприятия.

Например, у больного в анамнезе отмечаются пневмонии, кашель, мокрота и другие респираторные симптомы, а со стороны ЖКТ жалоб нет. Расстройства стула и болей в животе нет, биохимические показатели в норме, на УЗИ — без особых изменений. Можно выставить диагноз «Муковисцидоз с легочными проявлениями». Но при более внимательном рассмотрении истории болезни пациента можно отметить отставание в физическом развитии (особенно по весу), слабовыраженную подкожно-жировую клетчатку, стул с частотой до 2–3 раз в день, периодические эпизоды метеоризма и другие симптомы нарушения пищеварения, которые для больного кажутся незначительными. При дополнительном обследовании в таком случае почти всегда выявляются признаки нарушения функции поджелудочной железы и печени, что требует изменения диагноза на «Муковисцидоз с легочными и кишечными проявлениями» и назначения заместительной ферментотерапии.

Диагностировать вовремя степень недостаточности функции поджелудочной железы очень важно для больного и сложно с точки зрения лабораторной диагностики. Оценка нарушений в ЖКТ является комплексным анализом, так как для подбора дозировки ферментного препарата кроме определения уровня панкреатической эластазы-1 в кале, других высокоспецифичных тестов нет. Это усложняет задачу специалистов.

Патогенез функциональных и структурных изменений поджелудочной железы при муковисцидозе связан с нарушением анионного транспорта в ацинусах и выводных ее протоках, что приводит к изменению реологических свойств секрета поджелудочной железы, в том числе повышению вязкости и нарушению его оттока. Частичная или полная закупорка протоков железы связана также и с тем, что белки, входящие в состав секрета, преципитируются на стенках мелких выводных протоков. В процессе болезни со временем происходит деструкция и атрофия ацинусов и выводных протоков поджелудочной железы.

Хроническая панкреатическая недостаточность при МВ в той или иной степени отмечается практически у всех пациентов — до 99%. Нарушается процесс всасывания жира и белка, который клинически проявляется стеатореей и креатореей. Обычно уровень липазы находится на нижней границе или ниже нормальных показателей. Исследования показали, что для переваривания жиров достаточно секреции общей липазы и колипазы в объеме 1–2% максимальной величины. Допускается, что у 10–15% больных даже нет клинических признаков нарушения усвоения жира, а у 85–90% — имеются все симптомы экзокринной недостаточности: мекониальный илеус, эквиваленты мекониального илеуса (синдром дистальной интестинальной обструкции), выпадение прямой кишки, стеаторея, панкреатит, сахарный диабет [2].

Ведущим в патологическом процессе до сегодняшнего дня остается поражение двух систем: бронхолегочной и пищеварительной, которые в основном и определяют тактику терапии, исход заболевания и судьбу каждого пациента. Именно поэтому и лечение МВ — многокомпонентный комплекс медикаментозных и немедикаментозных видов терапии. Задача эта трудная, но реально выполнимая в современных условиях. Каждая часть базисной терапии имеет четкое патогенетическое обоснование и конкретные показания для назначения препаратов [3].

Комплекс базисной терапии для больного МВ можно разделить на две составляющие:

1. Лекарственная терапия: заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая, симптоматическая, применение гепатотропных препаратов, витаминно- и диетотерапия, лечение осложнений.
2. Немедикаментозное лечение: кинезитерапия (специальная техника дренажа бронхиального дерева, тренирующие упражнения, элементы спортивной активности), санаторно-курортная реабилитация. Подробно данные методы терапии описаны в специальной литературе [4].

### **Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы**

Прием ферментных препаратов при муковисцидозе — неотъемлемая часть терапии. Почти все пациенты с МВ должны получать заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, так как панкреатическая недостаточность присутствует всегда при этом заболевании — от минимальных проявлений до полного отсутствия панкреатических ферментов: липазы, амилазы, трипсина. Ферменты принимаются постоянно, при каждом приеме пищи, непосредственно перед едой или с «первой ложкой» [5–7].

Дозы ферментных препаратов подбираются исключительно индивидуально! Традиционно следует рассчитывать необходимую дозировку по количеству единиц липазы на 1 кг массы тела в день, равномерно распределяя суточную дозу для каждого приема пищи и регулируя ее в зависимости от предполагаемой жирности. Например, в насыщенный жиром обед и ужин можно принять максимальное количество ферментов, а на перекус или второй завтрак — дозу поменьше.

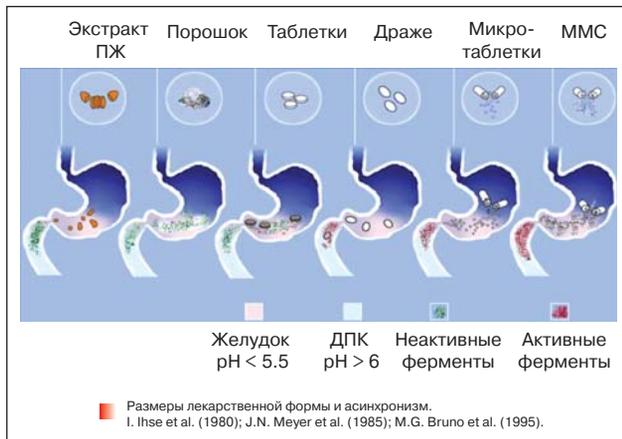
Какой препарат выбрать для базисной терапии при муковисцидозе? Какой препарат оказывается наиболее эффективным при столь тяжелой хронической панкреатической недостаточности у больных муковисцидозом?

Еще недавно в России пациенты имели возможность принимать только таблетированные формы ферментных препаратов, содержащие панкреатин в комбинации с другими ферментами: например, амилаза, протеаза, кишечные ферменты и липотропные вещества. Все они (Фестал, Мезим форте, Панзинорм, Ораза, Энзистал и др.), однако все вышеперечисленные препараты не имеют доказательной базы у пациентов, страдающих муковисцидозом. В ряде случаев при назначении данных препаратов для коррекции стеатореи у детей с муковисцидозом приходилось назначать большое количество таблеток — иногда до 50 на прием. При этом необходимо было соблюдать строгую диету с ограничением жиров в рационе. Но даже при использовании больших доз не всегда удавалось добиться нормального нутритивного статуса и устранения синдрома мальабсорбции. По данным профессора Н.Ю. Каширской, около 90% больных МВ имели ту или иную степень отставания в физическом развитии [2].

Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы — сложный вопрос не только в медицинском, но и технологическом аспекте. В чем же заключается основная проблема? Для хорошего лечебного эффекта необходимо, чтобы ферментный препарат обеспечивал следующие важные факторы пищеварения:

- панкреатин (действующее начало препарата) должен достигать точки приложения в двенадцатиперстной кишке, не подвергаясь предварительному разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике;

**Рис.** Исторические вехи ферментных препаратов



- эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку;
- цель современной ферментотерапии, по словам J. Dominguez-Munoz (2005) [8], — «достаточное количество активной липазы в нужное время и в нужном месте». Требования к идеальному ферментному препарату поджелудочной железы на современном этапе достаточно высоки:
- пропорции состава ферментов;
- кислотоустойчивость;
- высокое содержание протеаз;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж с пищей через привратник и пилорический сфинктер;
- быстрое и 100% высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке;
- безопасность.

Современные ферментные препараты отличаются между собой прежде всего по составу и соотношению активных компонентов (табл.).

История создания технологии производства эффективных ферментных препаратов была длительной и сложной: от порошка и таблеток до современной эффективной лекарственной формы в виде минимикросфер (рис.).

Препарат Креон (Abbott, США) производится на заводе в Германии с помощью уникальной технологии в виде минимикросфер и не имеет аналогов. Первая научная публикация о препарате появилась в октябре 1900 г., а в апреле был оформлен первый патент на его производство. 30 апреля 2009 г. препарат одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Это первый препарат — представитель класса ферментов поджелудочной железы, получивший разрешение FDA в соответствии с новыми руководствами для подобного класса [9].

14 июня 2011 г. FDA одобрило новую дозировку препарата для терапии экзокринной недостаточности под-

желудочной железы у детей с муковисцидозом. Креон Микро (флаконы с микросферами и мерной ложечкой), обеспечивает индивидуальный подбор дозы для каждого пациента. Одна мерная ложечка содержит 5000 Ед липазы. Данная форма обеспечивает более точную дозировку пищеварительных ферментов в соответствии с руководством по приему лекарств у детей с МВ. До сих пор пациенты или их родители должны были открывать капсулу и отмерять нужное количество ферментов. Новая дозировка позволяет точно регулировать прием препарата при каждом кормлении ребенка в зависимости от возраста и веса малыша, а также индивидуальных особенностей поражения в поджелудочной железе.

Сама минимикросфера имеет сложное строение:

- оптимальный размер сферы — 1,25 мм;
- сфера покрыта специальной оболочкой, которая не растворяется в желудке при pH < 5,5;
- начало растворения происходит только в кишечнике при pH > 5,5;
- высвобождение ферментов в кишечнике происходит очень быстро.

Механизм действия минимикросфер можно разделить на 4 этапа:

- 1) в течение 1–2 мин растворяется желатиновая капсула в желудке;
- 2) высвобождаются минимикросферы размером менее 1,2 мм и равномерно смешиваются с пищей;
- 3) одновременно происходит поступление минимикросфер с порциями химуса через привратник;
- 4) быстрое и полное высвобождение ферментов при pH > 5,5 в двенадцатиперстной кишке [10].

Проводились исследования по определению размера микросфер, которые могут эвакуироваться из желудка вместе с различными по массе и калорийности порциями пищи [11]. Показано, что именно размер микрогранул определяет динамику эвакуации панкреатина из желудка в кишечник.

Сферы диаметром в 1 мм всегда эвакуировались быстрее сфер диаметром в 2,4 или 3,2 мм после их приема вместе с порциями пищи по 100 или 420 г. Статистический анализ показал, что диаметр сфер должен составлять  $1,4 \pm 0,3$  мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение вместе с пищей через пилорический сфинктер. В диапазоне значений диаметра от 1 до 3 мм размер сфер был более важным фактором, определяющим их эвакуацию, нежели величина порций принимаемой пищи.

В работе G. Adler с соавт. (1993) изучалось влияние размера микрогранул панкреатина на скорость прохождения через привратник с помощью сложной методики [12]. Убедительно показано, что уровень меченого  $^{14}\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе пациентов через 30 мин после приема минимикросфер панкреатина размером в 1,0–1,2 мм достоверно выше, чем после приема минимикросфер размером в 1,8–2,0 мм.

**Таблица.** Состав различных препаратов панкреатина (в единицах активности фермента)

Состав	Название							
	Мезим форте	Панзинорм форте 20 000	Фестал	Панцитрат 10 000	Панцитрат 25 000	Креон 10 000	Креон 25 000	Креон 40 000
Липаза	3500	20 000	6000	10 000	25 000	10 000	25 000	40 000
Амилаза	4200	12 000	4500	9000	22 500	8000	18 000	25 000
Протеазы	250	900	300	500	1250	600	1000	1600
Другие компоненты	–	–	Желчь — 25 мг, гемицеллюлоза — 50 мг	–	–	–	–	–

Эти данные, подтвержденные другими дополнительными исследованиями, стали основанием для производства минимикросфер диаметром в 1,25 мм [13].

В самой желатиновой капсуле минимикросферы распределяются следующим образом: сферы размером 0,8–1,25 мм — до 90% общего количества; сферы менее 0,8 мм и более 1,6 мм — каждая менее 1%. Оптимальным считается соотношение колипазы и липазы — 1,9 и высокое содержание карбоксилэстерлипазы (CEL) фосфолипазы A2 [14, 15].

В специальных исследованиях по сравнению липолитической активности препаратов, сделанных по технологии минимикросфер и микрогранул панкреатина, изучалось расщепление жиров в двенадцатиперстной кишке через 4 ч после приема тестовой пищи. Доказано, что липолитическая активность препарата, содержащего минимикросферы, в 2 раза выше, чем у микротаблетированных форм панкреатина [16].

В работе S. Niwel с соавт. (1996) отражено, что минимикросферы эффективнее микротаблетированных препаратов устраняют нарушения пищеварения, что является залогом эффективной терапии за счет быстрого и полного высвобождения липазы из минимикросфер с активностью 25 000, которые сравнивались с Котазимом форте 20 000, Панцитратом 25 000 и Панкреатином 20 000 [17]. Высвобождение липазы из минимикросфер происходило на 10-й мин, у других ферментных препаратов — либо позже (более 20 мин), либо до 20 мин, но с низкой активностью липазы (менее 10 000 ЕД) [10].

В ходе клинических исследований у взрослых показано, что коэффициент абсорбции жира на фоне приема препарата, содержащего минимикросферы, достигает 87 против 51% в группе плацебо [18].

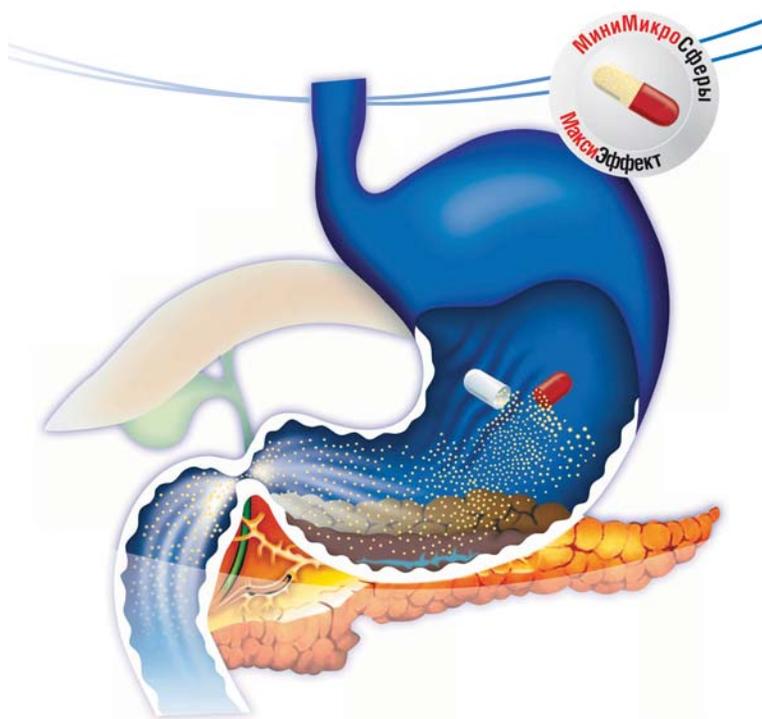
J. Lohr с соавт. (2009) выделил несколько важных отличий Креона от других ферментных препаратов:

- скорость высвобождения действующего вещества на 25% быстрее, чем у ферментов в виде микротаблеток;
- площадь соприкосновения с химусом в 2 раза больше и составляет 19 см<sup>2</sup>/г против 8 до 9 см<sup>2</sup>/г у микротаблеток и других ферментных препаратов;
- нет ограничения по возрасту, что очень важно в педиатрии (Панцитрат, например, разрешен к применению с 6 лет);
- препарат не содержит сополимеры с метакриловой кислотой, играющие ключевую роль в развитии таких осложнений, как фиброзная колонопатия [10].

Профессор Н.Б. Губергриц, автор более 700 научных работ и 12 монографий, посвященных вопросам панкреатита, объяснила, почему дженерики менее эффективны:

- частицы, которые содержатся в капсуле дженерика, практически невозможно назвать сферами, так как они имеют неправильную форму, к тому же значительно крупнее минимикросфер оригинального препарата;
- около половины частиц дженерика быстро разрушаются и превращаются в порошок и обломки, следовательно, часть панкреатина, превращенная в порошок, будет инактивирована в желудке сразу же после растворения капсулы [19].

С 2008 г. в список жизненно необходимых препаратов для больных муковисцидозом был включен препарат микрогранулированного панкреатина — Микразим по 10 000 и 25 000 ЕД. Однако проведенное в 2008 г. профессорами Н. Ю. Каширской и Н. И. Капрановым мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности данного препарата у детей, больных МВ (42 пациента), выявило, что препарат Микразим 10 000 обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта,



Креон® – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначению при ВСНПЖ<sup>2</sup>

Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут<sup>3</sup>

Минимикросферы – технология защищенная патентом<sup>3,4</sup>

1. Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.

2. IMS Health, September 2010.

3. Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

4. Creon® (pancreatin), Master SmPC, March 16th, 2010.

#### Креон®

Регистрационный номер: Креон 10 000 – П №015581/01, Креон 25 000 – П №015582/01, Креон 40 000 – ЛСР – 000832/08

Международное непатентованное название: панкреатин

**Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; рак поджелудочной железы; протоковая обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Швахмана-Даймонда.

**Побочное действие:** общая частота возникновения неблагоприятных реакций была схожей с таковой при применении плацебо.

**Способ применения и дозы:** внутрь во время приема пищи. Дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. С основным приемом пищи в среднем требуется от 25 000 до 80 000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

**См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.**

ООО «Эбботт Продактс»

119334, Москва, ул. Вавилова, 24

Телефон: +7 (495) 411 6911, факс: +7 (495) 411 6910

www.abbott-products.ru

www.gastrosite.ru, www.mucoviscidos.ru



потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14% пациентов. Он не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [20].

Эффективность ферментной терапии также существенно зависит от схемы приема. Препарат следует употреблять во время еды: либо всю дозу непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема (перед едой и между первым и вторым блюдом). Использование препарата после еды является грубой ошибкой. Если ребенок не может проглотить капсулу целиком, то ее можно вскрывать, а содержимое принимать одновременно с небольшим количеством пищи, что является дополнительным преимуществом препарата на основе минимикросфер.

При дозах выше 6 тыс. единиц липазы на кг массы тела за 1 прием пищи или более 18 тыс. единиц липазы на кг массы тела возможно развитие тяжелого осложнения — фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника.

В любом возрасте, как правило, не требуется назначения ферментов в дозе более 300–350 тыс. единиц липазы в сутки.

Обычно при МВ суточная доза препарата «10 000» составляет от 5–8 до 9–12 капсул в день [21].

Дети в возрасте до 1 года — на каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока от 1/4 до 1/3 капсулы «10 000».

Дети в возрасте 1 года и старше — 1–2 капсулы «10 000» на прием пищи и 1/2–1 капсула при легкой закуске.

Подбор дозировки препарата по активности осуществляется индивидуально: если суточная потребность в препа-

рате составляет 20 и более капсул с активностью 10 000, целесообразно применять препарат с дозировкой «25 000» (примерный пересчет 10 000:25 000 как 3:1).

Сбалансированная диета с использованием специализированных продуктов питания вместе с приемом современных ферментных препаратов позволяет, не ограничивая содержания в рационе жиров, добиться увеличения энергетической ценности рациона до 120–150% нормы, рекомендуемой здоровым детям, компенсировать повышенные энергозатраты ребенка, больного муковисцидозом, и обеспечить нормальные темпы его роста и развития [6]. Поддержание оптимального нутритивного статуса очень важно для больных МВ. Полноценное физическое развитие ребенка с МВ — это залог хорошего качества жизни. У таких пациентов реже отмечаются обострения бронхолегочного процесса и реже развиваются осложнения.

Таким образом, в базисной комплексной терапии больных муковисцидозом заместительная ферментотерапия играет ключевую роль. Эффективность ферментотерапии зависит не только от адекватно подобранной индивидуальной дозы препарата, но и от его правильного приема. Все пациенты с муковисцидозом должны получать современные панкреатические ферменты: от этого зависит течение заболевания, качество жизни больного и прогноз.

На современной этапе этим условиям соответствует высокоактивный минимикросферический ферментный препарат с pH-чувствительной оболочкой — Креон 10 000, 25 000 и 40 000.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004; 9: 398–412.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (5): 74–78.
- Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра // Педиатрическая фармакология. — 2006; 3 (6): 44–50.
- Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. — М.: Издательский дом «Академия», 2006. — 304 с.
- Баранов А.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза: Пособие для врачей. — М., 2005. — 94 с.
- Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (1): 162–167.
- Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус // Journal of cystic fibrosis. — 2005; 4: 7–26.
- Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment Pharmacol Ther. — 2005; 21: 993–1000.
- Kuhn R. J., Gelrud A., Munck A., Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // Adv. Ther. — 2010; 27 (12): 895–916. [Epub 2010 Nov 15].
- Lohr J. M., Hummel F. M., Pirilis K. T. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009; 21: 1024–1031.
- Meyer J. H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 mm spheres // Gastroenterology. — 1988; 94: 1315–1325.
- Adler G., Mundlos S., Kuhnelt P. et al. Dreyer New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? // Digestion. — 1993; 54 (Suppl. 2): 3–9.
- Lippold B. C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatin preparations? // Drugs made in Germany. — 1998; 41 (2): 52–56.
- Erlanson-Albertsson C., Wisen O. Enzyme substitution in pancreatic disease: Is colipase activity sufficient? // Scand. J. Gastroenterol. — 1992; 27: 108–110.
- Sternby B., Nilsson A. Carboxyl ester lipase (bile-salt stimulated lipase), colipase, lipase and phospholipase A2 levels in pancreatic enzyme supplements // Scand. J. Gastroenterol. — 1997; 32: 261–267.
- Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test // Gut. — 1991; 31: 1324–1328.
- Huwel S., Behrens R., Spener F. Pankreasenzyme: Preparate im Vergleich (Pancreatic enzymes: Comparison of preparations) // PZ. — 1996; 37: 33–42.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cyst. Fibrosis. — 2002; 1: 51–75.
- Губергриц Н.Б. Нравственные проблемы панкреатологии в Украине // Сучасна Гастроентерологія. — 2007; 2 (34): 81.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе // Ремедиум. — 2009; 5: 22–23.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Рославцева Е.А., Боровик Т.Э. Вопросы нутрициологии при муковисцидозе // Пульмонология. — 2006; 17–21.

Е.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, С.Ю. Морев<sup>1</sup>, О.О. Малахов<sup>1</sup>, О.А. Малахов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Эффективность применения повторных курсов лечения ритуксимабом у пациентки с тяжелым рефрактерным системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В статье описан клинический случай тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Заболевание характеризовалось такими экстраартикулярными проявлениями, как лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, полисерозит; проявлялось генерализованным поражением суставов и сопровождалось высокими лабораторными показателями активности. В результате тяжелого течения болезни у больной развился двусторонний асептический некроз костей, формирующих тазобедренный сустав, и коксартроз. На фоне приема глюкокортикоидов возникла выраженная гормонозависимость и гормонорезистентность. Включение в схему лечения химерных антиCD20 моноклональных антител (ритуксимаб) индуцировало развитие клинико-лабораторной ремиссии болезни. Положительный эффект терапии позволил провести двустороннее протезирование тазобедренных суставов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ритуксимаб высокоэффективен у детей с системным вариантом ЮРА, торпидного к классическим иммуносупрессантам и глюкокортикоидам.

**Ключевые слова:** дети, системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, ритуксимаб, повторные курсы лечения, протезирование, тазобедренные суставы.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее тяжелых хронических заболеваний у детей. В 10–20% случаев ЮРА протекает не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с экстраартикулярными (системными) проявлениями: лихорад-

кой, сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кардитом, полисерозитом. Лечение именно системного варианта заболевания представляет большие трудности для детского ревматолога. У большинства пациентов классические иммуносупрессанты, комбинированная

E.I. Alexeeva<sup>1,2</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, S.Y. Morev<sup>1</sup>, O.O. Malakhov<sup>1</sup>, O.A. Malakhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Efficacy of recurrent rituximab treatment in patient with severe refractory systemic juvenile rheumatoid arthritis

The article contains clinical case description of a severe systemic juvenile rheumatoid arthritis, that was refractory to classic immunosuppressant therapy. The disease was characterized by such extraarticular manifestations as fever, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyserositis, generalized joint involvement and high activity in lab tests. As a result of severe clinical course of the disease, patients develop bilateral aseptic bone necrosis in coxofemoral joints and coxarthrosis. Against the background of glucocorticosteroid treatment the patient has developed hormone-dependency and hormone resistance. Inclusion into the treatment of anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) has stopped systemic manifestations of the disease, inflammation in the joints, normalized lab activity rates. The positive therapeutic effect allowed to perform surgery due to bilateral coxarthrosis. These results show that rituximab is highly effective in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis, that is resistant to classic immunosuppressants and glucocorticoides.

**Key words:** children, systemic juvenile rheumatoid arthritis, rituximab, recurrent treatment, prosthetics, hip joint.

иммуносупрессивная терапия метотрексатом и циклоспорином, пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином нередко оказываются недостаточно эффективными. Пациентам с тяжелым системным вариантом ЮРА практически всегда назначаются глюкокортикоиды для перорального и внутривенного введения, что, как правило, приводит к развитию тяжелой гормонозависимости в сочетании с гормонорезистентностью, но не способствует достижению ремиссии болезни [1, 2]. Все вышеизложенное наглядно иллюстрирует представленный клинический случай.

Из анамнеза известно, что пациентка З. больна с 6 лет (с сентября 2002 г.). Девочка заболела остро, когда после ревакцинации против эпидемического паротита у нее отмечалось повышение температуры до 38–39°C, слабость; появились экссудативные изменения в левом голеностопном суставе. Ребенок госпитализирован по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови выявлялся лейкоцитоз до  $25,0 \times 10^9/\text{л}$  (со сдвигом лейкоцитарной формулы до 78% сегментоядерных нейтрофилов), анемия (уровень гемоглобина — 77 г/л), ускорение СОЭ до 60 мм/ч, повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ++)). Суставной синдром прогрессировал: у девочки развился артрит левого коленного, левого лучезапястного суставов. Отмечались явления кардита (дилатация левого желудочка, снижение фракции выброса, субэндокардиальная гипоксия миокарда). Девочка получала антибиотики, проводилась симптоматическая терапия кардита. В результате проведенного обследования у пациентки были исключены инфекционные и гемато-онкологические процессы, верифицирован диагноз «Системный вариант ЮРА». Пациентке была назначена терапия глюкокортикоидными гормонами — преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сут в сочетании с метотрексатом в дозе 5 мг в нед. На фоне терапии глюкокортикоидами состояние улучшилось, прекратились подъемы температуры, купирован суставной синдром. Однако на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов отмечались обострения заболевания, купировавшиеся внутрисуставным введением глюкокортикоидных гормонов. Очередное тяжелое обострение развилось в июне 2007 г. на фоне полной

отмены преднизолона. Отмечалось повышение температуры тела до 39,2°C, появление пятнисто-папулезной сыпи, регистрировались признаки перикардита. Наряду с обострением основного заболевания у ребенка развились инфекционные осложнения. Девочке проводилось лечение нормальным человеческим внутривенным иммуноглобулином, антибактериальными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами. В связи с сохраняющимися признаками кардита назначались сердечные гликозиды. На фоне проводимой терапии развился синдром цитолиза, о чем свидетельствовало повышение уровня аминотрансфераз на 10 нормативных значений. Девочка была консультирована гепатологом, состояние расценено как лекарственный гепатит. В связи с тяжестью состояния пациентке вновь назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут. Проявления перикардита и гепатита были купированы, однако сохранялись фебрильная лихорадка и полиартикулярный суставной синдром.

С сентября 2007 г. девочка наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторного обследования (лихорадка, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром, в анамнезе — миокардит, полисерозит) пациентке был подтвержден диагноз «Юношеский артрит с системным началом» (согласно МКБ-10: M08.2). Учитывая клинический вариант болезни, высокие показатели активности заболевания, выраженную гормонозависимость и необходимость отмены глюкокортикоидов, в соответствии с разработанным в НЦЗД протоколом лечения тяжелых вариантов ЮРА, ребенку назначена комбинированная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед в течение 8 нед в сочетании с циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела в сут. На фоне проводимой терапии состояние девочки стабилизировалось: купировались лихорадка и суставной синдром, начато постепенное снижение дозы преднизолона для перорального приема.

В августе 2008 г. состояние пациентки вновь ухудшилось, что связывалось со снижением дозы глюкокортикоидов. Состояние при очередном поступлении в ревматологическое отделение НЦЗД было расценено как тяжелое, отмечалась выраженная интоксикация, гепатомегалия. Суставной синдром носил генерализованный характер с поражением тазобедренных, коленных, голеностопных суставов. Утренняя скованность длилась не менее 3–4 ч. Также обращали на себя внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма (ожирение, гипертрихоз, артериальная гипертензия) в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности (подъемы температуры тела в утренние часы до 38–39°C, длительная утренняя скованность, гиперпигментация кожи над суставами). Девочка с трудом ходила, не могла сесть на корточки, страдала от интенсивной боли в тазобедренных суставах (рис. 1, 2).

При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 47 мм/ч, число лейкоцитов было повышено до  $23 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов — до  $611 \times 10^9/\text{л}$ . В иммунологическом анализе крови выявлено повышение сывороточной концентрации СРБ до 14 мг% (при норме до 0,8 мг%).

У пациентки также констатирована выраженная гормонозависимость в сочетании с резистентностью к глюкокортикоидам, синдром экзогенного гиперкортицизма, снижение минеральной плотности костной ткани (показатель Z-score на уровне 2–4 поясничных позвонков составил -3,8 при норме до -1,5). На момент госпитали-

**Рис. 1.** Ограничение отведения в тазобедренных суставах до оперативного лечения



**Рис. 2.** Ограничение сгибания в тазобедренных суставах до оперативного лечения



зации в ревматологическое отделение доза перорального метилпреднизолона у больной составляла 7 мг в сут (0,2 мг/кг массы тела в сут в перерасчете на преднизолон).

Анализ состояния пациентки свидетельствовал о неэффективности как традиционной противоревматической терапии, так и комбинированной терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином. У ребенка были все показания для повышения дозы метилпреднизолона для перорального приема. В то же время у больной уже имел место целый ряд тяжелых побочных эффектов глюкокортикоидной терапии: избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, перераспределение ее по кушингоидному типу, гипертрихоз, двусторонняя катаракта, артериальная гипертензия и остеопороз. Дальнейший прием глюкокортикоидов в более высокой дозе был бы не только малоэффективным, но и привел бы к усугублению имевшихся побочных эффектов (прогрессированию катаракты, формированию компрессионных переломов позвонков). По данным рентгенологического обследования, установлен диагноз «Вторичный двусторонний коксартроз, 4-я стадия» (рис. 3).

Коксартроз — это остеоартроз (деформирующий артроз) тазобедренного сустава (по МКБ-10: M16.0), он относится к числу наиболее тяжелых дегенеративно-воспалительных поражений опорно-двигательного аппарата у пациентов с ЮРА. При коксартрозе дегенеративно-деструктивные изменения развиваются во всех компонентах тазобедренного сустава: синовиальной оболочке, капсуле, связочном аппарате, хряще, субхондральной кости и губчатом веществе. При этом заболевании меняются линейные размеры головки бедренной кости и вертлужной впадины, что приводит к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей и развитию нестабильности сустава. Одним из методов оперативного лечения тяжелой формы коксартроза является артродезирование тазобедренного сустава, однако уже к среднему возрасту пациенту грозит развитие необратимых деформаций позвоночника. Наиболее эффективным оперативным методом лечения коксартроза в настоящее время считается тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, позволяющее в короткие сроки восстановить длину, опорность и функцию пораженной конечности.

У пациентки 3. с длительным течением системного варианта ЮРА сформировался тяжелый двусторонний коксартроз. В связи с этим девочка консультирована ортопедом: рекомендовано проведение тотального эндопротезирования тазобедренных суставов. Но учитывая высокую активность заболевания, проведение оперативного вмешательства было невозможно.

Неэффективность терапии метотрексатом, циклоспорином, глюкокортикоидами, нарастание инвалидизации ребенка, необходимость оперативного вмешательства явились основанием для начала терапии биологическим агентом — химерными моноклональными антителами, специфически связывающимися с CD20 антигеном на В лимфоцитах — ритуксимабом (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Выбор препарата определялся тем, что В лимфоциты играют значительную роль в иммунопатогенезе ЮРА. Они участвуют в презентации антигенов, стимуляции Т лимфоцитов, являются не только предшественниками плазматических клеток, но и сами продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  и др.) [3–7], то есть являются полноценными участниками всех событий, которые развиваются при ревматоидном артрите. Из этого следует, что деплеция В клеток может остановить развитие аутоиммунно-

го процесса. Препарат ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, содержащее человеческий IgG1k фрагмент и варибельный мышинный фрагмент. Мабтера селективно блокирует только В лимфоциты, экспрессирующие CD20 рецепторы (пре-, наивные и зрелые В лимфоциты и клетки памяти), оставляя интактными стволовые, про-В и плазматические клетки [8–11]. Деплеция В клеток связана с механизмами антитело- и комплементзависимой цитотоксичности и апоптозом В клеток. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности и безопасности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях.

В 2005 г. ритуксимаб был официально разрешен FDA для лечения ревматоидного артрита у взрослых при неэффективности блокаторов ФНО  $\alpha$  [12]. Эффективность ритуксимаба оценивалась в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [13–21]. Контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности препарата у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) не проводилось. Существуют лишь отдельные сообщения об эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом [22]. В исследовании I. Foeldvari и соавт. эффективность и безопасность ритуксимаба оценивалась у 5 детей с полиартикулярным серонегативным (3) и системным (2) вариантами ЮИА [23]. У всех пациентов была неэффективна терапия одним ( $n = 2$ ), двумя ( $n = 1$ ) или тремя ( $n = 2$ ) блокаторами ФНО  $\alpha$ . Средняя продолжительность болезни до начала терапии ритуксимабом составила 106,8 мес, средний возраст пациентов — 13,3 года, среднее значение СОЭ — 55 мм/ч, число суставов с экссудацией — 7,6, оценка врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 54 мм, пациентом — 58,75 мм, значение индекса функциональной недостаточности по опроснику SNAQ — 2,1. Ритуксимаб вводился в дозе 687 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Через 12 нед от начала терапии улучшение наблюдалось у 4 из 5 пациентов: среднее значение СОЭ снизилось до 33,25 мм/ч, число суставов с экссудацией — до 5,75, оценка врачом активности болезни — до 17,5 мм, пациентом — до 22,6 мм, среднее значение индекса функ-

Рис. 3. Рентгенография тазобедренных суставов. Коксартроз 4-й стадии



циональной недостаточности составляло 1,3. Однако через 24 нед вновь отмечалось нарастание активности болезни. Нежелательные явления наблюдались у двух больных: у одного — асептический некроз пяточной кости, у другого — миелодисплазия.

Самое продолжительное 5-летнее исследование эффективности и безопасности ритуксимаба у детей с ювенильным артритом проводится в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН. В настоящий момент опубликованы данные анализа эффективности и безопасности ритуксимаба у 55 детей с ювенильным артритом, рефрактерным к терапии иммунодепрессантами, глюкокортикоидами и блокаторами ФНО  $\alpha$ , из них у 46 — с системным артритом, у 9 — с полиартритом [24, 25]. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель. Перерыв между курсами лечения составлял 24 нед. Основная цель терапии — достижение ремиссии. Критерии ремиссии включали: отсутствие активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальные показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врачом (по ВАШ) в течение 6 последовательных мес [26]. В соответствии с поставленной целью основанием для проведения повторных курсов лечения ритуксимабом считались: некупировавшиеся системные проявления, наличие суставов с активным артритом через 24 нед после курса лечения препаратом. У больных с уже достигнутой ремиссией показанием для повторного введения ритуксимаба стали: рецидив системных проявлений, нарастание активности суставного синдрома, повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Один курс лечения ритуксимабом проведен 55 пациентам, 2 курса — 54, 3 курса — 42, 4 курса — 25 детям. В целом анализ эффективности лечения ритуксимабом у 55 больных показал, что через 24 нед лечения ремиссия заболевания была достигнута у 25%, а через 48 нед — у 52% пациентов. В течение 2 лет наблюдались 25 больных: 11 (44%) пациентов продолжали находиться в ремиссии, у 14 (56%) отмечалось повышение активности заболевания на 72-й нед, что, как правило, выражалось ограниченным суставным синдромом и незначительным повышением лабораторных показателей активности. Обострения тяжелых системных проявлений, полиартрита с выраженным нарушением функции не наблюдалось ни у одного больного. Всем детям с обострением заболевания был проведен 4-й курс лечения ритуксимабом. К 96-й нед наблюдения ремиссия заболевания была зарегистрирована у 24 (96%) больных. За время наблюдения трансфузионные реакции наблюдались у 30% детей во время первого курса терапии, у 17% — второго, у 12% — третьего и у 9% больных во время четвертого курса лечения. К отдаленным нежелательным явлениям относились развитие инфекции ЛОР-органов, обострение герпетической инфекции, инфекции кожных покровов, острая очаговая пневмония, развитие нейтропении и снижение сывороточной концентрации иммуноглобулинов. Эффект полной элиминации В-клеток наблюдался через 1 нед после первого курса лечения препаратом и сохранялся через 24 нед у 91%, через 48 нед — у 75%, через 72 нед — у 80%, через 96 нед — у 79% пациентов. У остальных больных отмечалось повышение уровня В-клеток, однако четких корреляций между нарастанием уровня В-клеток крови и обострением заболевания выявлено не было.

В целом результаты 2-летнего исследования показали, что ритуксимаб высокоэффективен у больных с самыми

тяжелыми вариантами ювенильного артрита, рефрактерными к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии и блокаторам ФНО  $\alpha$ . Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений без назначения преднизолона для перорального приема, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

Все вышеизложенное послужило основанием для назначения ритуксимаба больной З. в дозе 450 мг на введение (375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на инфузию). Препарат вводился внутривенно 1 раз в нед в течение 4 последовательных недель. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом и Ученым Советом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. До начала терапии ритуксимабом у больной отмечался полиарткулярный суставной синдром с поражением крупных суставов нижних конечностей, системные проявления заболевания, высокие клинические и лабораторные показатели активности (табл. 1). Перед введением ритуксимаба проводилась инфузия тропичесетрона в дозе 3 мг и 100 мг метилпреднизолона для снижения риска развития трансфузионных реакций. Анализ скорости развития эффекта ритуксимаба показал, что к 4-й нед от начала терапии длительность утренней скованности уменьшилась до 1 ч, прекратились подъемы температуры, вырос объем движений в пораженных суставах, снизилась активность заболевания (табл. 1).

В течение 24 нед после первого курса лечения состояние ребенка оставалось стабильным, рецидивирования системных проявлений болезни не отмечалось. Однако у девочки сохранялся активный суставной синдром. В связи с этим был проведен второй курс лечения по вышеописанной схеме. Метилпреднизолон предварительно не вводился. Трансфузионных реакций на введение ритуксимаба отмечено не было.

Значительное улучшение состояния было зарегистрировано после второго курса ритуксимаба — на 48-й нед наблюдения. К этому времени у пациентки полностью исчезла утренняя скованность, боль в суставах; отмечено повышение уровня гемоглобина в эритроцитах, нормализация числа тромбоцитов, СОЭ и сывороточного уровня СРБ. На фоне лечения купировались воспалительные изменения в коленных и голеностопных суставах, однако сохранялось резкое ограничение движений в тазобедренных суставах, что было связано не с активностью ревматоидного артрита, а с развитием вторичного коксартроза (рис. 1, 2). Отсутствие системных проявлений и нормализация лабораторных показателей активности заболевания позволили провести последовательно тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (рис. 4).

При проведении эндопротезирования использовались сверхмалые типы ножек эндопротеза, адаптированные к размерам бедренного канала подростков, поскольку в верхних отделах бедренной кости костномозговой канал узкий и расширяется только на уровне малого вертела бедренной кости. Компоненты эндопротеза вертлужной впадины подбирали с учетом размеров и анатомо-физиологических взаимоотношений измененных тазобедренных суставов. Использовались твердые вкладыши керамика-керамика, меньший износ которых позволяет снизить выраженность остеолита искусственного сустава по сравнению с металло-полиэтиленовыми компонентами.

# ПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

80% пациентов с РА  
серопозитивны  
по РФ и/или АЦЦП\*

РФ+



и/или

АЦЦП+



\*Perssellin J.E. Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Medical and Laboratory Aspects. // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1991. – Vol. 265. – P. 73-82.

**Мабтера® (Ритуксимаб).** Регистрационный номер: П N013127/01. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг/10 мл и 500 мг/50 мл. Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные. Иммунологические свойства: ритуксимаб – химерное моноклональное антитело, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20, расположенным на В-лимфоцитах. Показания: ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). Противопоказания: гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши; острые инфекционные заболевания; выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. Способ применения и дозы: первоначальная терапия: 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 мин после в/в введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии; повторное применение: возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии. Условия хранения: при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Мабтера®.

**МАБТЕРА®**  
РИТУКСИМАБ

В-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ. СЕРОПОЗИТИВНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ.

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



**Таблица 1.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности ЮРА на фоне терапии ритуксимабом у больной 3.

Показатели	Сентябрь, 2008	Март, 2009	Ноябрь, 2009	Май, 2010	Июль, 2011
	До назначения терапии ритуксимабом	24-я нед наблюдения	48-я нед наблюдения; перед первой операцией	Перед второй операцией	3 года наблюдения
Длительность утренней скованности, мин	120	45	20	10	0
Число суставов с активным артритом	6	4	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	6	4	2	2	2
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	70	45	30	20	10
Оценка функциональной способности (по СНАQ), баллы	2,5	1,8	1,5	0,8	0,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,6	4,5	4,2	4,3	4,66
Гемоглобин, г/л	88	107	108	104	118
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	23	10,2	8,84	9,51	9,62
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	611	380	390	354	311
СОЭ, мм/ч	48	15	13	10	8
СРБ, мг/л (норма до 0,8 мг%)	14	2,3	отр.	отр.	отр.

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СНАQ — опросный лист состояния здоровья ребенка.

После оперативного вмешательства ребенку проводились активные реабилитационные мероприятия. После завершения курса реабилитации у девочки значительно увеличился объем движений в тазобедренных суставах (рис. 5, 6; табл. 2).

Анализ рентгенологических снимков при катамнестическом обследовании продемонстрировал хорошее позиционирование компонентов эндопротеза. На рентгенограммах тазобедренных суставов отмечалась полная состоятельность компонентов эндопротезов.

Таким образом, анализ представленного клинического случая еще раз подтверждает, что системный вари-

ант ЮРА характеризуется очень тяжелым, непрерывно рецидивирующим течением, полиартикулярным поражением суставов, деструкцией тазобедренных суставов, гормонозависимостью, торпидностью к традиционным иммунодепрессантам и быстрой инвалидизацией больных. Решение переключиться на лечение биологическим агентом (ритуксимаб) после неэффективной терапии метотрексатом, глюкокортикоидами и циклоспорином А было оправданным. Лечение препаратом Мабтера индуцировало у ребенка ремиссию системных проявлений и суставного синдрома, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов,

**Рис. 4.** Рентгенография тазобедренных суставов после двустороннего тотального эндопротезирования**Рис. 5.** Функция отведения в тазобедренных суставах после оперативного лечения**Рис. 6.** Функция сгибания в тазобедренных суставах после оперативного лечения

**Таблица 2.** Динамика показателей движения тазобедренных суставов у больной Э. до и после оперативного лечения

Показатели	До операции, градусы		Норма, градусы	После оперативного лечения, градусы	
	Правый	Левый		Правый	Левый
Сгибание	35	40	95–150	95	85
Разгибание	180	180	180	180	180
Внутренняя ротация	5	10	45–55	45	40
Наружная ротация	5	5	45–55	45	45
Отведение	5	10	45–70	45	45
Приведение	10	10	10–25	10	10

снижение и нормализацию лабораторных показателей активности и преодоление гормонозависимости. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба явился отказ от повышения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Ремиссия заболевания, достигнута

на фоне лечения ритуксимабом, позволила провести тотальное эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, что позволило практически полностью восстановить их функцию и коренным образом изменить жизнь ребенка и его семьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — С. 325–339.
- Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (5): 13–18.
- Noorchashm H., Noorchashm N., Kern J. et al. B cells are required for the initiation of insulinitis and sialitis in nonobese diabetic mice // *Diabetes*. — 1997; 46: 941–946.
- Chan O.T., Hannum L.G., Haberman A.M. et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus // *J. Exp. Med.* — 1999; 189: 1639–1648.
- Takemura S., Braun A., Crowson C. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis // *J. Immunol.* — 2001; 167: 1072–1080.
- O'Neill S.K., Shlomchik M.J., Glant T.T. et al. Antigen-specific B cells are required as APCs and autoantibody-producing cells for induction of severe autoimmune arthritis // *J. Immunol.* — 2005; 174: 3781–3788.
- Anolik J.H., Barnard J., Cappione A. et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus // *Arthritis. Rheum.* — 2004; 50: 3580–3590.
- Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1992; 19: 1604–1607.
- Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995; 13: 113–118.
- Balint G., Gergely P. Clinical immunotoxicity of antirheumatic drugs // *Inflamm. Res.* — 1996; 45: 91–95.
- Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17: 505–510.
- Smolen E.C., Emery P. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 143–150.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries // *Ann Rheum Dis.* — 2011; 70 (9): 1575–1580.
- Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 350: 2572–2581.
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // *Arthritis. Rheum.* — 2006; 54: 1390–1400.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // *Arthritis. Rheum.* — 2006; 54: 2793–2806.
- Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials // *J. Rheumatol.* — 2010; 37: 558–567.
- Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zerbini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010; 49: 1683–1693.
- Emery P., Deodhar A., Rigby W.F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69: 1629–1635.
- Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 39–46.
- Loveless J.E., Olech E., Pritchard C. et al. An open-label, prospective study of the safety of rituximab in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis (SUNDIAL) // *Arthritis. Rheum.* — 2009; 60: 1660.
- Kuek A., Hazleman B.L., Gaston J.H. et al. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006; 45: 1448–1449.
- Foeldvari I., Bica B., Dedeoglu F. Efficacy of rituximab in rf factor negative juvenile idiopathic arthritis [FRIO450] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (Suppl. 3): 502.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 19–30.
- Alexeeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2011; 30: 1163–1172.
- Wallace C.A. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // *J. Rheumatol.* — 2004; 31 (11): 2290–2294.

И.Б. Журтова<sup>1</sup>, Н.Ю. Калининко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> Институт детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Случай функциональной гиперпролактинемии у мальчика с артериовенозной мальформацией сосудов головного мозга (клинический случай)

### Контактная информация:

Журтова Инесса Борисовна, кандидат медицинских наук, докторант ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ» имени Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, тел.: (499) 124-06-22, e-mail: zhin07@mail.ru

Статья поступила: 19.05.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Артериовенозные мальформации представляют собой врожденную аномалию сосудов, при которой в веществе головного мозга образуются сплетения патологических артерий и вен с отсутствием капиллярной сети между ними. Артериовенозные мальформации длительное время могут протекать бессимптомно, а в некоторых случаях первыми проявлениями заболевания станут осложнения в виде внутричерепных гематом на фоне субарахноидальных и/или внутрижелудочковых кровоизлияний. В статье приводится клинический случай развития стойкой функциональной гиперпролактинемии у мальчика с врожденной аномалией развития сосудов головного мозга, а также обсуждаются возможные патогенетические механизмы гиперпролактинемии на фоне артериовенозной мальформации.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, артериовенозная мальформация, дети, агонисты дофамина.

Накопленные клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение синтеза и секреции пролактина возникает не только при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, но и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях. Эти данные легли в основу современной классификации гиперпролактинемии: выделяют первичную форму как самостоятельную нозологическую единицу и вторичные, наблюдаемые при других патологических состояниях.

Функциональная гиперпролактинемия встречается при некоторых эндокринных заболеваниях (первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, врожденная надпочечниковая недостаточность, ожирение), аутоиммунной патологии (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), различных опухолях головного мозга в результате давления опухоли на гипоталамо-гипофизарную область, а также при использовании ряда медикаментов (так называемая ятрогенная гиперпро-

I.B. Zhurtova<sup>1</sup>, N.Y. Kalinchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rogachev Federal Scientific Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation

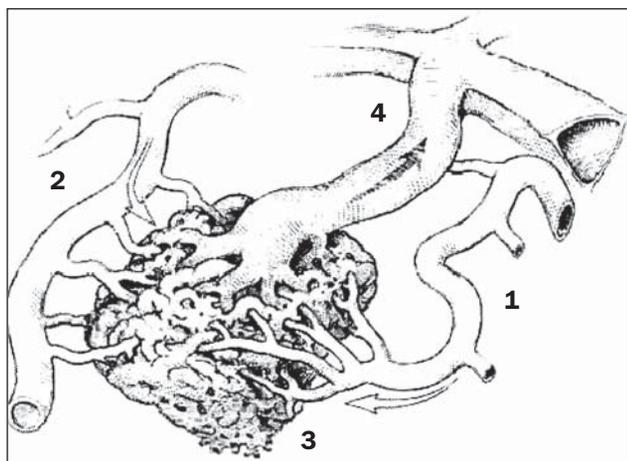
<sup>2</sup> Institute of Pediatric Endocrinology Federal State Institution «Endocrinologic Scientific Centre» Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation

## A case of functional hyperprolactinemia in a boy with arteriovenous malformation of brain vessels (clinical case)

Arteriovenous malformation — is a congenital vessel abnormality that is characterized by pathologic arterial and venous plexuses formation within the brain without capillary web between them. These malformations can have no clinical presentation or can reveal themselves as intracranial haematomas against the background of subarachnoid and/or intraventricular hemorrhage. This article contains clinical case of a boy with persistent functional hyperprolactinemia with congenital brain vessel abnormality, also we discuss various possible pathogenetic mechanisms of hyperprolactinemia against the background of arteriovenous malformation.

**Key words:** hyperprolactinemia, arteriovenous malformation, children, dopamine agonists.

**Рис. 1.** Строение артериовенозной мальформации



*Примечание.* 1, 2 — приводящие артерии концевой и транзиторного типов; 3 — клубок измененных сосудов (ядро); 4 — дренирующая вена (рис. заимствован на сайте нейрохирургического отделения Российского научного центра хирургии <http://www.neuro-med.ru/AVM.htm>)

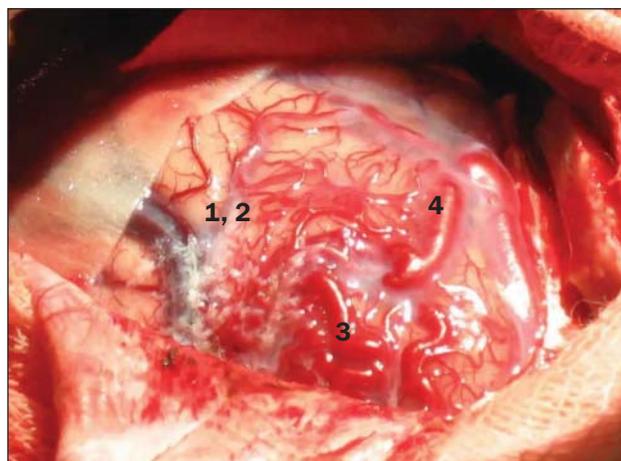
лактинемия). Патология сосудистой системы головного мозга, приводящая к микро- или макрогемодинамическим изменениям, может также стать причиной вторичного синдрома гиперпролактинемии.

**Артериовенозная мальформация (АВМ)** (от лат. *malformation* — неправильное развитие) — врожденная аномалия развития сосудистой системы головного мозга, представляет собой различной формы и величины беспорядочное переплетение патологических, извитых тонкостенных сосудов, объединяющих между собой артерии и вены. Стенки этих артерий лишены полноценного мышечного слоя, гипертрофированы, в результате чего подвержены высокому риску разрывов. Вены обычно расширяются, так как принимают дополнительный объем крови. В АВМ чаще всего отсутствует капиллярная сеть, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен.

Статистические сведения о церебральных АВМ разноречивы. По мнению одних исследователей, церебральная АВМ встречается в 2–6 случаях на 100 тыс. населения в год [1], по другим данным — в 17–19 случаях на 100 тыс. населения в год [2]. АВМ сосудов головного мозга является врожденным заболеванием. Эмбриогенез церебральной мальформации до настоящего времени окончательно не изучен. Церебральная АВМ составляет около 1,5–4,0% всех внутричерепных объемных образований и обуславливает до 8,6% нетравматических субарахноидальных кровоизлияний и 1% мозговых инсультов.

**Патоморфология.** Морфологически АВМ представляет собой aberrантное соединение артериальных и венозных сосудов, формирующих ядро (*nodus*), в обход капиллярной сети [3, 4]. Все АВМ имеют типичное строение и состоят из приводящих артерий концевой и транзиторного типов, клубка измененных сосудов (ядро) и дренирующей вены (рис. 1).

АВМ подразделяются на кавернозные — в виде скопления сосудистых полостей, между которыми отсутствуют элементы мозговой ткани, и рацемозные — в виде клубка извитых сосудов, между которыми располагается мозговая или иная ткань [3, 5–9]. Типы сосудистых мальформаций разнообразны (рис. 2). Среди них АВМ наблюдается наиболее часто [5, 7, 9, 10]. АВМ могут располагаться на поверхности мозга или в глубоких отделах (таламусе,

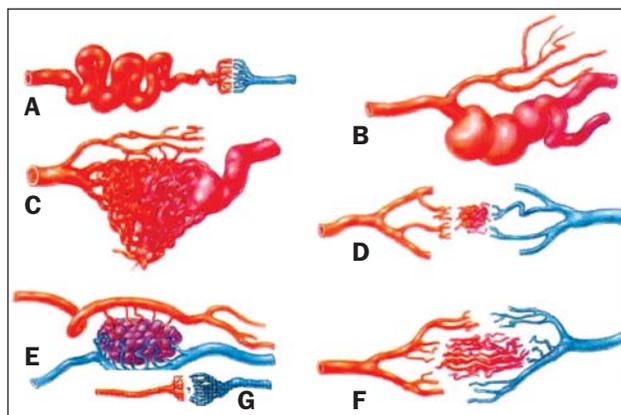


базальных узлах). По размерам варьируют от небольших (диаметром несколько миллиметров) до гигантских, занимающих целые доли мозга.

**Патофизиология и патоморфология АВМ.** Из-за отсутствия нормальной капиллярной системы участки мозга внутри АВМ имеют недостаточную оксигенацию и не могут нормально развиваться. Врожденная пластичность эмбриональной нервной системы обеспечивает перемещение функций с этих участков на смежные отделы мозга, что и объясняет бессимптомное течение АВМ в первые годы и даже десятилетия жизни. Однако с течением времени гемодинамические нарушения обуславливают гиперпластическое расширение просвета и удлинение афферентных артерий, которые приобретают патологическую извитость. Интенсивное шунтирование крови через АВМ в венозные коллекторы приводит к формированию обширных зон гипоперфузии.

Морфологические процессы в окружающих мальформацию тканях характеризуются дистрофическими измене-

**Рис. 2.** Типы сосудистых мальформаций головного мозга



*Примечание.* А — артериальная; В — артериовенозная фистулезная; С — артериовенозная рацемозная (75%); D — артериовенозная микромальформация; E — артериовенозная кавернозная (11%); F — телеангиоэктазия; G — венозная (рис. заимствован на сайте нейрохирургического отделения Российского научного центра хирургии <http://www.neuro-med.ru/AVM.htm>)

ниями нейронов и глиальных клеток, периваскулярным и перичеллюлярным отеком. По мере усугубления заболевания начинает усиливаться кровоток по коллатеральным сосудам, вследствие чего возрастает объем шунтируемой крови и прогрессируют нейродегенеративные процессы с последующей гибелью нейронов и развитием необратимых органических изменений в ткани мозга, в том числе проявляющихся очаговой неврологической симптоматикой [1, 3, 6, 9, 11, 12].

Высокоскоростной ток крови в афферентных артериях нередко приводит к формированию в них или внутри узла АВМ артериальных аневризм, которые, по различным данным, имеют место в 10–58% всех наблюдений АВМ [5, 9, 13].

Основные механизмы патологического влияния АВМ на головной мозг связаны с хронической недостаточностью кровообращения, вызванной артериовенозным шунтированием, «синдромом прорыва» нормального перфузионного давления, а также разрывом патологически измененных сосудов клубка или аневризм артерий, питающих АВМ.

**Современные методы диагностики АВМ.** На этапе первичной амбулаторной диагностики возможно использование метода транскраниальной доплерографии, при котором выявляются косвенные признаки мальформации.

При компьютерной томографии (КТ) АВМ визуализируется в виде гетерогенных по плотности участков различной величины и формы, часто с точечными кальцинатами, но без дифференциации петель сосудов в них [14–16].

Неинвазивные методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МР ангиографии, в том числе с контрастированием, позволяют оценить узел АВМ, афферентные сосуды и венозный дренаж.

«Золотым стандартом» в диагностике и планировании тактики хирургического лечения АВМ до настоящего времени считается рентгеновская церебральная ангиография, которая позволяет детально уточнить ангиоархитектонику мальформации [1, 3, 7, 17].

**Лечение церебральных мальформаций.** Для предотвращения разрыва сосудистой мальформации рекомендуется раннее нейрохирургическое лечение. АВМ могут увеличиваться и разрываться, приводя к внутримозговому или субарахноидальному кровоизлиянию и необратимым нарушениям в головном мозге. Выбор методики лечения АВМ зависит от типа мальформации, ее локализации, размеров и наличия предыдущих кровоизлияний. Основной задачей любого вида вмешательства является полная облитерация мальформации для профилактики внутрочерепных кровоизлияний. Существуют три вида лечения мальформации: прямое микрохирургическое удаление, стереотаксическая радиохирurgia и эндоваскулярная эмболизация.

Микрохирургическая резекция способна привести к полному излечению пациента, если АВМ удалена тотально. В случае оставленных фрагментов риск кровоизлияния возрастает. Чаще всего это возможно при небольших, поверхностно расположенных мальформациях.

Эмболизация в потоке или стационарная баллон-окклюзия основных афферентных артерий обеспечивает уменьшение артериовенозного шунтирования, улучшение гемодинамики мозга, регресс неврологических проявлений на некоторое время, но не снижает риск кровоизлияний, поскольку собственная артериовенозная шунт остается проходимым. Облитерация или тромбирование клубка мальформации достигается использованием твердых композитных материалов (Hystoacril, Опух), которые доставляются посредством суперселективной катетеризации мозговых артерий. Такой метод при АВМ малого раз-

мера позволяет добиться полной облитерации у 10–40% больных. В остальных случаях эндоваскулярные технологии обеспечивают уменьшение объема мальформации для последующего более безопасного ее удаления или проведения радиохирургического лечения [1, 5].

Стереотаксическая радиохирurgia (лечение АВМ, особенно малого [до 3 см] размера) осуществляется современными технологиями с использованием линейных ускорителей (LINAC-based conformal radiosurgery) и гамма-ножа (Gamma Knife surgery). Постлучевые сосудистые реакции первоначально проявляются субэндотелиальным отеком, нарушением целостности интимы, микрокровоизлияниями в сосудистой стенке, что приводит к тромбированию сосудов. В дальнейшем, спустя 3–36 мес, пролиферативные реакции в эндотелиальном и субэндотелиальном слое приводят к окклюзии просвета сосудов, прежде всего артерий малого калибра и каверн ядра мальформации [1, 5, 18, 19].

В настоящее время активно применяются комбинированные методы лечения (эмболизация + хирургия и/или радиохирurgia и другие комбинации), что позволяет значительно снизить риск осложнений и увеличить радикальность вмешательства.

**Описание клинического случая.** Пациент К., 10 лет, поступил в детское отделение ФГБУ ЭНЦ с жалобами на быструю утомляемость, повышенный аппетит, избыточный вес, жажду, отставание в психическом развитии и задержку речи.

Из анамнеза жизни: раннее психоречевое развитие с задержкой — фразовая речь с 4 лет. В возрасте 5 лет диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени, расцененная как осложнение ОРВИ, в 6 лет проведена правосторонняя орхидопексия.

Из анамнеза заболевания: с 4 лет отмечена полифагия, приведшая к резкому нарастанию массы тела. В ходе обследования выявлен повышенный уровень пролактина в крови — 2988,0 мМЕ/мл (норма 98,0–456,0 мМЕ/мл); при МРТ головного мозга с контрастированием диагностирована артериовенозная мальформация сосудов медиальных отделов правой височной доли и сосудистого сплетения правого бокового желудочка с афферентацией в большую вену мозга (рис. 3). В возрасте 8 лет (июль, 2008) проведено стереотаксическое радиохирургическое лечение АВМ на линейном ускорителе Novalis (общая доза облучения 24 Гр). При контрольном МРТ головного мозга (март, 2010) — незначительная положительная динамика. При проведении повторных исследований уровня пролактина в крови выявлялась стойкая гиперпролактинемия. Динамика уровня пролактина в крови у пациента представлена в табл. 1.

*При поступлении в детское отделение ФГБУ ЭНЦ:* рост — 138,3 см (SDS = -0,36), масса тела — 49,5 кг (SDS = +1,87), ИМТ — 25,88 кг/м<sup>2</sup> (SDS = +2,68).

Психологический статус: понимает обращенную речь, отсутствует интерес к незнакомому собеседнику, на контакт идет неохотно, разговаривает отдельными фразами. Отмечается расстройство экспрессивной речи при дизартрии, когнитивные нарушения. Занимается в специализированной коррекционной школе.

Объективно: acanthosis nigricans (дистрофия кожи пигментно-сосочковая), стрий нет. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, по гиноидному типу. Умеренное ограничение активных и пассивных движений в дистальном межфаланговом суставе 4-го пальца правой кисти. Клинический эутиреоз, половой статус — по Таннеру 1, тестикулы в мошонке объемом по 5 мл.

**Результаты дополнительных исследований:** в гормональном профиле выявлена гиперпролактинемия — 861,3 МЕ/л (норма 90,0–540,0 МЕ/л), биоактивный пролактин — 430,0 мМЕ/л (норма 73,0–380,0 мМЕ/л). Другие показатели гормонального анализа — без патологических отклонений.

Для оценки наличия нарушений углеводного обмена был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). При анализе результатов теста и расчете индексов Matsuda, НОМА и Каго данных за инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе не получено (табл. 2).

Пациент консультирован окулистом: выявлены ангиопатия сетчатки и признаки внутричерепной гипертензии. Данные периметрии соответствуют частичной атрофии зрительных нервов, однако достоверность исследования не может быть высокой ввиду задержки психоречевого развития ребенка.

На МРТ снимках головного мозга, при ангиографии интракраниальных сосудов определяется артериовенозная мальформация (максимальные размеры до 1,5×1,0 см) в медиальных отделах правой височной доли и в области прилежащей части сосудистого сплетения правого бокового желудочка, сообщаящаяся с большой веной мозга через венозный коллектор; признаки умеренно выраженной зоны перифокального отека. По сравнению с исследованием от 03.2010 г. — без существенной динамики.

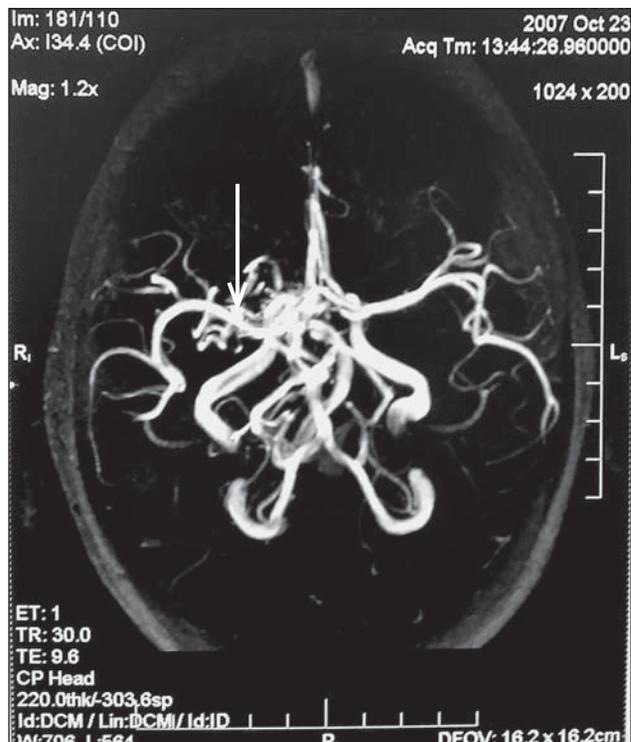
Учитывая стойкое повышение уровня пролактина в крови в сочетании с ожирением, назначена медикаментозная терапия агонистом дофамина — каберголином в дозе 0,125 мг 2 раза в нед (по 1/4 таблетки 2 раза в нед) с последующим контролем эффективности терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тщательный анализ анамнеза жизни и заболевания у представленного нами пациента, а также комплексное обследование пациента позволило исключить ряд возможных причин, приводящих к развитию функциональной гиперпролактинемии (ятрогенные факторы, эндокринные и аутоиммунные заболевания).

Вероятно, наличие у мальчика врожденной аномалии развития сосудов головного мозга в виде артериовенозной мальформации является причиной стойкой гиперпролактинемии. Патогенез данного состояния может объясняться наличием изменений в церебральной гемодинамике

**Рис. 3.** МРТ-картина головного мозга больного К. до радиохирургического лечения (в медиальных отделах правой височной доли определяется узел АВМ)



при АВМ. Отсутствие в структуре мальформации капиллярной сети обуславливает снижение сопротивления кровотоку и привлекает в пораженный сосудистый сегмент кровь из соседних бассейнов [20, 21]. Это приводит к развитию феномена «обкрадывания» соседних отделов головного мозга со снижением абсолютных показателей объемной скорости мозгового кровотока, что, в свою очередь, может стать причиной нарушения правильного функционирования дофаминергической системы, регулирующей синтез и секрецию пролактина.

При анализе литературы мы нашли единичные статьи, указывающие на возможную взаимосвязь аномалий головного мозга и стойкой гиперпролактинемии. Так, I. Souter et al. (2010) оценивали встречаемость аномаль-

**Таблица 1.** Динамика изменения уровня пролактина в крови пациента К.

Дата исследования	Пролактин, мМЕ/мл	Референсные значения
12.02.2007	2988,0	98,0–456,0
05.04.2008	655,0	53,0–360,0
09.04.2010	1488,5	54,7–384,0
03.06.2010	703,0	98,0–456,0

**Таблица 2.** Результаты орального глюкозотолерантного теста

Показатель/время	0'	30'	60'	90'	120'
Глюкоза, ммоль/л	4,9	8,2	10,0	8,7	7,7
ИРИ, мкЕД/л	10,0	31,0	85,3	62,5	90,7
Коэффициенты инсулинорезистентности	Matsuda 3,78 (норма < 2,5)		Karo 0,49 (норма > 0,3)		Нома 2,18 (норма < 3,2)

*Примечание.* ИРИ — иммунореактивный инсулин; Matsuda, Нома, Каго — индексы инсулинорезистентности.

ных изменений в головном мозге, выявленных с помощью МРТ, среди пациенток с бесплодием и стойкой гиперпролактинемией как с высоким уровнем пролактина, так и незначительным его повышением. У 39% обследованных пациенток ( $n = 87$ ) выявлены различные аномальные изменения в головном мозге, в том числе в 2,3% случаев ( $n = 2$ ) бессимптомно протекающие артериовенозные мальформации [22].

Также не исключено, что пульсирующий клубок сосудистой мальформации (ядро) может оказывать раздражающее воздействие на окружающие ткани головного мозга, изменяя тонус дофаминергической системы, способствуя тем самым нарушению секреции пролактина [23]. Таким образом, в патогенезе гиперпролактинемии при АВМ может играть роль как сосудистый компонент, так и механический фактор.

Как правило, при функциональных гиперпролактинемиях снижение уровня пролактина достигается адекватным лечением и компенсацией основного заболевания или устранением этиотропного фактора (в случае медикаментозной гиперпролактинемии). В приведенном нами клиническом случае полной компенсации основного заболевания, приведшего к развитию функциональной гиперпролактинемии, достигнуть до настоящего времени не удалось. Нами было принято решение о назначении препарата каберголин на основании сочетания стойкой гиперпролактинемии и трудно контролируемой полифагии и ожирения. Существует множество гипотез, указы-

вающих на взаимосвязь развития избыточной массы тела и последующего ожирения у больных с синдромом длительной гиперпролактинемии, особенно у лиц мужского пола. Накопленные в литературе данные свидетельствуют о том, что различные ферменты и транспортеры, участвующие в регуляции синтеза и секреции пролактина, могут также являться модуляторами жирового обмена и массы тела [24]. Таким образом, ожидаемым результатом лечения пациента стали не только нормализация уровня пролактина в крови, но и уменьшение массы тела и снижение аппетита.

На фоне проводимой терапии каберголином у больного удалось достичь снижения уровня пролактина в крови до 40,0 МЕ/л (норма 60,0–456,0) и уменьшения массы тела на 4 кг в течение 5 мес. Проведена коррекция дозы препарата до 1/4 таблетки 1 раз в нед с последующим динамическим наблюдением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует помнить, что не только АВМ, но и аномалии сосудистой системы головного мозга являются причинами повышения уровня пролактина в крови и, соответственно, стойкой функциональной гиперпролактинемии. Всем пациентам с синдромом длительной бессимптомной гиперпролактинемии, как с высоким уровнем пролактина, так и незначительным его повышением, показано проведение МРТ головного мозга для исключения различных аномалий и опухолевых образований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свистов Д. В., Кандыба Д. В., Савелло А. В. Артериовенозные мальформации головного мозга: клиника, диагностика, комплексное лечение: Сборник учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии / под ред. В. Е. Парфенова, Д. В. Свистова. — СПб.: Фолиант, 2002. — С. 199–260.
2. Brown R. D., Wiebers D. O., Tomer J. C. et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: A population-based study of intracranial vascular malformation in Olmsted County, Minnesota // *J. Neurosurg.* — 1996; 85 (1): 29–32.
3. Hitchon P., Schneider P. B. Arteriovenous malformations of the brain // *Neurobase: The Information Resource For Clinical Neurology.* — 2005. Arbor Publishing Corp. CD-ROM.
4. Plummer N. W., Zawistowski J. S., Marchuk D. A. Genetics of cerebral cavernous malformations // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2005; 5: 391–396.
5. Григорян А. Сосудистые заболевания головного мозга. — Ереван: Принтинго, 2006. — С. 144.
6. Медведев Ю. А., Мацко Д. Е. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. Том II. — СПб., 1993. — С. 144.
7. Труфанов Г. Е., Рамешвили Т. Е., Фокин В. А., Свистов Д. В. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — С. 224.
8. Stapf C., Mast H., Sciacca R. R. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation // *Neurology.* — 2006; 66 (9): 1350–1355.
9. Stapf C., Mohr J. P., Pile-Spellman J. et al. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations // *Neurosurg. Focus.* — 2001; 11 (5): 1.
10. Du R., McDermott M. W., Dowd C. F. et al. Neurosurgery at the crossroads: integrated multidisciplinary management of 449 patients with brain arteriovenous malformations // *Clin. Neurosurg.* — 2005; 52: 177–191.
11. Holland M. C., Holland E. C., Martin N. A. Clinical presentation and diagnostic evaluation of intracranial arteriovenous malformations (part 142) / Ed. by G. T. Tindall, P. R. Cooper, D. L. Barrow. *The practice of neurosurgery.* — Williams & Wilkins, 1998.
12. Шанько Ю. Г., Смянович В. А. Современные принципы диагностики и лечения артериовенозных мальформаций // *J. Ars. Medica.* — 2009; 3 (13): 16–29.
13. Turjman F., Massoud T. E., Vinuela E. et al. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients // *Am. J. Neuroradiol.* — 1994; 15 (11): 1601–1605.
14. Гайдар Б. В., Рамешвили Т. Е., Труфанов Г. Е. и др. Значение магнито-резонансной томографии и ангиографии в диагностике артериовенозной мальформации головного мозга / Сб. науч. работ «Актуальные проблемы военной нейрохирургии». — СПб., 1996. — С. 72–76.
15. Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Свистов Д. В. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. — СПб., 2000. — С. 69.
16. Корниенко В. Н., Озерова В. И. Детская нейрорентгенология. — М.: Медицина, 1993. — С. 448.
17. Nataf F., Schlienger M., Bayram M. et al. Microsurgery or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations? A study of two paired series // *Neurosurgery.* — 2007; 61 (1): 39–50.
18. Liscak R., Vladyka V., Simonova G. et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications // *Neurosurgery.* — 2007; 60 (6): 1005–1016.
19. Крылов В. В., Гельфенбейн М. С. Современные подходы к диагностике и лечению артериальных аневризм и артериовенозной мальформации / Материалы XI Всемирного конгресса нейрохирургов // *Нейрохирургия.* — 1998; 2: 43–54.
20. Martin N., Vinters H. Pathology and grading of intracranial vascular malformations. Ed. by D. Barrow. *Intracranial vascular malformations.* — Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990. — P. 1–30.
21. Vilalta J., Topezewski T., Anez J. D. et al. Malformaciones arteriovenosas de fosa posterior. Clinica, tratamiento y resultados // *Rev. Neurol.* — 2001; 12 (32): 1124–1128.
22. Souter I., Baltagi L., Toth T., Petrossa J. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility // *Fertility and sterility.* — 2010; 94 (3): 1159–1162.
23. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor // *Endocr. Rev.* — 2001; 22: 724–763.
24. Ling C., Svensson L., Ode'n B. et al. Identification of functional prolactin (PRL) gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003; 88: 1804–1808.

0-3

R.O.C.S.<sup>®</sup>  
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS

Умные зубные пасты!



СИСТЕМА  
БЕЗОПАСНОЙ  
ЧИСТКИ ЗУБОВ

Любое дело – по зубам!

Улыбка – главный инструмент  
в каждой профессии

### Сохраните улыбку малыша с младенчества!

Используйте для своих детей максимально безопасные и эффективные продукты R.O.C.S.

**Зубные пасты R.O.C.S.® Baby**, нежная формула которых состоит из высококачественных растительных БИО-компонентов, эффективно улучшают гигиену, нормализуют состав микрофлоры полости рта, снимают воспаление десен, защищают зубы от кариеса\*. Безопасны при проглатывании, т.к. не содержат фтора, антисептиков, лаурилсульфата натрия и парабенов.

**Новинка! Зубные щетки R.O.C.S.® Baby для детей от 0 до 3 лет.** Высококачественные материалы, экстра мягкое волокно щетины с тройной полировкой кончиков, изготовленная из безопасного пластика Terluxe® (концерн BASF, Германия) ручка-кусалка, чья форма разработана специально для детей - все вместе – система безопасной чистки зубов для вашего малыша.



На правах рекламы. Товар сертифицирован.

\*Подтверждено клиническими исследованиями



WWW.ROCS.RU



ОДОБРЕНО  
Национальной Академией  
эстетической стоматологии

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Опыт применения инфликсимаба у больной с тяжелым полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом

## Контактная информация:

Слепцова Татьяна Владимировна, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: tatyana.sl08@mail.ru

Статья поступила: 22.08.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

В статье представлено наблюдение тяжелого течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), резистентного к терапии глюкокортикоидами и классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — инфликсимаба — химерного моноклонального антитела к ФНО  $\alpha$  у пациентки с длительно текущим агрессивным артритом (длительность болезни — 5 лет). Уже через 6 нед терапии значительно уменьшились болевой синдром и экссудативные явления в суставах, купировалась утренняя скованность. Через 30 нед лечения достигнута неактивная фаза болезни: у ребенка восстановились движения в 15 из 23 пораженных суставов. Удалось полностью отказаться от внутрисуставных инъекций с введением глюкокортикоидов. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность инфликсимаба у больной с длительно текущим ЮРА и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокаторов ФНО  $\alpha$  у больных с агрессивным ЮРА, резистентным к терапии классическими иммунодепрессантами.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб, ингибиторы ФНО  $\alpha$ .

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Нередко с начала болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, пролиферативно-экссудативными изменениями в суставах, быстрым развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии [1, 2]. ЮРА, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [3, 4].

Тяжелое течение ЮРА является основанием для длительной иммуносупрессивной терапии у детей. Вместе с тем у больных ЮРА очень часто бывают неэффективными не только традиционно используемые в ревматологии иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид), но и их комбинации [1, 5]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни [6, 7].

Т.В. Sleptsova<sup>1</sup>, Е.И. Alekseeva<sup>1, 2</sup>, Т.М. Bzarova<sup>1</sup>, К.Б. Isaeva<sup>1</sup>, Р.В. Denisova<sup>1</sup>, Е.В. Mitenko<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Practice of infliximab treatment of a patient with severe poliarticular juvenile rheumatoid arthritis

This article contains observation of severe poliarticular variant of juvenile rheumatoid arthritis, resistant to glucocorticoid treatment and classic immunosuppressive therapy. There is a description of biologic treatment — with chimeric antibodies to TNF  $\alpha$  — infliximab in a patient with protracted aggressive arthritis (duration of the disease more than 5 years). After 6 weeks of treatment there was a considerable decrease in pain syndrome and joint exudation, morning constraint was arrested completely. After 30 days of treatment an inactive phase of the disease was achieved, movements were restored in 15 from 23 affected joints. We managed to stop intraarticular injections with glucocorticoids. Clinical case shown can serve as an example of high efficacy of infliximab in patient with protracted juvenile rheumatoid arthritis and testifies to the availability of a further treatment of patients with aggressive juvenile rheumatoid arthritis, that are resistant to classic immunosuppressive treatment, with TNF  $\alpha$  blockers.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, treatment, infliximab, TNF  $\alpha$  inhibitors.

Изучение новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний [8]. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [9]. ФНО  $\alpha$  обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь принципиальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражения суставов при ЮРА. Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО  $\alpha$  свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) у взрослых и детей, а следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [9, 10]. Одним из первых специфических ингибиторов ФНО  $\alpha$ , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб [8, 9]. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из варибельной области мышиных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  (A2), соединенных с фрагментом иммуноглобулина (Ig) G человека. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембранно-связанный ФНО  $\alpha$  и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО  $\alpha$ , за счет клеточной цитотоксичности.

Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для таких противовоспалительных лекарственных средств, как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты [11].

По данным клинических исследований у взрослых, больных ревматоидным артритом, и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом, инфликсимаб оказывал быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозил прогрессирование анатомической деструкции суставов [12, 13]. У больных тяжелым, торпидным к классическим иммунодепрессантам, поли- и олигоартикулярным ЮРА инфликсимаб обеспечивал быстрый противовоспалительный эффект, проявлявшийся снижением активности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной активности и качества жизни пациентов [14, 15].

Как показали многочисленные исследования, терапевтическая эффективность ингибитора ФНО  $\alpha$  проявляется уже через 2 нед после начала лечения: препарат быстро уменьшает выраженность симптомов заболевания, достоверно тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [14–16].

Наиболее крупным клиническим исследованием эффективности инфликсимаба стало длительное многоцентровое двойное слепое исследование, получившее название ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy). Целью этого исследования являлся сравнительный анализ эффективности инфликсимаба

в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом у больных активным и торпидным к стандартной противоревматической терапии РА [17]. Как показали результаты исследования, снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8% больных с РА при применении комбинации инфликсимаба и метотрексата и лишь у 17% — на фоне монотерапии метотрексатом. Прогрессирование рентгенологических изменений в суставах отмечалось только у пациентов, лечившихся метотрексатом. У больных, лечившихся инфликсимабом в комбинации с метотрексатом, прогрессирование суставной деструкции полностью отсутствовало вне зависимости от клинического эффекта. Лечение ингибитором ФНО  $\alpha$  индуцировало ремиссию заболевания, замедляло костно-хрящевую деструкцию суставов (по данным рентгенологического исследования), повышало функциональную активность больных и качество жизни через 30, 54 и 102 нед терапии [18].

Представляет особый интерес сравнительный анализ влияния инфликсимаба и пульс-терапии метилпреднизолоном на течение заболевания у больных ревматоидным артритом [17, 18]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что лечение инфликсимабом в сравнении с метилпреднизолоном обеспечивало снижение лабораторных и клинических показателей активности болезни и достоверное повышение качества жизни пациентов с тяжелым течением РА.

Особого внимания заслуживает двойное слепое исследование эффективности инфликсимаба в сравнении с плацебо у пациентов с РА. Даже через 12 мес после отмены инфликсимаба у больных не прогрессировали проявления синовита и признаки костно-хрящевой деструкции суставов [19].

В Аргентине двухлетнее исследование безопасности и эффективности инфликсимаба у пациентов с РА ( $n = 105$ ) показало, что на фоне терапии не только снизились лабораторные показатели активности болезни, но и повысилось качество жизни пациентов, по данным опросников HAQ и SF-36 [20].

В настоящее время имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ЮРА в дозе от 3 до 20 мг/кг массы тела [11, 16, 21]. В проведенных открытых исследованиях продемонстрирована эффективность препарата при рефрактерном ЮРА. Снижение клинических и лабораторных показателей активности наблюдалось уже после 1-го введения инфликсимаба [19, 21, 22]. Результаты ряда исследований эффективности препарата при ЮРА показали, что он наиболее эффективен у больных с поли- и пауциартикулярным вариантами болезни [13, 19].

Препарат обеспечивал быстрый противовоспалительный эффект, проявлявшийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [4, 23].

Наш опыт применения инфликсимаба насчитывает 9 лет [13, 16, 24]. Результаты исследования показали, что препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивает снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после 1-го введения. Показано, что инфликсимаб наиболее эффективен у больных суставными вариантами ЮРА: препарат индуцировал развитие клинко-лабораторной ремиссии в среднем через 1–1,5 мес от начала лечения

у 82,6% больных олигоартикулярным и 60,7% — с полиартикулярным вариантом заболевания.

Необходимо отметить, что при длительном применении инфликсимаба у пациентов с ЮРА ( $n = 270$ ) была доказана хорошая переносимость и небольшое число обратимых нежелательных реакций [22].

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт применения инфликсимаба у больной Ц., возраст 5 лет, с тяжелым ранним началом (в возрасте 7 мес), агрессивным по течению полиартикулярным ЮРА.

Из анамнеза известно, что девочка родилась от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой половины, угрозы прерывания на 5-й нед, первых самостоятельных родов на 40-й нед гестации в головном предлежании. Родилась с массой тела 2900 г, длиной тела 50 см. Находилась на грудном вскармливании до 2-месячного возраста. Раннее физическое и психомоторное развитие протекало без особенностей. До возраста 7 мес вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний — редкие острые респираторные инфекции, краснуха. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Девочка больна с января 2004 г. (с возраста 7 мес), когда впервые отмечены эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных цифр, боли в коленных суставах при движении. В возрасте 8 мес у ребенка появилась припухлость коленных суставов, по поводу чего были назначены нестероидные противовоспалительные препараты, курсы массажа, мануальной терапии, ЛФК — с нестойким положительным эффектом. Суставной синдром прогрессировал: к 1 году девочка перестала вставать на ноги, отмечалось выраженное беспокойство, нарушение сна. В возрасте 1 года 9 мес больная госпитализирована по месту жительства с жалобами на ограничение движения в коленных и голеностопных суставах, нарушение походки и выраженную утреннюю скованность. При обследовании отмечалась гипохромная анемия, тромбоцитоз до 600 тыс., повышение СОЭ до 30 мм/ч, положительный С-реактивный белок (СРБ). У пациентки был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит, назначена терапия метотрексатом. Временного улучшения в состоянии ребенка удалось достичь при проведении внутрисуставных инъекций с введением глюкокортикоидов. В связи с отсутствием положительного эффекта метотрексат был самостоятельно заменен на гидроксихлорохин. В дальнейшем больная получала препараты золота, гомеопатические препараты, биологические активные добавки (БАД) — без эффекта. В возрасте 3 лет девочка направлена в одну из московских клиник. При поступлении у ребенка отмечались генерализованный суставной синдром, выраженная утренняя скованность, нарушение походки. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 30 мм/ч, гипохромная анемия, тромбоцитоз, резко положительный СРБ. Рентгенологические изменения соответствовали 2-й стадии. От терапии метотрексатом родители девочки отказались. Больной проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, внутрисуставные инъекции с введением глюкокортикоидов, также был назначен сульфасалазин в суточной дозе 35 мг/кг. В течение последующих двух лет ребенок не получал иммуносупрессивных препаратов. Была начата терапия нетрадиционными методами лечения (гомеопатия, БАД, диета). Суставной синдром прогрессировал: к марту 2008 г. (в возраст

те 5 лет) воспалительный процесс распространился на лучезапястные, коленные суставы, межфаланговые суставы кистей; отмечалась припухлость пораженных суставов, ограничение движений в них, болевые контрактуры, утренняя скованность сохранялась на протяжении 3 ч. С возраста 5 лет девочка перестала ходить, практически себя не обслуживает. В декабре 2008 г. больная была впервые направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН (через 5 лет от начала болезни).

При первом поступлении состояние ребенка расценено как тяжелое. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстных, плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Отмечались сгибательные контрактуры обоих коленных и локтевых суставов. Девочку беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. Пациентка практически не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание выраженная амиотрофия мышц бедер и голеней, бледность кожных покровов, «тени» под глазами.

При обследовании в клиническом анализе крови отмечались: гипохромная анемия (гемоглобин — 92 г/л), лейкоцитоз — до  $11,3 \times 10^9$ /л, ускорение СОЭ — до 21 мм/ч, в иммунологическом анализе — увеличение сывороточных уровней IgG, IgM и С-реактивного белка до 2,62 мг% (при норме до 0,8; см. табл). По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлено уплотнение мягких тканей, эпифизарный остеопороз, выраженное сужение суставных щелей, множественные эрозии эпифизов бедренных и берцовых костей. Диагноз «Юношеский полиартрит, серонегативный» (согласно МКБ-10: M08.3) не вызывал сомнений.

С целью снижения активности основного заболевания, предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, повышения функциональной способности и качества жизни ребенка назначен метотрексат в дозе до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. В связи с выраженным болевым синдромом девочка постоянно получала нимесулид в дозе 50 мг/сут. На фоне проводимой терапии в течение последующих 3 мес состояние пациентки без значимой положительной динамики: сохранялись экссудативные явления в пораженных суставах, выраженный болевой синдром, пациентка практически не вставала с кровати. Отмечались сгибательные контрактуры обоих коленных и локтевых суставов, ограничение движений во всех группах суставов (рис. 1 А–Г). Ребенок полностью зависел от помощи матери.

С учетом тяжелого аутоиммунного заболевания с признаками агрессивного течения (ранний возраст начала и непрерывно-рецидивирующее течение болезни, быстрое развитие генерализованного суставного синдрома и ограничение способности к самообслуживанию, высокие лабораторные показатели активности заболевания, неэффективность стандартной иммуносупрессивной терапии) девочке была начата биологическая терапия химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  (инфликсимабом) в дозе 7,7 мг/кг массы тела (100 мг) на введение. Препарат вводился по схеме 0–2–6 нед и далее каждые 8 нед. Проведено 16 инфузий препарата. Реакции на введения не наблюдались.

**Таблица.** Динамика показателей активности ЮРА у больной Ц. на фоне терапии инфликсимабом

Показатель	Длительность лечения инфликсимабом							
	До лечения	1 нед	6 нед	14 нед	30 нед	54 нед	78 нед	102 нед
Число опухших суставов	20	12	4	0	0	0	0	0
Число болезненных суставов	25	18	16	5	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	25	15	6	2	0	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	23	21	14	10	8	6	5	3
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	97	88	68	56	43	24	2	2
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	88	74	43	38	24	0	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,8	2,7	2,5	1,7	1,2	0,7	0,6	0,3
СОЭ, мм/ч	21	10	9	5	2	13	12	4
Гемоглобин, г/л	92	95	107	104	100	110	128	134
Эритроциты, $\times 10^9$ /л	4,04	4,06	4,31	4,1	3,96	4,13	4,56	4,32
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	11,3	8,9	8,5	8,9	9,85	8,6	11,1	7,8
Тромбоциты, $\times 10^{12}$ /л	600	552	437	421	419	312	377	324
СРБ, мг%	2,62	0,964	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
IgG, мг%	1470	1200	948	957	1010	929	1089	1134
IgM, мг%	282	216	219	210	207	185	212	202
Доза инфликсимаба, мг/кг	–	7,7	7,4	7,1	6,7	6,3	5,6	4,8
Доза метотрексата мг/м <sup>2</sup> в нед	25	25	25	25	25	25	25	25
% улучшения по критериям АКР	–	0	50	50	70	90	90	90

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — Childhood Health Assessment Questionnaire; СРБ — С-реактивный белок; АКР — Американская коллегия ревматологов.

**Рис. 1 А–Г.** Больная Ц., 5,5 лет, длительность болезни 5 лет. До назначения терапии инфликсимабом

**А.** Общий вид больной до назначения инфликсимаба



**Б.** Функциональная способность коленных суставов до назначения инфликсимаба



**В.** Функциональная способность тазобедренных суставов до назначения инфликсимаба



**Г.** Функциональная способность лучезапястных суставов до назначения инфликсимаба



Эффективность терапии инфликсимабом у больной оценивалась после 1-го введения, далее каждые 3 мес. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов

(АКР-педи) после завершения третьей инфузии инфликсимаба. Для оценки результатов исследования использовались такие показатели, как число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ; а также общая оценка врачом активности

болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы [ВАШ], где «0» — «отсутствие активности болезни», «100» — «самая высокая активность болезни»), оценка пациентом или его родителем общего состояния здоровья (с помощью ВАШ, где «0» — «состояние здоровья ребенка очень хорошее», «100» — «состояние здоровья ребенка очень плохое»); оценка качества жизни с помощью опросника CHAQ.

Под 50% улучшением понималось как минимум 50% улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 представленных выше показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90% улучшение по указанным критериям. Эффект оценивался как «отличный» в случае достижения 70 и 90% улучшения, как «хороший» — при 50% и как «удовлетворительный» при 30% улучшении.

У пациентки регистрировалась фаза неактивной болезни и ремиссии. Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, отсутствие лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита, нормальные значения СОЭ и СРБ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев.

На фоне лечения инфликсимабом отмечена значительная положительная динамика со стороны суставного синдрома: после 1-го введения уменьшились островоспалительные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей; купировались болевой синдром в 7 из 25 пораженных суставов (см. табл.). Зафиксировано увеличение объема движений в тазобедренных, коленных, локтевых, лучезапястных суставах, межфаланговых суставах кистей. Девочка начала вставать с кровати, ходить с помощью матери. Снизились лабораторные показатели активности болезни.

После 3-й инфузии (6 нед) полностью купированы экссудативные явления в локтевых, голеностопных суставах,

мелких суставах кистей и стоп, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Восстановились движения в 9 из 23 суставов.

Через 3 мес терапии у пациентки сохранялась лишь легкая болезненность при крайнем сгибании в коленных, локтевых, правом лучезапястном суставах; нимесулид был отменен. Уменьшились сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах. Девочка стала себя обслуживать.

Через 30 нед (полгода лечения) у ребенка купированы островоспалительные явления во всех суставах. Восстановился полный объем движений в височно-нижнечелюстных, плечевых суставах, межфаланговых суставах кистей. Девочка стала собирать пальцы в кулак. Об улучшении функционального состояния больной и ее повседневной активности также свидетельствовало снижение индекса CHAQ более чем в 2 раза.

У пациентки была зафиксирована неактивная фаза болезни.

Через 54 нед лечения признаков активного воспаления в суставах не выявлялось, лабораторные показатели активности были в норме. У ребенка зарегистрирована ремиссия болезни.

Через 1 год наблюдения (54 нед) восстановились движения в шейном отделе позвоночника, через 78 нед — в левом лучезапястном суставе.

Через 1,5 года терапии (78 нед) ингибитором ФНО  $\alpha$  неполный объем движений выявлялся в коленных, тазобедренных и правом лучезапястном суставах (рис. 2 А–Г). Показатель функциональной недостаточности по опроснику CHAQ составил 0,6, что свидетельствует об умеренном снижении повседневной активности и качества жизни ребенка.

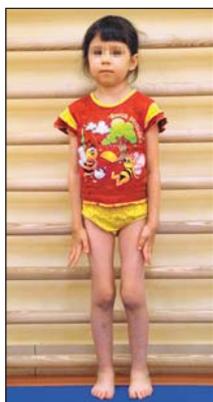
Через 18 и 24 мес лечения у ребенка сохраняется ремиссия заболевания. Походка не изменена, девочка полностью садится на корточки, собирает кисти в кулак, достает руками до плеч.

Рентгенологическое обследование через 12, 18 и 24 мес выявило уменьшение числа эрозий в эпифизах бедренных и берцовых костей.

Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревмато-

**Рис. 2 А–Г.** Больная Ц., 7 лет. Через 78 нед терапии инфликсимабом (1,5 года лечения)

**А.** Общий вид больной на фоне лечения инфликсимабом



**Б.** Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения инфликсимабом



**В.** Функциональная способность тазобедренных суставов на фоне лечения инфликсимабом



**Г.** Функциональная способность лучезапястных суставов на фоне лечения инфликсимабом



логов (АКР-педи) показала, что 50% улучшение у больной зафиксировано после 3-й инфузии препарата (6-я нед), что свидетельствовало о хорошем терапевтическом эффекте. Через 30 нед терапии у ребенка регистрировалось 70% улучшение по критериям АКР-педи (отличный терапевтический эффект). Через 1 год лечения (102 нед) и в течение всего дальнейшего наблюдения у девочки отмечалось 90% улучшение.

Всего проведено 16 инфузий (2 года терапии) инфликсимаба. Инфузии препарата девочка переносила хорошо, без побочных эффектов. На фоне проводимой терапии полностью купирована активность заболевания. Девочка бегаёт, играет со сверстниками, полностью себя обслуживает, болевой синдром ее не беспокоит. Ребенок продолжает лечение метотрексатом для внутримышечного введения в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общ. ред. А. А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
2. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet*. — 2007; 369: 767–778.
3. Алексеева Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // *Качество жизни. Медицина*. — 2008; 1: 14–17.
4. Денисова Р. В., Алексеева Е. И., Альбицкий В. Ю. и соавт. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009; 8 (3): 18–26.
5. El-Gabalawy H. S., Lipsky P. E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis. Res.* — 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
6. Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2008; 31: 326–336.
7. Баранов А. А., Алексеева Е. И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2004; 3 (1): 7–11.
8. Baranov A. A., Alekseeva E. I., Valieva S. I. et al. Biological therapy in pediatric rheumatology // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* — 2011; (6): 27–36.
9. Bredveld F. C. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // *Expert. Opin. Ther. Targets*. — 2007; 11: 1369–1384.
10. Bradley J. R. TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* — 2008; 214: 149–160.
11. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (8): 1145–1152.
12. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (4): 30–44.
13. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // *Вопросы современной педиатрии*. — 2008; 7 (2): 22–29.
14. Scali J. J., Visentini S., Salomon J. et al. Rapid and deep control of inflammation in rheumatoid arthritis with infliximab and its

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение позволило нам продемонстрировать высокую эффективность инфликсимаба у ребенка с агрессивным по течению полиартикулярным вариантом ЮРА.

Лечение блокатором ФНО  $\alpha$  индуцировало развитие фазы неактивной болезни, повышение качества жизни уже в первые 30 нед лечения, обеспечило значительное восстановление функции в суставах. При рентгенологическом обследовании: уменьшилась число эрозий через 12 мес, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования деструкции суставов. Назначение ингибитора ФНО  $\alpha$  ребенку с длительно текущим, резистентным к традиционным иммунодепрессантам, ЮРА значительно изменило прогноз тяжелого инвалидизирующего заболевания, позволило девочке вести такой же активный образ жизни, как и ее здоровым сверстникам.

correlation with acute-phase reactants // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2007; 1110: 389–401.

15. Takeuchi T. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // *Nippon. Rinsho*. — 2009; 67 (5).

16. Алексеева А. М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО  $\alpha$  — инфликсимаба у больных ювенильным ревматоидным артритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008.

17. Durez P., Malghem J., Nzeusseu T. A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone // *Arthritis. Rheum.* — 2007; 56: 3919–3927.

18. Han C., Smolen J. S., Kavanaugh A. et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases // *Arthritis. Res. Ther.* — 2007; 9 (5): 103.

19. Ruperto N., Lovell D. J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* — 2007; 56: 3096–3106.

20. Brunner H. I., Barron A. C., Graham T. B. et al. Effects of treatment on costs and health-related quality of life (HRQL) of children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA) // *Arthritis. Rheum.* — 2004; 50: 686.

21. Алексеева Е. И., Слепцова Т. В., Валиева С. И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010; 9 (3): 30–42.

22. Sleptsova T., Alexeeva E., Valieva S. et al. Efficacy and safety of treatment with infliximab in patients with early and long-standing oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69: 639.

23. Allaart C. F., Bredveld F. C., Dijkmans B. A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study // *J. Rheumatol. Suppl.* — 2007; 80 (10): 25–33.

24. Слепцова Т. В., Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Сравнительный анализ эффективности моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  у больных ранним и поздним ювенильным ревматоидным артритом // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2010; 3 (19): 58.

## Региональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии»

С 7 по 9 сентября 2011 г. во Владивостоке состоялась региональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы педиатрии».

Владивосток принял делегатов конференции дождем, ветром и остаточными явлениями тайфуна, прошедшего там накануне. Но погода сдалась перед огромным желанием педиатров обменяться опытом с коллегами и помочь маленьким жителям Приморского края. Уже на следующее утро, когда в Москве была только полночь, в детской городской больнице Владивостока состоялся консилиум с разбором наиболее сложных в плане диагностики пациентов, в котором приняли участие врачи клиники и сотрудники кафедры педиатрии Владивостокского государственного медицинского университета и педиатры

Научного центра здоровья детей РАМН во главе с профессорами Л.С. Намазовой-Барановой, Л.М. Кузенковой, А.С. Потаповым, А.Н. Цыгиным. Пациенты были действительно очень тяжелые и обсуждение выбора методов терапии вызвало бурные дискуссии врачей. После обеда того же дня состоялось открытие конференции, проходившей в стенах Владивостокского медицинского университета, где делегацию Научного центра здоровья детей как дорогих гостей встречали хлебом и солью. Для гостей, по традиции, провели экскурсию по университету и вкратце рассказали об истории вуза.

176



Во время разбора тяжелых клинических случаев



Делегацию врачей Научного центра здоровья детей РАМН встречали хлебом-солью



Делегация врачей НЦЗД РАМН — членов московского отделения Союза педиатров России вместе с их коллегой из Владивостока — председателем регионального отделения СПР Приморского края Т.А. Шуматовой (вторая слева)



На фото слева направо: ректор университета В.Б. Шуматов, вице-губернатор Приморского края по вопросам социальной сферы Л.Н. Дроздова, заместитель директора по научной работе — директор НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН Л.С. Намазова-Баранова, депутат государственной думы РФ, заместитель председателя комитета по охране здоровья Э.Г. Глубоковская, и.о. директора департамента здравоохранения Приморского края В.В. Кузнецов



Во время исполнения Гимна Союза педиатров России

С приветственным словом к участникам конференции обратились депутат государственной думы РФ, заместитель председателя комитета по охране здоровья Э.Г. Глубоковская, вице-губернатор Приморского края по вопросам социальной сферы Л.Н. Дроздова, ректор университета В.Б. Шуматов, и.о. директора департамента здравоохранения Приморского края В.В. Кузнецов и заместитель директора по научной работе — директор НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН Л.С. Намазова-Баранова. Участников конференции ожидала очень насыщенная научная программа, состоялись круглые столы по вопросам организации медицинской помощи детям с распространенными хроническими болезнями, вопросам питания здорового и больного ребенка, нерешенным проблемам вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей и подростков. Учитывая высокую младенческую смертность в Приморском крае, большой интерес вызвал круглый стол, посвященный наиболее частым проблемам детей, родившихся недоношенными, и круглый стол в общеобразовательной школе с участием девочек-подростков, их мам и гинекологов по проблемам женского репродуктивного здоровья.

Помимо научной программы состоялось большое количество пресс-конференций и телевизионных интервью с участием специалистов Научного центра здоровья детей РАМН, во время которых обеими сторонами неоднократно подчеркивалась важность и эффективность таких региональных мероприятий и для повышения профессиональной квалификации медицинских работников, особенно работающих с детьми, и для улучшения диагностики в особо сложных случаях. Педиатры НЦЗД РАМН также проконсультировали детей в городе Уссурийск, что получило широкий резонанс в местных средствах массовой информации. Вот как журналисты освещали это мероприятие: «Уссурийских ребят обследовали светила российской медицины. Поистине беспрецедентный визит московских врачей создал в детской поликлинике небывалый ажиотаж». В рамках конференции проведена большая научно-практическая работа, по окончании принята резолюция, в которой намечены пути дальнейшего сотрудничества представителей московского отделения Союза педиатров России с их коллегами из Приморского края.

# Международная конференция «Актуальные вопросы современной вакцинопрофилактики в РФ»

Конференция состоялась 13 сентября 2011 г. в Научном центре здоровья детей РАМН под эгидой Союза педиатров России, Российской Ассоциации специалистов по перинатальной медицине и Ассоциации детских инфекционистов.

178

Введение массовых программ вакцинопрофилактики в практику здравоохранения разделило во времени эпоху инфекционных заболеваний на до- и поствакцинальную эру. На сегодняшний день не существует более эффективных профилактических программ для инфекционных болезней в медицине, чем вакцинопрофилактика: каждый рубль, вложенный в эту область медицины, оборачивается сэкономленными финансовыми ресурсами, сохраненными годами полноценной жизни и сэкономленными средствами в здравоохранении. Следует напомнить, что вакцинация совершила невиданный скачок за последнее десятилетие и в настоящий момент вышла из инфекционной области — разрабатываются и внедряются вакцины для профилактики и лечения онкологических, аутоиммунных, аллергических и метаболических заболеваний. Между тем вакцинопрофилактика именно инфекционных болезней по-прежнему способна решать самые острые проблемы мирового и российского здравоохранения, предотвращая эпидемии туберкулеза, вирусных гепатитов, кишечных и респираторных инфекций. Невозможно говорить об успешной реализации демографических программ, об удвоении ВВП, о существенном увеличении продолжительности жизни населения без решения неотложных задач вакцинопрофилактики, создания конкурентного биотехнологического производства в РФ, гармонизации требований к регистрации и контролю применяемых вакцин, клиническим исследованиям их эффективности и безопасности в соответствии со взятыми на себя Россией международными обязательствами. Существенным фактором успеха данных мероприятий является четко сформулированная государственная политика в отношении вакцинопрофилактики. Одним из стратегических приоритетов такой политики должна стать безопасность прививок — от стадии разработки и производства до поликлиники, где непосредственно осуществляется вакцинация, а результатом — доверие общества к вакцинации и институтам, ее осуществляющим. Еще одним компонентом, без которого успех профилактических программ невозможен, является государственная поддержка в СМИ идеи вакцинации как основы здорового образа жизни, провозглашенного важнейшим приоритетом нашего общества.

В Российской Федерации действующий Национальный календарь прививок (утвержден приказом Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям») с последующими поправками включает плановую вакцинацию против 11 инфекционных заболеваний (туберкулез, вирусный гепатит В, дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха,

грипп, гемофильная инфекция) и против 14 инфекций по эпидпоказаниям (грипп, вирусный гепатит А, клещевой энцефалит, туляремия, чума, бруцеллез, сибирская язва, бешенство, лептоспироз, лихорадка Ку, желтая лихорадка, брюшной тиф, менингококковая инфекция, холера). Национальные календари профилактических прививок разных стран составляются с учетом эпидемиологии инфекционных заболеваний, целесообразности и экономических возможностей страны. Национальный календарь России оптимизируется с учетом эпидемиологических данных, международного опыта, рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и других организаций.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для введения в Национальный календарь прививок новой нозологической формы, против которой проводятся профилактические прививки, необходимо иметь объективную и репрезентативную оценку эпидемиологической ситуации по данной инфекции и ее распространенности в стране.

Союз педиатров России в течение нескольких лет рекомендует расширить календарь прививок до календаря Европейского сообщества и США, которые включают дополнительно вакцинацию против пневмококковой инфекции, ветряной оспы, гепатита А и папилломавирусной инфекции.

С 2011 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена прививка против гемофильной инфекции. Этому предшествовала серьезная проработка данного вопроса, проводился эпидемиологический мониторинг в регионах, готовилось технико-экономическое обоснование. При гемофильной инфекции, в основном у детей в возрасте до шести лет, поражаются оболочки головного мозга (менингиты), легкие (пневмонии), могут быть осложнения в виде сепсиса.

Вакцинация против гемофильной инфекции проводится трехкратно на первом году жизни ребенка, ревакцинация — однократно на втором году жизни.

Произведенные расчеты с учетом прививаемых контингентов и средней стоимости вакцин показывают, что иммунизация против гемофильной инфекции потребует ежегодно 1,4 млрд рублей.

В настоящее время в России и во всем мире наиболее тяжелым и социально значимым признается бремя пневмококковой инфекции — основной причины высокой заболеваемости, инвалидизации и детской смертности, которые можно предотвратить с помощью вакцинации.

*Streptococcus pneumoniae* вызывает такие тяжелые заболевания, как пневмония, менингит и сепсис. Пневмококковая инфекция является также наиболее частой причиной развития среднего отита, синуситов и бронхитов. На пневмококковую пневмонию приходится до 80%

всех этиологически расшифрованных случаев у детей, причем в 5–20% случаев пневмонии осложняются развитием сепсиса.

По данным НИИ эпидемиологии России, смертность при пневмококковом менингите составляет 25–30%, при этом среди всех гнойных менингитов 14% вызываются *S. pneumoniae*.

Основным фактором риска тяжелого течения пневмококковой инфекции является возраст детей — первые два года жизни ребенка.

Новорожденные дети получают от матери антитела ко многим типам пневмококка. Однако, по мере снижения уровней антител, пневмококковая заболеваемость повышается взрывообразно — со 2-го полугодия жизни. В дальнейшем до 3-летнего возраста уровень антител к *S. pneumoniae* остается низким, достигая уровня, характерного для взрослого человека, только в школьном возрасте. Это делает группу детей раннего возраста особо восприимчивой к пневмококковой инфекции.

Особой опасности подвержены недоношенные или больные новорожденные, а также дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, пациенты на иммуносупрессивной терапии; пациенты с асплениями, больные с нефротическим синдромом, сахарным диабетом, пороками сердца и сердечной недостаточностью; среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, муковисцидозом; больные с наличием дефектов костей черепа с подтеканием ликвора, дети с гидроцефальным синдромом, а также реципиенты кохлеарного имплантата.

Лечение пневмококковых инфекций и бактерионосительства затруднено из-за высокой устойчивости этих микроорганизмов к антибиотикам (25–35% выявляемых в России штаммов пневмококков антибиотикорезистентны).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Российского респираторного общества, наиболее эффективным методом предупреждения пневмококковых инфекций является вакцинация. Вакцинация детей 2–24 мес жизни пневмококковой конъюгированной вакциной включена в Национальные календари более чем 55 стран мира, но отсутствует в Календаре вакцинаций России.

Ветряная оспа — наиболее часто встречающаяся классическая детская инфекция в мире. Успешный опыт вакцинопрофилактики ветряной оспы в течение 20 лет в мире привел к полному контролю заболевания. До проведения всеобщей иммунизации в США ежегодно регистрировалось 4 млн случаев заболевания, 11 тыс. случаев госпитализации и 100 смертных случаев у детей, связанных с генерализованными процессами и вторичными осложнениями, вызванными стрептококковой инфекцией. Хотя ветряная оспа у взрослых составляет 5% всех случаев, летальность у взрослых в 10–30 раз выше, чем у детей. Вакцина разрешена в РФ, но не входит в Национальный календарь, что делает эту инфекцию в РФ неуправляемой.

Вакцинация против гепатита А (болезнь Боткина) введена в Национальные календари США и стран ЕС как эффективное профилактическое мероприятие, предупреждающее инфекцию у мигрирующего населения. В России зарегистрированы вакцины против гепатита А зарубежного и отечественного производства. Исследования эффективности вакцинации против гепатита А отечественной вакциной среди военнослужащих в РФ в течение 7 лет позволили сократить заболеваемость по призыву в 70 раз.



На фото слева направо — академик РАМН профессор А.А. Баранов, профессор Л.М. Рошаль



Профессор Л.С. Намазова-Баранова



В зале заседания

# Резолюция конференции «Актуальные вопросы современной вакцинопрофилактики в РФ»

Во исполнение Поручения Президента России Д.А. Медведева (№ Пр-1559 от 01.06.2011) 13 сентября 2011 г. Союз педиатров России при участии Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, Ассоциации детских инфекционистов, Национальной медицинской палаты провел конференцию «Актуальные вопросы современной вакцинопрофилактики в РФ», в которой приняли участие более 250 ведущих специалистов в области иммунизации детского населения.

В последние годы государственная политика России в сфере здравоохранения приобретает все более выраженную профилактическую направленность. Так, направление вакцинопрофилактики было включено в приоритетный национальный проект «Здоровье» с момента его формирования в 2006 г., а решение о расширении Национального календаря вакцинации было записано и в Поручении Президента России Д.А. Медведева по итогам состоявшегося 30 мая 2011 г. заседания по модернизации здравоохранения РФ. Сегодня в Российской Федерации в рамках Национального календаря прививок осуществляется защита детей от 11 инфекций. Жизнь доказала, что нет в медицине более эффективных профилактических мер по борьбе с инфекционными заболеваниями, чем вакцинация. За годы активного внедрения иммунопрофилактики, по сравнению с довакцинальной эрой, заболеваемость корью снизилась в стране в 500 раз, дифтерией — в 200 раз, столбняком — в 50 раз. Необходимо отметить, что **в настоящее время во многих странах СНГ, Европы, Америки Национальные календари профилактических прививок существенно шире** и включают также защиту детей от пневмококковой, папилломавирусной инфекции, ветряной оспы и гепатита А, менингококковой и ротавирусной инфекций и т.д., при этом для детей используются комбинированные вакцины, позволяющие «одним уколом» защитить детей от пяти или шести инфекций.

В Министерстве здравоохранения Российской Федерации 15 августа 2011 г. состоялось совещание по подготовке проекта плана по внесению изменений в Национальный календарь профилактических прививок. В ходе совещания были рассмотрены вопросы расширения Национального календаря, актуальности и сроков введения вакцин против пневмококковой инфекции, ветряной оспы, вируса папилломы человека, ротавирусной инфекции, возможности разработки и производства отечественных вакцин, а также введение в календарь комбинированных вакцинных препаратов.

По заданию Министерства здравоохранения главные внештатные специалисты (главный педиатр, главный детский инфекционист), специалисты Научного центра здоровья детей РАМН, НИИ детских инфекций ФМБА, НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора внесли свои предложения по введению актуальных для России вакцин в календарь профилактических прививок в 2012 г. Данные предложения были частично учтены Минздравом: Министерство предложило ввести вакцинацию от пневмококковой инфекции и ветряной оспы в Национальный календарь прививок с 2015 г. (приказ № 983 от 26.08.2011 г.).

Сдвиг сроков расширения Национального календаря на три года — с 2012 г. на 2015 г. — может привести к неблагоприятным последствиям как для государства в целом (из-за социального бремени детских инфекционных заболеваний), так и для системы здравоохранения (из-за постоянного кли-

нического и экономического ущерба, наносимого серьезными инфекционными заболеваниями детям раннего возраста и их родителям).

Эти три года могут стать для нашей страны эпохой «упущенных возможностей»:

- поскольку более 300 тыс. родившихся в 2011 г. в России детей переболеют ротавирусной инфекцией (т.е. за три года — около 900 тыс.);
- почти 1 млн живущих в стране детей ежегодно будут болеть ветряной оспой, а более 750 тыс. — острыми отитами и пневмонией, вызванными пневмококковой инфекцией;
- из 800 тыс. родившихся девочек около 12 тыс. в течение жизни заболеют раком шейки матки (это заболевание занимает в России позорное первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний девушек и женщин 15–39 лет).

Между тем **все перечисленные болезни являются управляемыми инфекциями**. Это значит, что вакцинопрофилактика способна обеспечить контроль над этими инфекциями, а в перспективе свести заболеваемость к отдельным случаям. Только пневмококковая инфекция вызывает 300 случаев пневмококкового менингита, более 3 тыс. бактериемий, 70 тыс. пневмоний и более 700 тыс. отитов у детей первых двух лет жизни. Именно ранний возраст (до 2 лет) является основным фактором риска возникновения и тяжелого течения заболеваний пневмококковой этиологии. В настоящее время проводятся эпидемиологические исследования пневмококковой инфекции. Уже первые их результаты свидетельствуют, что более чем у половины детей до 5 лет, поступающих в стационары с пневмонией и острым отитом, заболевания вызваны пневмококками. Результаты также подтверждают, что 82% серотипов, циркулирующих в Российской Федерации, совпадают с серотипами, входящими в состав 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ 13), 65% — с 7-валентной, 69% — с 10-валентной, и с аналогичными данными в Европейских странах.

Экономическая нагрузка на государственную систему здравоохранения огромна: только прямые медицинские затраты на лечение основных заболеваний пневмококковой этиологии (пневмонии, менингиты, острые отиты) у детей от 0 до 5 лет для России составляют 11,2 млрд рублей в год, без учета стоимости терапии осложнений и инвалидизации. Непрямые затраты, а именно выплаты по временной нетрудоспособности родителей детей составляют 8,569 млрд рублей, а потери ВВП — 10,877 млрд рублей в год. В течение трех лет, до введения соответствующей вакцинации, государство затратит не менее 90 млрд рублей на лечение только пневмококковых инфекций. В то же время, по расчетам экспертов, в течение двух лет (в 2012 и 2013 гг.) затраты на вакцинацию всех детей первого года жизни в России составят от 8 до 10 млрд рублей, а в 2014 г. на проведение вакцинации для всех детей первых пяти лет жизни потребуются 14 млрд рублей.

В Российской Федерации с 2009 г. проводится вакцинация детей в возрасте от 2 мес до 5 лет против пневмококковой инфекции в рамках двенадцати региональных программ вакцинопрофилактики: в Екатеринбурге (детей, рожденных недоношенными), Приморском крае (для детей домов ребенка и детей с бронхолегочной патологией), Хабаровском

крае (вакцинация детей-сирот), Новосибирске (вакцинация детей с пороками сердца), Кемерово (ВИЧ-инфицированных детей), Республике Саха (вакцинация часто болеющих детей), Ярославской области (всех детей в возрасте от 1 года до 2 лет), Москве и Московской области (универсальная вакцинация детей закрытых детских учреждений), Красноярском крае (вакцинация недоношенных детей), Санкт-Петербурге (вакцинация детей, родившихся недоношенными, детей в домах ребенка, а также детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей), а в Ленинградской области — детей 1–2 лет жизни.

В марте 2011 г. отечественное НПО «Петровакс Фарм» и компания Pfizer заключили соглашение о производстве инновационной пневмококковой вакцины Превенар 13 в Московской области. «Петровакс Фарм» уже зарекомендовал себя надежным поставщиком вакцины против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок. В течение этих лет все государственные заказы выполнялись в срок и в полном объеме. Сотрудничество Pfizer и НПО «Петровакс Фарм» будет способствовать передаче технологии производства полного цикла, соответствующего стандартам Надлежащей производственной практики (GMP), что отвечает целям и задачам, обозначенным в «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.». В настоящее время проект находится в стадии реализации, первый выпуск 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины будет произведен в 2012 г.

В настоящее время осуществляется и другой проект по созданию инновационных вакцин на территории Российской Федерации — между фармацевтической группой GlaxoSmithKline и Российской биофармацевтической компанией ЗАО «Биофарм». При этом также будет осуществлена передача технологий производства инновационных вакцин против таких заболеваний, как рак шейки матки, пневмококковая и ротавирусная инфекции. Обсуждается проект по созданию на территории РФ отечественных поликомпонентных вакцин, защищающих сразу от нескольких инфекций.

Третьим по величине бременем заболеваемости после гриппа и кишечных инфекций в России, наносящим серьезный урон экономике РФ, является ветряная оспа (порядка 12 млрд рублей ущерба в год). **Предотвращенные затраты превысят стоимость вакцинации одной возрастной когорты детей уже на второй год, а в течение 5 лет размер предотвращенного ущерба превысит 10 млрд рублей на одну вакцинированную когорту.** С учетом многолетнего опыта вакцинопрофилактики кори, эпидемического паротита и краснухи, а также опыта вакцинации против ветряной оспы в развитых странах мира, в Российской Федерации целесообразно проводить двухдозовую вакцинацию против ветряной оспы с ревакцинацией в те же сроки, что и прививки против кори, паротита и краснухи (т. е. в 12 мес и 6 лет). Подобная схема иммунизации позволит добиться гарантированного эпидемиологического эффекта, предотвратить эпидемические вспышки ветряной оспы в дошкольных учреждениях и школах, а также нивелировать неблагоприятную тенденцию «повзреления» этой инфекции. Внедрение плановой универсальной вакцинации против ветряной оспы детского населения России позволит добиться не только серьезной медицинской, но и экономической выгоды.

Рак шейки матки — еще одна чрезвычайно значимая проблема для здравоохранения РФ. Заболевание занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин и уступает только раку молочной железы. Смертность от рака шейки матки отмечается у женщин наиболее трудоспособного возраста, в связи с чем комплексная оценка потерь, связанных с одним случаем болезни, составляет в среднем по России 190 тыс. рублей. На сегодняшний день доказано, что важнейшим фактором

развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, что может быть предотвращено посредством вакцинации. Проведенные клинические исследования в США, странах Латинской Америки, Европейского Союза показали, что вакцинация является реальным путем борьбы с этой грозной онкологической болезнью женщин. В настоящее время вакцинация против папилломавирусной инфекции введена в Национальные календари США, Австралии, многих Европейских стран. В России вакцинация против вируса папилломы человека осуществляется в региональных программах Свердловской области, Москвы, Пермского края, Смоленска, Ярославской и Тюменской областей.

Серьезным бременем для системы здравоохранения России остается вирусный гепатит А, вакцинация против которого проводится только по эпидемическим показаниям. Высокая восприимчивость населения при выраженных миграционных процессах и неудовлетворительном состоянии водоснабжения определяет возможность возникновения вспышек гепатита А в любой момент, в любом населенном пункте страны; «повзреление» гепатита А, наложение этой инфекции на другие хронические заболевания печени приводят к тяжелому течению и неблагоприятным исходам заболевания. В настоящее время вакцинация детей против гепатита А предусмотрена региональными календарями профилактических прививок г. Москвы и Свердловской области, что уже показало очевидную клинико-экономическую эффективность плановой масштабной вакцинации для профилактики этой инфекции. Таким образом, меры, предпринимаемые регионами, подтверждают обоснованность **перевода вакцинации против гепатита А из календаря по эпидпоказаниям в Национальный календарь РФ и плановую вакцинацию всех детей, начиная с 12-месячного возраста, с одновременным использованием программ массовой вакцинации наиболее уязвимых лиц из групп риска.** Принятие этого решения является единственной стратегией, которая позволит осуществлять контроль над этой инфекцией. Экономический ущерб государства, связанный с гепатитом А, составляет 850 млн рублей в год.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

1. Ускорить введение в Национальный календарь вакцинации против пневмококковой и папилломавирусной инфекций (с 2012 г.), ветряной оспы и гепатита А (с 2013 г.), менингококковой инфекции (с 2014 г.).
2. Вернуться к использованию трех доз инактивированной вакцины против полиомиелита.
3. Расширить будущий Национальный календарь вакцинации за счет введения бесклеточной вакцины против коклюша для ревакцинации дошкольников, подростков, будущих матерей и членов их семей.
4. Поддержать скорейшее внедрение комбинированных вакцин с ацеллюлярным коклюшным компонентом в Национальный календарь вакцинации.
5. Внедрить вакцинацию против пневмококковой и папилломавирусной инфекций, гепатита А и ветряной оспы в региональные календари вакцинации даже в их отсутствие в Национальном календаре.
6. Отменить концепцию вакцинации в Национальном календаре детей групп риска ввиду низкой эпидемиологической и экономической эффективности по сравнению с массовой вакцинацией.
7. Приветствовать развитие производства современных вакцин в РФ, но изменить правило введения в Национальный календарь вакцин только при наличии отечественного производства.
8. Создать Экспертный совет при Президенте РФ для поддержки процесса внедрения новых вакцин в Национальный календарь вакцинации.

# Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

## 20–22 сентября 2011 г., Казань



На открытии конференции



Перед участниками выступил министр здравоохранения Республики Татарстан А.З. Фаррахов



Подарок КГМУ от Союза педиатров России

20–22 сентября 2011 г. в столице Приволжского федерального округа прошла Всероссийская научно-практическая конференция Союза педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».

Казань в этом году не случайно была выбрана местом проведения — это и alma mater председателя Исполкома Союза педиатров России, академика РАМН А.А. Баранова, и год его юбилея, а также юбилея его товарищей по студенческой группе — известных профессоров В.Ю. Альбицкого, О.И. Пикузы, А.В. Кузнецовой, С.В. Мальцева, З.И. Уразгильдеева. Активно в подготовке и ходе конференции участвовали лично министр здравоохранения Республики Татарстан А.З. Фаррахов и ректор Казанского государственного медицинского университета профессор А.С. Созинов.

Мероприятие получилось представительным (свыше 1300 участников более чем из 40 регионов) и интересным.

Форум открылся Пленарным заседанием, на котором с тематическими докладами выступили первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Государственной Думе РФ Т.В. Яковлева, министр здравоохранения Республики Татарстан А.З. Фаррахов, заместитель директора департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России О.В. Чумакова, заместитель директора по научной работе Научного центра здоровья детей РАМН профессор Л.С. Намазова-Баранова. Содоклады о казанской школе педиатров, ее истории и выпускниках 1964 года сделали профессор Р.А. Файзуллина и ректор КГМУ А.С. Созинов. А.А. Баранову и В.Ю. Альбицкому были вручены Почетные грамоты Государственной Думы РФ. А ректор КГМУ А.С. Созинов вручил именным выпускникам 1964 года необычные и оригинальные подарки, вызвавшие настоящий восторг и у самих награжденных, и у всех присутствующих — полные копии их студенческих личных дел. От имени Союза педиатров России А.А. Баранов наградил грамотами лучших педиатров Республики Татарстан (В.П. Булатову, Г.З. Зигангарееву, А.В. Кузнецову, С.В. Мальцеву, Н.Р. Насретдинову, О.И. Пикузу, С.К. Проничеву) и преподнес в дар КГМУ фирменные часы профессиональной ассоциации детских врачей.

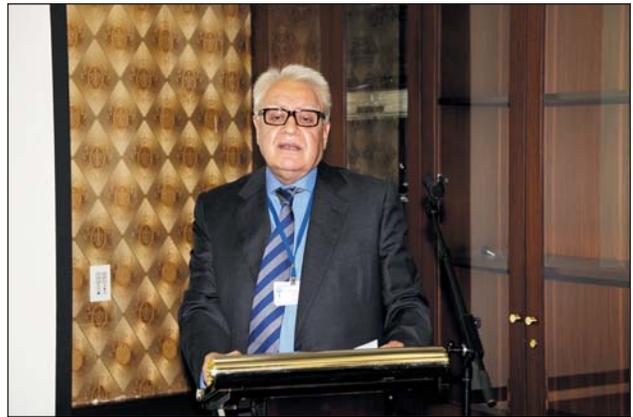
Завершилась церемония Открытия выступлением детского коллектива и исполнением Гимна Союза педиатров России.

В рамках конференции прошли: VIII Конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» и I Конференция педиатров-нефрологов Приволжского федерального округа, IX Форум «Дети и лекарства», V Форум «Питание и здоровье детей» и II Форум «Актуальные проблемы детской хирургии, анестезиологии-реаниматологии».

Большой интерес своими выступлениями в качестве экспертов вызвали члены РАМН А.Г. Сухарев, А.В. Караулов, профессора Е.И. Алексеева, А.Г. Антонов, Т.Э. Боровик, Е.М. Булатова, Н.Н. Волеводз, И.Н. Захарова, С.Н. Зоркин,



Лекцию читает В.К. Таточенко



Генеральный секретарь Турецкого национального педиатрического общества профессор Инвер Хасаноглу



Во время симпозиума



Победители конкурса молодых ученых

А. Г. Ильин, И. В. Киргизов, И. Т. Корнеева, Н. Г. Короткий, М. П. Костинов, Л. М. Кузенкова, Л. М. Макаров, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Новик, А. Б. Окулов, С. С. Паунова, С. Д. Поляков, А. С. Потапов, В. К. Таточенко, А. Н. Цыгин, а также Генеральный секретарь Турецкого национального педиатрического общества профессор Инвер Хасаноглу.

Интенсивная работа шла одновременно в 7 залах. За 2 дня проведены 62 симпозиума, 3 лекции, 3 круглых стола, а также клинический разбор.

Дискуссии по принципиальным вопросам развернулись на симпозиумах по детской нефрологии и редким болезням, что в очередной раз подтвердило правильность стратегии Союза педиатров России, направленной на распространение новейшей информации мирового уровня среди практикующих врачей, организаторов здравоохранения, преподавателей вузов в регионах всеми возможными способами.

Почти все делегаты конференции (1107) участвовали в школах повышения квалификации педиатра: «общественное здоровье и здравоохранение», детского аллерголога-иммунолога, детского хирурга, детского ревматолога, детского невролога, генетика и специалиста по редким болезням, неонатолога, а также по детской нефрологии, детской гастроэнтерологии и гепатологии, по окончании которых получили соответствующие сертификаты.

В традиционном Конкурсе молодых ученых приняли участие всего 15 человек, что было достаточно неожиданно. Жюри постаралось максимально объективно подойти к оценке работ, понимая, что в федеральных центрах возможности и ресурсы неизмеримо выше. В результате первое место не присуждено никому, лучшие работы поделили три вторых и три третьих места.

3 место:

- Е. Ю. Борисова (Н. Новгород, НИИ детской гастроэнтерологии) «Клиническое значение изменений цитокинового профиля у детей с atopическим дерматитом»;
- И. С. Ключев (Н. Новгород, ННИИ детской гастроэнтерологии) «Сравнительная характеристика синдрома вегетовисцеральных нарушений у новорожденных детей при некротизирующем энтероколите и перинатальном поражении нервной системы»;
- О. И. Красноперова (Пермь, Краевая ДКБ) «Состояние вегетативного и гормонального статуса у детей с ожирением».

2 место:

- М. А. Сновская (Москва, НЦЗД РАМН) «Определение степени сенсibilизации у детей с множественной аллергией»;
- А. Н. Сурков (Москва, НЦЗД РАМН) «Возможности применения фиброэластографии печени у детей»;
- А. Ю. Харитоновна (Москва, НЦЗД РАМН) «Опыт применения конфокальной эндомикроскопии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей».

Как всегда, Союз педиатров России с целью поддержания непрерывного образования и профессионального роста медицинских работников, работающих с детьми, предоставил возможность всем участникам конференции бесплатно получить последние номера своих журналов («Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы диагностики в педиатрии»). Информационные материалы были предоставлены участникам и на проходящей одновременно с конференцией Медицинской специализированной выставке «Охрана здоровья детей — новые технологии-2011».

# Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

## По результатам работы участники Конференции считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться:
    - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
      - 1.1.1. Сформировать государственную политику по охране здоровья детей путем принятия дополнений и изменений в законодательные акты Российской Федерации в сфере охраны здоровья детей, в том числе привести федеральное и региональные законодательства в соответствие с Конвенцией ООН «О правах ребенка».
      - 1.1.2. Внести дополнения и изменения в федеральное законодательство по пересмотру порядка установления статуса «ребенок-инвалид»:
        - предусмотреть возможность «отсроченного» установления инвалидности с предварительной разработкой и реализации индивидуальной программы реабилитации за счет средств федерального бюджета;
        - для детей с хроническими болезнями при снятии инвалидности и необходимости постоянного дорогостоящего медикаментозного лечения предусмотреть обеспечение дорогостоящими препаратами за счет средств федерального бюджета;
        - предусмотреть необходимость финансирования пребывания матерей в стационарах по уходу за ребенком-инвалидом (за счет федерального, регионального или муниципального бюджета).
      - 1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:
        - 1.2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.
        - 1.2.2. При ежегодном пересмотре Программ государственных гарантий оказания граж-
- данам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи предусмотреть ежегодное увеличение нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и подушевые нормативы финансирования на уровень, выше инфляционного, с постепенной ликвидацией дефицита финансирования Программы госгарантий.
- 1.2.3. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая вакцины.
- 1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований:
    - 1.3.1. Расширить спектр мероприятий в части охраны здоровья детей в рамках реализации региональных целевых программ.
    - 1.3.2. Создать условия и принять меры к расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям всех возрастов.
    - 1.3.3. Принять меры к совершенствованию организации и технологическому обеспечению реализации современных технологий пренатальной диагностики.
    - 1.3.4. Предусмотреть выделение дополнительных финансовых средств на обеспечение детей-инвалидов, являющихся сиротами, дополнительными услугами и техническими средствами реабилитации, не предусмотренными «Федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг, предоставляемых инвалиду».
    - 1.3.5. Создать условия для расширения региональных Календарей профилактических прививок.
2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
    - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации путем расширения Национального календаря профилактических прививок за счет введения вакци-

- нации против инфекций, вызванных пневмококком, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, вирусом гепатита А, менингококком, ротавирусом.
- 2.2. Обеспечить переход при проведении профилактических прививок на использование современных комбинированных вакцин, позволяющих значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск развития поствакцинальных осложнений;
  - 2.3. Продолжить работу по повышению доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям.
    - 2.3.1. Увеличить объемы и долю оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в структуре Государственного задания.
    - 2.3.2. Усовершенствовать систему анализа потребности территорий в оказании различных видов высокотехнологичной помощи детям для формирования Государственного задания.
    - 2.3.3. Разработать и внедрить новую систему финансирования — увеличить его объемы, дифференцировать финансирование единицы объема высокотехнологичной медицинской помощи в зависимости от нозологической формы, обеспечить поступление финансовых средств в учреждение «вслед за больным» (аналогично «Родовому сертификату»).
  - 2.4. Обеспечить проведение систематической работы по широкому проведению клинических испытаний в педиатрии.
  - 2.5. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия для развития системы и сети учреждений по оказанию помощи по восстановительной медицине и комплексной реабилитации детей на всех уровнях, укомплектовать данные учреждения современным оборудованием.
  - 2.6. Разработать и утвердить нормативное и методическое обеспечение порядка организации и оказания реабилитационной помощи детям в специализированных учреждениях (отделениях) различного уровня.
  - 2.7. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание работы с детьми-инвалидами.
    - 2.7.1. Утвердить приказом Минздравсоцразвития России переход на проведение медико-социальной экспертизы на основе Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья.
    - 2.7.2. Внести изменения и дополнения в приказы Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством и от 23.12.2009 г. № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы, учреждениями медико-социальной экспертизы» в части установления статуса «ребенок-инвалид».
    - 2.8. Разработать и принять «Правила маркетинга заменителей грудного молока в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
    - 2.9. Принять меры по развитию Центров медицинской профилактики на базе существующих детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений.
  3. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
    - 3.1. Принять меры для увеличения объема профилактической работы, в том числе с женщинами на дородовом этапе, при проведении профилактических медицинских осмотров здоровых и диспансерном наблюдении больных детей; содействовать обеспечению реализации расширенных программ диспансеризации детей всех возрастных групп.
    - 3.2. При разработке и принятии профилактических педиатрических программ учитывать региональные факторы формирования здоровья детей (социально-экономические, экологические, этнографические, культурные и др.), а также особенности уровня и структуры заболеваемости.
    - 3.3. Разработать и реализовать планы поэтапного расширения региональных календарей профилактических прививок с учетом существующих эпидемических и медико-социальных приоритетов.
    - 3.4. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
    - 3.5. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста, содействовать пропаганде грудного вскармливания.

*Резолюция принята единогласно на пленарном заседании Конгресса 22 сентября 2011 г.*

## XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ

с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

### II форум детских медицинских сестер

Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»

Москва, 24–27 февраля 2012 г.

#### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- Научный центр здоровья детей РАМН
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
- Региональный общественный фонд содействия охране здоровья детей «Здоровый ребенок»

#### ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

**Открытие Конгресса:** 24 февраля 2012 года\* в 18:00, Москва, ул. Волхонка, 15, Зал Церковных Соборов Храма Христа Спасителя

Во время церемонии открытия Конгресса состоится подведение итогов и награждение победителей конкурсов Союза педиатров России «**Детский врач 2011 года**» и «**Детская медицинская сестра 2011 года**».

Для участия в конкурсе необходимо до **16.12.2011 г.** предоставить автобиографию, отчет о результатах трудовой деятельности, информацию о наградах, грамотах, поощрениях, фотографию, характеристику, подписанную руководителем учреждения.

\* **Уважаемые коллеги! Обратите внимание: 24 февраля 2012 г. — это пятница!**

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62  
Научный центр здоровья детей РАМН  
Комарова Ольга Викторовна

**Тел./факс:** (499) 134-13-08; **E-mail:** [komarova@nczd.ru](mailto:komarova@nczd.ru); [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)

**Научная часть Конгресса:** 25–27 февраля 2012 года, 9:00–18:00  
Москва, Краснопресненская наб., 12,  
Центр международной торговли, 4-й подъезд

**Внимание!** Любые организационные вопросы Вы можете задать, написав по адресу: [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)

#### РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

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

Получатель платежа: Общественная организация «Союз педиатров России», Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва, ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810338110001395 в ОАО «Сбербанк России», г. Москва к/с 3010181040000000225, БИК 044525225

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

**Адрес:** тот же  
**E-mail:** [komarova@nczd.ru](mailto:komarova@nczd.ru)

**Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на:**

- присутствие на всех заседаниях и симпозиумах Конгресса;
- получение папки со всеми официальными материалами Конгресса;
- получение бейджа участника Конгресса;
- размещение тезисов в сборнике материалов Конгресса.

Предварительная регистрация ведется на сайте Союза педиатров России: [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)

Во время работы Конгресса Вы можете оплатить ежегодный членский взнос в Союз педиатров России (2000 рублей) за 2012 год. Это позволит Вам бесплатно участвовать в течение года в научно-практических мероприятиях Союза педиатров России; бесплатно получать все номера журналов «Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы диагностики в педиатрии», а также другие информационные материалы Союза педиатров России; в оперативном порядке бесплатно размещать научные материалы в журналах Союза педиатров России, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией; получать высококвалифицированную помощь в консультациях пациентов от ведущих педиатров России.

#### ПОСЛЕУЗОВСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПЕДИАТРОВ

В рамках Конгресса проводятся «Школы специалистов» с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.

В работе школ могут принять участие врачи-педиатры различной специализацией, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **31.01.2012 г.** прислать по почте или по e-mail заявку с информацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, e-mail). **Обучение для членов Союза педиатров России бесплатно!**

**Адрес:** тот же  
Алексеева Екатерина Иосифовна, Чистякова Евгения Геннадьевна  
**Телефон:** (499) 134-02-98, 134-14-94; **E-mail:** [shkola@nczd.ru](mailto:shkola@nczd.ru)

#### II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

В рамках Конгресса с **25 по 27 февраля 2012 г.** пройдет Форум детских медицинских сестер. Место проведения Форума: 25 февраля — Москва, Ломоносовский проспект, 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН; 26 и 27 февраля — Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **30.12.2011 г.** по электронной почте (решения Оргкомитета будут направлены адресатам также по электронной почте).

**Внимание докладчиков:** для демонстрации презентаций необходимо предоставлять материалы на CD-дисках или Flash-картах (не позднее чем за 1 час до начала выступления).

**Адрес:** тот же  
Модестов Арсений Арсеньевич  
**Телефон:** (499) 134-01-50; **E-mail:** [modestov@vandex.ru](mailto:modestov@vandex.ru)

#### ТЕЗИСЫ

##### Оплата тезисов

Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере **150 рублей** на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» или оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за публикацию одного тезисов. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **25.12.2011 г.** О регистрации тезисов в системе Вы получите автоматическое уведомление.

\* В связи с повышением в последние годы интереса к результатам научных работ российских педиатров, многочисленным запросами как отдельных представителей зарубежных педиатрических ассоциаций, так и наиболее известных электронных ресурсов, Союз педиатров России предоставляет авторам возможность публикации тезисов на двух языках. Для этого следует направлять для публикации тезисы на русском и английском языках.

#### Требования к оформлению тезисов

Тексты тезисов принимаются только в электронном виде следующими способами:

1. через сайт Союза педиатров России [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru), раздел «Новости» — «XVI Конгресс педиатров России» (прямая ссылка на страницу: <http://www.pediatr-russia.ru/tezis.htm>);
2. через сайт Научного центра здоровья детей РАМН [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru), раздел «Новости» — «XVI Конгресс педиатров России» (прямая ссылка на страницу: <http://www.nczd.ru/tezis.phtml>).

Для передачи тезисов в Оргкомитет надо зайти на **любой** из указанных сайтов в соответствующий раздел или последовать по прямой ссылке, набрав ее в адресной строке Вашего браузера. После этого на открывшейся странице отправки тезисов выбрать нужное количество авторов и подтвердить кнопкой «Ок». Далее следует заполнить все необходимые разделы, строго следуя указаниям системы администрирования сайта. Особое внимание просим обратить на правильное заполнение полей с Вашей контактной информацией.

Работы, присланные по факсу, на дискете или позже установленного срока, приниматься не будут. **Оргкомитет вправе отказать в публикации материала, не соответствующего тематике Конгресса или имеющего рекламную направленность.** В таких случаях оплата за публикацию не возвращается. Подтверждение публикации тезисов высылается контактному лицу до **31.01.2012 г.**

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

\* Работы, присланные до **30.11.2011 г.**, публикуются бесплатно (но не более 3 работ одного автора).

**Адрес:** тот же  
Бирюкова Елена Геннадьевна  
**Телефон:** (499) 783-27-93; **E-mail:** [tezis@nczd.ru](mailto:tezis@nczd.ru)

#### ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице должны поступить не позднее **01.02.2012 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников Конгресса занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

**Адрес:** 117912, Москва, Ленинский проспект, 29, офисы 401–408  
Компания «Интел Сервис Центр»  
Клебанова Ирина Исааковна  
**Телефон:** (495) 956-44-22; **Факс:** (495) 956-22-44;  
**E-mail:** [iklebanova@isctravel.com](mailto:iklebanova@isctravel.com); [info@intelservice.ru](mailto:info@intelservice.ru)

# ТОБИ®

тобрамицин  
раствор для ингаляций

## Жизненно важный препарат

### для пациентов с муковисцидозом\*



**Лекарственная форма** Тобрамицин. Раствор для ингаляций 300 мг/5 мл. 1 ампула содержит 5 мл раствора для ингаляций (300 мг тобрамицина). **Показания** Длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой) у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше. **Дозы и способ применения** Препарат предназначен только для ингаляционного применения! Рекомендуемая доза составляет 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервал между ингаляциями препарата должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После проведения 28-дневного курса терапии перерыв в применении препарата должен составлять 28 дней (во время которого проводится стандартная терапия). Ингаляции проводятся приблизительно в течение 15 минут с помощью ручного компрессорного распылителя многократного использования PARI LC PLUS. Содержимое всей ампулы необходимо использовать сразу после вскрытия. **Противопоказания** Гиперчувствительность к любым аминогликозидам, Беременность и период лактации, Детский возраст до 6 лет. **Предосторожности** Применяется с осторожностью при нарушениях функции слухового или вестибулярного аппаратов, у больных с установленными или предполагаемыми заболеваниями почек, с нейромышечными расстройствами, такими как паркинсонизм или другими заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью, включая тяжелую псевдопаралитическую миастению. При ингаляции препарата с помощью распылителя возможна активация кашлевого рефлекса, поэтому пациентам с тяжелым кровохарканьем в активной форме Тоби назначают только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск развития легочного кровотечения. Поскольку после ингаляции тобрамицина редко отмечалось развитие бронхоспазма, первую дозу препарата вдыхают под наблюдением врача. Перед началом терапии препаратом необходимо провести оценку функции почек. Через каждые 6 полных циклов терапии Тоби повторно определяют содержание мочевины и креатинина в плазме крови (1 цикл = 28-дневный курс лечения + 28-дневный перерыв). **Опыт применения** Тоби у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (содержание креатинина в плазме крови более 2 мг/дл или 176,8 мкмоль/л) нет. У больных с нарушением функции почек необходимо регулярно определять концентрацию тобрамицина в плазме крови. Во время лечения должна проводиться оценка остроты слуха у больных с любыми нарушениями слуха, а также при риске появления таких осложнений (особенно при наличии предшествующей длительной системной терапии аминогликозидами). **Взаимодействие** Тоби не следует применять вместе с препаратами, обладающими нефротоксичностью или ототоксичностью, а также лекарственными средствами, усиливающими токсичность аминогликозидов: диуретики (фуросемид, мочевина или маннитол), амфотерицин В, цефалотин, циклоспорин, полимиксины (возможно усиление нефротоксического эффекта); соединения платины (возможно усиление нефротоксического и ототоксического действия); антихолинэстеразные препараты, ботулотоксин (воздействие на нейромышечную систему). Препарат не следует разводить или смешивать с другими лекарственными средствами в емкости распылителя. **Побочное действие** Иногда: изменения голоса, одышка, усиление кашля, фарингит. Редко: тошнота, потеря аппетита, рвота, язвы ротовой полости, лимфоаденопатия, головокружение, бронхоспазм, легочные нарушения, увеличение количества мокроты, кровохарканье, снижение легочной функции, ларингит, носовые кровотечения, ринит, обострение бронхальной астмы, шум в ушах, вкусовые нарушения, снижение слуха, боль в груди, астения, лихорадка, головная боль, сыпь. Очень редко: диарея, абдоминальная боль, кандидоз ротовой полости, сонливость, гипервентиляция, гипоксия, синусит, грибковая инфекция, общее недомогание, боль в спине. При применении Тоби в ходе клинических исследований нефротоксического или ототоксического действия (ухудшение слуха по данным аудиометрии) не отмечалось. **Форма выпуска** Раствор для ингаляций 300 мг/5 мл по 5 мл в ампуле из полистилена. 14 ампул в пластиковый лоток, помещенный в пакет. 4 пакета в картонной пачке. **Примечание для врача** Строго соблюдать правила хранения препарата. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фармасьюткалз ЮК Лтд, Великобритания.

\* Резолюция IV Европейского педиатрического конгресса  
по антибактериальной терапии синегнойной инфекции пациентов  
с муковисцидозом Пульмонология 2009; (4) 111

 NOVARTIS

ТОБИ/A4/1011/7000

000 «Новartis Фарма», 115035 ул. Садовническая д. 82 стр. 2  
Тел. 8-495-967-12-70, факс 8-495-967-68-91  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

