

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;

Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Киргизов И.В., д.м.н., проф.;

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАМН;

Сергеева Т.В., д.м.н., проф.;

Середа Е.В., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., к.м.н.;

Бакрадзе М.Д., к.м.н.;

Винярская И.В., д.м.н.

Денисова Р.В., к.м.н.

### Дизайн

Архутин А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

### Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.  
Александров А.Е., д.м.н.  
Баканов М.И., д.м.н., проф.  
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН  
Балева Л.С., д.м.н., проф.  
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.  
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.  
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.  
Волгина С.Я., д.м.н.  
Гарашенко Т.И., д.м.н., проф.  
Геппе Н.А., д.м.н., проф.  
Горелов А.В., д.м.н., проф.  
Горелова Ж.Ю., д.м.н.  
Дворяковский И.В., д.м.н., проф.  
Доскин В.А., д.м.н., проф.  
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.  
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.  
Курсунский А.А., д.м.н., проф.  
Кучма В.Р., д.м.н., проф.  
Лев Н.С., к.м.н.  
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.  
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.  
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.  
Лыткина И.Н., к.м.н.  
Маслова О.И., д.м.н., проф.  
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.  
Намазова-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  
Поталов 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.  
Суарева Л.М., д.м.н., проф.  
Талалаев А.Г., д.м.н.  
Таточенко В.К., д.м.н., проф.  
Тимофеева А.Г., к.м.н.  
Учайкин В.Ф., д.м.н., проф., академик РАМН  
Чичерин Л.П., д.м.н., проф.  
Чумакова О.В., д.м.н., проф.  
Шарапова О.В., д.м.н., проф.  
Шахгильдян И.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН  
Шилев Р.Р., д.м.н., проф.  
Школьников 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)  
Ветров В.П. (Москва)  
Волков А.И. (Нижний Новгород)  
Волошин В.М. (Москва)  
Выхристюк О.Ф. (Москва)  
Демин В.Ф. (Москва)  
Дмитриева Н.В. (Рязань)  
Дроботько Л.Н. (Москва)  
Ефимова А.А. (Москва)  
Запруднов А.М. (Москва)  
Зелинская Д.И. (Москва)  
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США)  
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)  
Исаков Ю.Ф. (Москва)  
Казанская И.В. (Москва)  
Камилов А.И. (Ташкент, Узбекистан)  
Касаткина Э.Л. (Москва)  
Катаргина Л.А. (Москва)  
Катосова Л.К. (Москва)  
Кац М. (Беэр-Шева, Израиль)

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

### Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-30-43



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ЗАО «Полиграфист и издатель», 129972, Москва, ул. Сушевский вал, д. 64. Тел.: 8 (495) 681-30-17. Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574 для юридических лиц — 82575

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>
	Г.Л. Микиртичан, Е.М. Черкасова, А.З. Лихтшангоф
5	<b>МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗНАДЗОРНЫХ И БЕСПРИЗОРНЫХ ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА</b>
	М.Н. Кузнецова, С.Д. Поляков, И.Т. Корнеева, Л.В. Гоготова, А.Д. Христочевский, С.В. Хрущев
12	<b>ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА</b>
	<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>
	А.А. Масчан, Л.Г. Фечина, О.П. Хлебникова, Н.Ю. Шиповская, Е.В. Самочатова, О.Б. Полушкина, М.А. Масчан, И.И. Калинина, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева, А.Г. Безнощенко, О.В. Алейникова, В.В. Лебедев, А.Ф. Карелин, Е.В. Инюшкина, Л.П. Привалова, Н.А. Попова, Р.А. Иванов, Ю.Ф. Ше
18	<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА ФИЛГРАСТИМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ</b>
	Т.И. Гарашенко, М.В. Гарашенко, И.А. Кубылинская, Н.В. Овечкина, Т.Г. Кац
26	<b>ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУЗАФУНГИНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ</b>
	С.О. Ключников, А.П. Продеус, И.А. Снимщикова
32	<b>КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ <math>\beta</math>-КАРОТИНА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА</b>
	А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Н.А. Стёпина, А.Б. Мяснищева
37	<b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОАЛЛЕРГЕННОЙ СМЕСИ, ОБОГАЩЕННОЙ ПРЕБИОТИКАМИ, ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА</b>
	Е.Р. Мескина
44	<b>ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОФЛОРЫ И ДИЕТОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, БОЛЬНЫХ ЭНТЕРОКОЛИТОМ</b>
	<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>
	Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицин
52	<b>НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К РЕЦЕПТОРУ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6</b>
	С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, И.С. Королева, В.К. Таточенко
62	<b>ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ — ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР СИТУАЦИИ В МИРЕ И В РОССИИ</b>
	Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин, М.В. Галилей
70	<b>ВОПРОСЫ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ</b>
	Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева
76	<b>ПРИМЕНЕНИЕ БУДЕСОНИДА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА</b>
	Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.М. Алексеева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.О. Лисицин
82	<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ <math>\alpha</math> ВО ВЗРОСЛОЙ И ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b>
	<b>ЛЕКЦИИ</b>
	П.Ф. Литвицкий
96	<b>НАРУШЕНИЯ ТЕПЛООВОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА: ГИПЕРТЕРМИЯ, ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, ТЕПЛОЙ УДАР, СОЛНЕЧНЫЙ УДАР</b>
	Г. Гедике, П.Д. Хотам, Б. Хайнкинг
104	<b>БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ — НОВЫЕ ДАННЫЕ</b>
	<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>
	А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова
116	<b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И СИСТЕМНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ</b>
	П.В. Иванов, И.В. Киргизов, И.А. Шишкин, К.Н. Баранов, А.А. Михайловский
122	<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСМОТИЧЕСКИХ СЛАБИТЕЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОЛСТОКИШЕЧНЫМ СТАЗОМ</b>
	А.В. Почивалов, Н.А. Фокина
126	<b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ В КОМПЛЕКСНОМ ОЗДОРОВЛЕНИИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ</b>
	О.В. Комарова, М.В. Рожкова, А.Н. Цыгин, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, Л.В. Леонова
131	<b>ЦИСТАТИН С КАК МАРКЕР НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ЦИКЛОСПОРИНА А У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ</b>
	Е.Ф. Лукушкина, Н.В. Кутилова, О.К. Нетребенко
136	<b>КИСЛОМОЛОЧНЫЕ СМЕСИ В ПИТАНИИ ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ</b>
	И.П. Никишина, С.Р. Родионовская, А.Н. Шаповаленко, Е.С. Федоров, Д.Л. Алексеев
142	<b>ИНФЛИКСИМАБ В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНЫХ ВАРИАНТОВ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА</b>
	<b>В ПОМОЩЬ ВРАЧУ</b>
	Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова, С.Н. Дарчия, А.В. Гамалеева
150	<b>РОЛЬ СМЕСЕЙ — ГИДРОЛИЗАТОВ БЕЛКА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ДИЕТОТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА</b>
	Т.В. Бушуева
157	<b>СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ</b>
	Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, А.С. Игнатова
162	<b>ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ МУКОВИЦИДОЗОМ</b>
	Ю.А. Козлова
168	<b>ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ С АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛЬЮ НА ЭТАПЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА</b>
	О.В. Иоозефович, А.А. Рулева, С.М. Харит, Н.Н. Муравьева
172	<b>ВЫБИРАЕМ ВИТАМИНЫ</b>
	<b>КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ</b>
	С.Н. Симанова, И.В. Киргизов, Р.Н. Терлецкая
177	<b>МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДОШКОЛЬНИКОВ</b>
	<b>ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ</b>
180	<b>ЛЁНЮШКИН АЛЕКСЕЙ ИВАНОВИЧ (30 МАРТА 1929 Г. — 11 ЯНВАРЯ 2010 Г.)</b>
181	<b>ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ ВЕЛЬТИЩЕВ (28 НОЯБРЯ 1930 Г. — 2 ЯНВАРЯ 2010 Г.)</b>

# Current pediatrics



Союз  
педиатров  
России

## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

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

### Deputy editors-in-chief

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

### Research editors

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

### Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhotik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991  
Phone: (499) 132-72-04  
Fax: (499) 132-30-43  
e-mail: vsp@nczd.ru  
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  
Garaschenko T.I., PhD, professor  
Geppe N.A., PhD, professor  
Gorelov A.V., PhD, professor  
Gorelova J.Yu., PhD  
Dvoryakovskiy I.V., PhD, professor  
Doskin V.A., PhD, professor  
Zorkin S.N., PhD, professor  
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  
Lev N.S., MD  
Lilyin Ye.T., PhD, professor  
Lukina O.F., PhD, professor  
Lyiskina G.A., PhD, professor  
Lytikina I.N., MD  
Maslova O.I., PhD, professor  
Mikirtychyan G.L., PhD, professor  
Namazova-Baranova L.S., PhD, professor

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

### Drafting committee

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

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

### Publisher

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



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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics»  
Printed in the printing-office «PRINTER & PUBLISHER»,  
64, Sushevsky val str., Moscow, 129972.

Tel.: 8 (495) 681-30-17.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

## CONTENT

	<b>SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>
	G.L. Mikirtichan, Ye.M. Cherkasova, A.Z. Likhtshangof
5	<b>MEDICAL AND SOCIAL STUDY OF UNCARED-FOR AND HOMELESS CHILDREN OF ST.-PETERSBURG</b>
	M.N. Kuznetsova, S.D. Polyakov, I.T. Korneyeva, L.V. Gogotova, A.D. Khristochevskiy, S.V. Khrushchyov
12	<b>DYNAMICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT AND FUNCTIONAL READINESS OF PRE-SCHOOL CHILDREN</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	A.A. Maschan, L.G. Fechina, O.P. Khlebnikova, N.Yu. Shipovskaya, Ye.V. Samochatova, O.B. Polushkina, M.A. Maschan, I.I. Kalinina, A.N. Gratsianskaya, M.N. Kostlyova, A.G. Beznoshchenko, O.V. Aleynikova, V.V. Lebedev, A.F. Karelin, Ye.V. Inyushkina, L.P. Privalova, N.A. Popova, P.A. Ivanov, Yu.F. She
18	<b>EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FILGRASTIM BIOANALOGUE IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF GRANULOCYTOPENIA IN CHILDREN</b>
	T.I. Garashchenko, M.V. Garashchenko, I.A. Kubylinskaya, N.V. Ovechkina, T.G. Kats
26	<b>PROPHYLACTIC EFFECTIVENESS OF FUSAFUNGINE IN CHILDREN WITH CHRONIC TONSILLITIS</b>
	S.O. Klyuchnikov, A.P. Prodeus, I.A. Snimshchikova
32	<b>CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF <math>\beta</math>-CAROTENE USE IN PRE-SCHOOL CHILDREN</b>
	A.A. Dzhumagazyev, D.A. Bezrukova, N.A. Styopina, A.B. Myasishcheva
37	<b>EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF HYPOALLERGENIC COMPOUND, ENRICHED WITH PREBIOTICS, FOR THE PROPHYLACTICS OF ATOPIC DERMATITIS</b>
	Ye.R. Meskina
44	<b>METABOLIC ACTIVITY OF MICROFLORA AND DIET CORRECTION OF INTESTINAL MICRO BIOECENOSIS IN INFANTS WITH ENTEROCOLITIS</b>
	<b>LITERATURE REVIEWS</b>
	Ye.I. Alekseyeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn
52	<b>NEW OPPORTUNITIES OF TREATMENT OF DIFFERENT TYPES OF JUVENILE ARTHRITIS WITH MONOCLONAL ANTIBODIES TO THE INTERLEUKIN 6 RECEPTOR</b>
	S.V. Sidorenko, Yu.V. Lobzin, S.M. Kharit, I.S. Korolyova, V.K. Tatochenko
62	<b>PNEUMOCOCCAL INFECTION AND MODERN OPPORTUNITIES OF ITS PROPHYLAXIS — EPIDEMIOLOGICAL REVIEW OF SITUATION IN THE WORLD AND RUSSIA</b>
	Ye.A. Borodulina, Ye.A. Amosova, B.Ye. Borodulin, M.V. Galiley
70	<b>DIAGNOSTICS WITH TUBERCULIN IN CHILDREN IN MODERN CONDITIONS</b>
	Ye.A. Vishnyova, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoyeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseyeva, K.Ye. Efendiyeva
76	<b>BUDESONIDE TREATMENT IN CHILDREN PRESCHOOL AGE</b>
	T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.M. Alekseyeva, R.V. Denisova, K.B. Isayeva, Ye.G. Chistyakova, A.O. Lisitsyn
82	<b>SAFETY OF TUMOR NECROSIS FACTOR BLOCKERS IN ADULT'S AND CHILDREN'S RHEUMATOLOGIC PRACTICE</b>
	<b>LECTURES</b>
	P.F. Litvitskiy
96	<b>ALTERATION OF THERMAL BALANCE: HYPERTHERMIA, HYPERTHERMIC REACTIONS, HEAT STROKE, AND SUNSTROKE</b>
	G. Gaedicke, P.J. Hotama, B. Heineking
104	<b>KAWASAKI DISEASE — AN UPDATE</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
	A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, G.V. Kuznetsova, Ye.N. Arsen'yeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova
116	<b>EXPERIENCE OF TREATMENT WITH IBANDRONIC ACID IN PATIENTS WITH SEVERE RHEUMATOLOGICAL DISEASES AND SYSTEMIC OSTEOPOROSIS</b>
	P.V. Ivanov, I.V. Kirgizov, I.A. Shishkin, K.N. Baranov, A.A. Mikhaylovskiy
122	<b>CLINICAL EFFECTIVENESS OF OSMOTIC LAXATIVE DRUGS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN WITH CHRONIC COLON STASIS</b>
	A.V. Pochivalov, N.A. Fokina
126	<b>EXPERIENCE OF VITAMINS AND MINERALS ADMINISTRATION IN COMPLEX SANITATION OF YOUNGER SCHOOLCHILDREN</b>
	O.V. Komarova, M.V. Rozhkova, A.N. Tsygin, A.G. Kucherenko, I.Ye. Smirnov, L.V. Leonova
131	<b>CYSTATIN S AS A MARKER OF CYCLOSPORINE A RENAL TOXICITY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME</b>
	Ye.F. Lukushkina, N.V. Kutlova, O.K. Netrebenko
136	<b>SOUR MILK FORMULAS IN NUTRITION OF INFANTS</b>
	I.P. Nikishina, S.R. Rodionovskaya, A.N. Shapovalenko, Ye.S. Fyodorov, D.L. Alekseyev
142	<b>INFLIXIMAB IN TREATMENT OF REFRACTORY JUVENILE ARTHRITIS</b>
	<b>A DOCTOR'S AID</b>
	T.E. Borovik, S.G. Makarova, S.N. Darchiya, A.V. Gamaleyeva
150	<b>THE ROLE OF COMPOUNDS BASED ON HYDROLYZED PROTEIN IN PROPHYLAXIS AND DIET TREATMENT OF ALIMENTARY ALLERGY IN INFANTS</b>
	T.V. Bushuyeva
157	<b>PHENYLKETONURIA IN CHILDREN: DIAGNOSTICS, CLINIC, TREATMENT</b>
	Ye.A. Roslavtseva, T.E. Borovik, O.I. Simonova, A.S. Ignatova
162	<b>PECULIARITIES OF NUTRITION IN CHILDREN WITH MUCOVISCIDOSIS</b>
	Yu.A. Kozlova
168	<b>ANTISPASMODIC MEDICATION WITH DIRECTIVE EFFECT IN CHILDREN WITH ABDOMINAL PAIN AT THE STAGE OF DIAGNOSTIC SEARCH</b>
	O.V. Yozefovich, A.A. Ruleva, S.M. Kharit, N.N. Murav'yova
172	<b>CHOOSING VITAMINS</b>
	<b>SHORT REPORT</b>
	S.N. Simanova, I.V. Kirgizov, R.N. Terletskaya
177	<b>MEDICAL AND SOCIAL PECULIARITIES OF ORTHOPEDIC PATHOLOGY FORMING IN PRE-SCHOOL CHILDREN</b>
	<b>IN MEMORY OF</b>
180	<b>LYONYUSHKIN ALEKSEY IVANOVICH (30, MARCH, 1929 — 11, JANUARY, 2010)</b>
181	<b>VEL'TISHCHEV JURIY EVGENYEVICH (28, NOVEMBER, 1930 — 2, JANUARY, 2010)</b>



Г.Л. Микиртичан, Е.М. Черкасова, А.З. Лихтшангоф

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

# Медико-социальное исследование безднадзорных и беспризорных детей Санкт-Петербурга

## Контактная информация:

Микиртичан Галина Львовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики СПбГПМА

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2, тел.: (812) 541-83-66

Статья поступила: 08.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Приводятся результаты 10-летнего наблюдения «уличных» детей в медицинском центре. Дети и подростки ( $n = 3875$ , средний возраст — 14,9 года) осматривались педиатром, врачами узких специальностей; проводился анонимный социологический опрос (3254 ребенка); осуществлялось выявление инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса у 542 детей); изучалось качество жизни (у 112 детей). Выявлены негативные особенности образа жизни и здоровья «уличных» детей: дефицит веса и роста, несоблюдение личной гигиены, употребление инъекционных наркотиков, полинаркомания и токсикомания. Сексуальное поведение обследованных характеризуется ранними дебютами половых контактов, низким уровнем сексуальной грамотности; промискуитетом, вовлеченностью в секс-бизнес. Высока распространенность инфекционных и паразитарных заболеваний, в т. ч. ВИЧ-инфекции. Значительно снижены по сравнению со школьниками из благополучных семей показатели качества жизни.

**Ключевые слова:** безнадзорные и беспризорные дети и подростки, образ жизни, здоровье, профилактическая педиатрия, качество жизни.

На фоне экономических и политических перемен, утраты традиционных ценностных ориентаций населения появилось и расширяется такое явление, как безнадзорность и беспризорность детей. Только по официальным данным 2009 г. — в России около 28 миллионов детей, в том числе более 700 тысяч беспризорных. Около 2 миллионов подростков неграмотны, более

6 миллионов несовершеннолетних находятся в социально неблагополучных условиях. Безднадзорных (то есть не утративших связь с семьей, но периодически живущих на улице) — от 1 до 5 млн. Одну треть этого числа составляют дети, которым не исполнилось еще и 14 лет, при этом только 17% таких детей являются «истинными сиротами», остальные же — так называемые «социаль-

G.L. Mikirtichan, Ye.M. Cherkasova, A.Z. Likhtshangof

St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

## Medical and social study of uncared-for and homeless children of St.-Petersburg

The article presents the results of observation of uncared-for children in medical center during 10 years. Children and adolescents ( $n = 3,875$ , average age — 14,9 years old) were observed by pediatricians and doctors of particular specialties; an anonymous sociological survey was performed ( $n = 3,254$ ). Doctors diagnosed infectious diseases (HIV, hepatitis B and C, syphilis) in 542 children and estimated the quality of life in 112 children. The study showed negative peculiarities of life and health mood of uncared-of children: deficiency of height and weight, nonobservance of personal hygiene, use of injection narcotics, polynarcotism. Sexual behavior of children is characterized by early debut of sexual contacts, low level of sexual competence, promiscuity, and inclusion into sex-business. There's a high prevalence of infections and parasitic diseases, including HIV-infection. The rates of quality of life are significantly decreased compared to the schoolchildren from successful families.

**Key words:** uncared-for and homeless children and adolescents, life mood, prophylactic pediatrics, quality of life.

ные сироты» при живых родителях [1–3]. Безнадзорность является причиной, ведущей детей не только на улицу, но и в криминальные сферы деятельности. Проблема эта не является новой для России.

В нашей стране накоплен большой опыт борьбы с беспризорностью, начиная с XVIII века. До начала XX века все меры сосредотачивались в организациях общественной, церковной и личной благотворительности. Проблема особенно обострялась в связи с голодом в неурожайные годы, эпидемиями, войнами, революциями и другими тяжелыми общественными потрясениями. К 1914 г. в России, по неполным данным, насчитывалось 2,5 млн беспризорных детей, сюда входили все, кто не имел надзора со стороны родителей, потерявшие семью или оторвавшиеся от семьи, в т.ч. воспитанники детских приютов, малолетние бродяги. События Первой мировой и Гражданской войн привели к появлению огромного количества беспризорных детей. В начале 1920-х годов их число составляло, по разным данным, от 4,5 до 7 млн. В 20–30-е гг. XX века в Советском государстве детская беспризорность расценивалась как важнейшая государственная и общественно-педагогическая проблема. Борьба с этим явлением приняла форму всенародной кампании, поэтому на ее ликвидацию были направлены значительные усилия. К работе привлекаются органы ВЧК. 27 января 1921 г. создается специальная правительственная комиссия по борьбе с беспризорностью детей, которую возглавил председатель ВЧК — Ф.Э. Дзержинский. В комиссию также вошли представители наркоматов просвещения, здравоохранения, продовольствия, рабоче-крестьянской инспекции, ВЦСПС. Основной формой работы с беспризорностью было определение детей и подростков в учреждения интернатного типа. Однако, несмотря на привлечение таких сил, масштабы явления были настолько обширными, что до решения проблемы было еще далеко. Число сирот пополнялось детьми раскулаченных, экспроприированных, арестованных и расстрелянных.

Действенным фактором эффективности работы послужило постановление Президиума ВЦИК от 20 ноября 1930 г. о борьбе с детской беспризорностью, принятое по докладу Деткомиссии ВЦИК (председатель — Н.А. Семашко) и Наркомпроса РСФСР. В этом постановлении были четко определены обязанности различных ведомств, был поставлен вопрос об улучшении работы детдомов, впервые было обращено внимание на устройство при детских домах мастерских и подсобных хозяйств как могучих факторов трудового воспитания детей. 31 мая 1935 г. вышло специальное постановление СНК СССР и ЦК ВКП (б) «О ликвидации детской беспризорности и безнадзорности». В документе отмечалось, что в стране ликвидирована массовая беспризорность, и ставилась задача по ужесточению законодательства в отношении малолетних правонарушителей. В то же время, признавалось, что беспризорность все же существует. Это объяснялось плохой работой местных советских и партийных органов, отсутствием организационного участия в борьбе с ней общественности, а не глубокими причинами социального характера.

В годы Великой Отечественной войны миллионы людей испытали тяжелую участь беженцев, многие дети поте-

ряли родителей, и положение детей вновь обострилось. В сентябре 1942 г. было принято постановление СНК СССР «Об устройстве детей, оставшихся без родителей», где государственным ведомствам, партийным, профсоюзным и комсомольским организациям вменялось проявление заботы о детях. Были созданы новые детские дома и приемники-распределители, налажено первоочередное снабжение детских учреждений, организован поиск родителей и возвращение детей в семьи. Особенно большая работа была проведена после войны.

Несмотря на имеющийся опыт, в современной России не сформирована система защиты детства. Возможно, ситуация будет меняться в связи с тем, что внимание к этой проблеме проявил президент РФ Д.А. Медведев, назвавший самыми злободневными проблемами в сфере обеспечения прав ребенка в России беспризорность, сиротство, детскую преступность и наркоманию.

Впервые полное официальное определение беспризорности дано в Большой Советской Энциклопедии (1930): «Беспризорные — это несовершеннолетние, лишенные педагогического надзора и попечения и живущие в условиях, вредно действующих на их общественные проявления и здоровье. Беспризорными надо считать не только детей, потерявших родителей (или опекунов) и домашний очаг. Если родители (или опекуны) лишают детей пищи, грубо с ними обращаются, совращают их на преступления, разлагающе влияют собственным примером, — дети подобных родителей тоже считаются беспризорными». Термина «безнадзорность» в Большой Советской Энциклопедии не было, это понятие в современном его значении входило в смысл общего понятия детской беспризорности. Впервые в законодательстве определения понятий «беспризорность» и «безнадзорность» введены Федеральным законом от 24 июня 1999 г. «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних». В ст. 1 «Основные понятия» даны следующие определения: «безнадзорный — несовершеннолетний, контроль за поведением которого отсутствует вследствие неисполнения или ненадлежащего исполнения обязанностей по его воспитанию, обучению и (или) содержанию со стороны родителей или законных представителей либо должностных лиц; беспризорный — безнадзорный, не имеющий места жительства и (или) места пребывания».

Быстрый рост числа уличных детей стал и одной из серьезных социальных проблем Санкт-Петербурга. Численность работающих уличных детей в городе оценивается в диапазоне от 10 до 16 тыс. В настоящее время наличие проблемы уличных детей осознается преимущественно экспертами, а также структурами, непосредственно включенными в работу с этими детьми. Общественное мнение не считает эту проблему приоритетной. По данным различных социологических опросов, она находится лишь на пятом-шестом месте в ряду значимых городских проблем. Одна из причин недооценки серьезности этого социального явления — слабая информированность общественности [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение медико-социального статуса уличных детей и подростков в целях разработки комплекса мероприятий по их ресоциализации.

С августа 1995 г. в рамках проекта помощи «уличным» детям, осуществляемого французской неправительственной организацией «Врачи Мира» при поддержке Администрации Петроградского района Санкт-Петербурга и Комитета по делам молодежи, в Петроградском районе организован центр медико-социальной и психологической помощи, открытый ежедневно для всех находящихся в сложной жизненной ситуации детей и подростков. На протяжении нескольких лет этот центр являлся практически единственной в городе структурой, оказывающей комплексную медико-социальную помощь «уличным» детям [6, 7].

За 9 лет работы в пункте наблюдалось более 4000 детей; их средний возраст составил 14,9 года. Дети осматривались педиатром, по показаниям — врачами узких специальностей; проводился анонимный социологический опрос по специально разработанной анкете; кроме того, осуществлялось выявление инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса) путем тестирования на добровольной и анонимной основе. Всего обследовано педиатром 3875 детей, проанкетировано 3254 ребенка, анализ крови на обнаружение указанных выше инфекций проведен у 542 детей. Отдельную исследуемую группу составили 82 девочки, вовлеченные в секс-бизнес.

Учитывая, что исследование качества жизни является одним из видов методологического подхода, основанного на принципах «доказательной» медицины [8], нами с помощью общего опросника качества жизни SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) и оригинального медико-социального опросника были обследованы 112 детей и подростков, живущих вне дома, обратившихся в кризисный центр. Контрольную группу составили 94 подростка — учащиеся одного из лицеев Санкт-Петербурга. Возраст обследованных — 12–17 лет. Опросник SF-36 состоит из 8 шкал: ролевого физического функционирования, физического функционирования, боли, общего здоровья (эти шкалы объединяются в общую шкалу физического здоровья), шкал ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности, психологического здоровья и социального функционирования (суммарная шкала психологического здоровья). Каждое измерение высчитывается в соответствии со шкалой 0–100 баллов, при этом качество жизни тем хуже, чем ниже оценка [9].

Анализ материалов указывает на наличие различных рисков, с которыми сталкиваются «уличные» дети. Прежде всего, это риски, связанные с опасным для здоровья ребенка образом жизни на улице, вовлечением детей в криминальные виды деятельности, такие как проституция, воровство, грабежи, участие в бандитских группах. Сейчас, по данным Научно-исследовательского института детства, в российских тюрьмах на 1 млн заключенных приходится уже 45 тыс. несовершеннолетних [10]. В центр обращаются дети, не имеющие семьи и дома или из семей, в которых ребенок предоставлен самому себе. Дети из многодетных семей составляют 22% от всех обратившихся.

По нашим данным, 87% «уличных» детей имеют дефицит веса и роста, что является результатом белково-калорийной недостаточности питания на фоне

постоянных стрессовых ситуаций, болезней, наркомагии и токсикомании. Важным фактором риска является несоблюдение детьми личной гигиены; так, в результате осмотра педиатра обнаружилось, что каждый третий обратившийся за медицинской помощью страдает педикулезом, у каждого десятого выявлена чесотка. Обращает на себя внимание увеличение числа подростков, употребляющих инъекционные наркотики, в частности героин. Увеличилось число детей с полинаркоманией и детей-токсикоманов.

Целым рядом особенностей отличается сексуальное поведение «уличных» подростков: безнадзорность приводит к ранним половым связям (начало половой жизни в среднем в 13 лет); низкий уровень сексуальной грамотности (по нашим данным, 44% уличных подростков при половых контактах не используют презервативы, а 3% вообще не знают, что это такое); приемлемость для значительной части подростков беспорядочных сексуальных связей (25% подростков, обращающихся в медицинский центр организации «Врачи Мира», имеют более 3 половых партнеров одновременно); увеличение числа детей и подростков, вовлеченных в секс-бизнес. Перечисленные тенденции протекают на фоне негативных социальных явлений, вызванных социально-экономическим кризисом; сокращение «территории детства»; диссоциация между физическими и психологическими проявлениями акселерации; неустановившаяся система полового воспитания; неоформленная законодательная база; нарастание судебно-медицинских и правовых подростковых проблем.

При обследовании девочек, вовлеченных в секс-бизнес, выявлено значительное число медико-социальных факторов риска. Так, 72% девочек — из неполных семей, 17% вообще не имеют родителей, 47% живут на чердаках и в подвалах, у друзей и т.д. На низкий материальный доход семьи указали 59% девочек. Неблагоприятный психологический климат в семье отмечен у 67%, злоупотребление родителями алкоголем — у 40%, отсутствие хороших отношений с матерью — у 64%, с отцом — у 73% девочек. Большую часть свободного времени 55% наших пациенток проводят с друзьями, и лишь 5% — дома с родителями. Почти все обследованные (97%) курят, 43% регулярно употребляют наркотики, 93% — алкоголь. 44% девочек перенесли в жизни значимые психоэмоциональные перегрузки, среди которых ведущее место принадлежит переживаниям, связанным со своим здоровьем (например, заболевание гепатитом С), любовным переживаниям или смертью родителей (табл. 1).

Обращает внимание тот факт, что 47% девочек стали жертвами сексуального насилия. Среди совершивших сексуальное насилие в 44% случаях они назвали незнакомого мужчину, в 25% — старшего знакомого, в 14% случаев назвали члена семьи, в 6% — учителя, в 5% — друга семьи, в 5% — отчима. Совершившими насилие в 94% случаев оказались мужчины, в остальных — женщины. Перенесенное сексуальное насилие, по всей вероятности, во многом способствовало развитию их девиантного поведения. Так, 21% обследованных, по их мнению, вступили в половую жизнь по физическому и психическому принуждению. Лишь 34% девочек испытывали любовь к первому половому партнеру; 71% девочек начали поло-

**Таблица 1.** Неблагоприятные медико-социальные факторы, имеющиеся у девочек и девушек-подростков, практикующих коммерческий секс

Факторы	Частота, %
Из неполной семьи	72
Не имеют родителей	17
Живут на чердаках, в подвалах, у друзей и т.д.	47
Низкий материальный доход семьи	59
Неблагоприятный психологический климат в семье	67
Злоупотребление родителей алкоголем	40
Отсутствие хороших отношений с матерью	64
Отсутствие хороших отношений с отцом	73
Курение	97
Регулярное употребление наркотиков	43
Регулярное употребление алкоголя	93
Значимые психоэмоциональные перегрузки	44
Жертвы сексуального насилия	47

**Таблица 2.** Показатели качества жизни безнадзорных детей и подростков

Шкалы	Оценка, баллы
Физическое функционирование	90,2 ± 1,5
Роль физическое функционирование	61,3 ± 3,6
Боль	70,0 ± 2,5
Общее здоровье	57,4 ± 1,8
Жизнеспособность	59,5 ± 1,9
Социальное функционирование	73,7 ± 2,3
Роль эмоциональное функционирование	45,2 ± 4,0
Психологическое здоровье	60,8 ± 1,9

*Примечание.*  
Оценка показателей представлена в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка.

вую жизнь в возрасте до 14 лет. В том числе начали половую жизнь в возрасте 11 лет — 7% девочек, в 12 лет — 10%, в 13 лет — 24%, в 14 лет — 30%. Почти половина (48%) обследованных страдает гинекологической патологией; в анамнезе у 27% девочек отмечены венерические заболевания. Среди гинекологических заболеваний наиболее часто (у 76% девочек) встречаются заболевания, передающиеся половым путем (причем у 12% — сифилис), хронический сальпингоофорит (у 46%),

нарушения менструальной функции (у 40%). Среди нарушений менструальной функции преобладает гипоменструальный синдром и его отдельные проявления (олигоменорея, опсоменорея), которые диагностированы у 27% пациенток. Реже (в 12% наблюдений) отмечены проявления гиперменструального синдрома (пройоменорея) и у 2,3% пациенток — альгоменорея. Вместе с тем, несмотря на выявленные отклонения психосоциального статуса, частую гинекологическую патологию и венерические заболевания, 72% девочек хотят в будущем создать полноценную семью. С рассмотренными особенностями сексуального поведения «уличных» детей и подростков Санкт-Петербурга связана высокая распространенность в их среде ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. По данным пятилетнего мониторинга среди уличных детей отмечается увеличение инфекционной заболеваемости, в первую очередь за счет детей из других регионов и наркопотребителей. Вызывает тревогу появление и рост числа ВИЧ-инфицированных «уличных» детей. В результате проведенного добровольного анализа крови выяснилось, что 10,8% обратившихся детей и подростков ВИЧ-инфицированы, из них 76% мальчики. Больше половины ВИЧ-инфицированных составили 14–15-летние дети (52%), 16-летних — 24%, 17–18-летних — также 24%. По сравнению с 2000 г., пораженность «уличных» детей и подростков Санкт-Петербурга ВИЧ-инфекцией выросла в 14 раз, по сравнению с 1999 г. — в 18,6 раза. Вероятно, преобладает внутривенный путь инфицирования, так как все 100% ВИЧ-инфицированных хронически употребляют инъекционные наркотики (героин). Если в 1999 г. средний возраст начала употребления наркотиков среди уличных детей составлял 17–18 лет, то сейчас, по нашим данным, — 14–15 лет. Кроме ВИЧ-инфекции у этих детей выявились антитела к вирусу гепатита С в 76,2% случаев, в 11,0% — сочетание ВИЧ-инфекции и HBsAg, у 6,2% обнаружили ВИЧ + анти-HCV + HbsAg. У одного больного обнаружено сочетание ВИЧ-инфекции, гепатита С и сифилиса. У половины пациентов отмечалась гепатомегалия, у 10,1% — кандидоз слизистых оболочек, 79,8% детей 5–6 раз в году болели острой респираторной инфекцией, 35,3% перенесли острую кишечную инфекцию. Все ВИЧ-инфицированные курят и употребляют алкоголь, 70,2% пациентов страдают токсикоманией. Большая часть ВИЧ-инфицированных подростков (79,8%), живущих половой жизнью, не пользуются презервативом. К сожалению, приходится прогнозировать дальнейший рост заболеваемости этими недугами. В обследованной нами группе из 82 девочек, вовлеченных в секс-бизнес, гепатит В выявлен у 28,1%, гепатит С — у 24,0%. Ввиду добровольности обследования, приведенные данные заведомо не могут рассматриваться как репрезентативные, однако выявленные тенденции не могут не внушать серьезного беспокойства. Исследование качества жизни показало, что дети и подростки, живущие на улице, в целом высоко оценивают свои физические возможности: из 112 опрошенных только 14% отметили, что испытывают затруднения в выполнении тяжелых физических нагрузок (табл. 2, 3). Роль физическое функционирование, отражающее способ-

**Таблица 3.** Распределение ответов «уличных» детей и подростков на вопросы об их физических возможностях (в %)

Вопросы	Варианты ответа		
Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?	Да, значительно	Да, немного	Совсем нет
Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта	14	39	47
Умеренные физические нагрузки: передвинуть стол, поработать с пылесосом, собрать грибы или ягоды	3	9	88
Поднять и нести сумку с продуктами	2	5	93
Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	2	16	82
Подняться пешком по лестнице на один пролет	3	3	94
Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	2	6	92
Пройти расстояние более одного километра	4	9	87
Пройти расстояние в несколько кварталов	4	7	89
Пройти расстояние в один квартал	2	4	94
Самостоятельно вымыться, одеться	2	1	97

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:	Да	Нет
Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	35	65
Выполнили меньше, чем хотели	41	59
Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	39	61
Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	33	67

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:	Да	Нет
Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	49	51
Выполнили меньше, чем хотели	55	45
Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	57	43

Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?				
Совсем не мешало	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
50	25	15	7	3

ность к выполнению типичной для возраста и социального положения работы, определялось на уровне нижней границы нормы ( $61,3 \pm 3,6$  балла). Большинство подростков полагали, что они не будут испытывать затруднения при выполнении обычных нагрузок.

В 17% случаев беспризорные не смогли положительно ответить ни на один вопрос о своей возможности выполнять повседневную деятельность. Это могло быть обусловлено непониманием вопросов в анкете, так как

более половины детей не учатся и не работают, некоторые являются второгодниками, другие годами не посещали школу, а при изучении интеллекта умственная отсталость была выявлена у большинства подростков. Резкое снижение оценки ролевого физического функционирования ( $< 25$  баллов) было зарегистрировано у 11 человек. Как правило, эти подростки отмечали трудности при выполнении какой-либо работы или у них вызывал затруднения вопрос «Как часто за последние 4 недели ваше физиче-



ское или эмоциональное состояние мешало вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников)», что могло быть связано с оторванностью ребят от родных, отсутствием возможности ходить в гости.

Значение шкалы «боль» определялось, как правило, в пределах от 75 до 100 баллов, т.е. большинство респондентов не испытывали боли или дискомфорта, однако в 16% случаев подростки испытывали сильную, а в 6% — очень сильную боль, которая сильно мешала им — 13% (табл. 2, 4). Следует учесть, что шкала физической боли оценивает возникновение и продолжительность болевого синдрома независимо от локализации и нацелена только на констатацию факта наличия боли.

В то же время, в ответ на вопрос об общем состоянии здоровья 12% «уличных» детей и подростков оценили его как отличное, 39% — как хорошее, 40% — как посредственное и лишь 9% — как плохое, что свидетельствует о не критичном отношении к собственному здоровью, так как, по данным проведенного нами медицинского обследования, большинство подростков страдало целым рядом острых и хронических заболеваний. Ухудшение своего здоровья отметили более трети опрошенных ребят: 23% чувствовали себя несколько хуже, а 14% — гораздо хуже, чем год назад. При этом все респонденты ответили, что могут выполнять физические нагрузки практически без ограничений, что свидетельствует, вероятно, не об их возможностях, а о реальном состоянии дел, когда они в силу образа жизни вынуждены не обращать внимания на боль, дискомфорт, вести физически активный образ жизни. Таким образом, в целом по группе шкала общего здоровья оценена подростками как «хорошая» (см. табл. 2).

Шкала жизнеспособности оценивает ощущение внутренней энергии, отсутствие усталости, желание энергичных действий. В среднем ее значения составили  $59,5 \pm 1,9$  баллов, т.е. большинство «уличных» детей иногда чувствовали себя измученными, упавшими духом. Только 5 человек все время чувствовали себя бодрыми, полными сил и энергии.

Шкала психологического здоровья отражает наличие невротического состояния, склонности к депрессии, ощущение счастья, умиротворенности, душевного спокойствия. В целом по группе ее значения были определены как «хорошие», однако чувствовали себя счастливыми все время только 15% девочек, большую часть време-

ни — 17%; все время чувствовали себя несчастными — 4% (табл. 5). Большинство опрошенных (59%) считают, что у них нет трудностей в общении. Умеренные трудности (в основном из-за эмоциональных проблем) испытывали 21% подростков, резкие ограничения в общении (< 25 баллов) — 6%. Оценка ролевого эмоционального функционирования (см. табл. 2) составила 45,2 балла, т.е. респонденты испытывают затруднения в выполнении своих дел, в общении из-за эмоциональных проблем (резкие затруднения отмечены в 40% случаев).

От детей из нормальных семей безнадзорных и беспризорных детей отличает более сильный инстинкт самосохранения, повышенная возбудимость, привычка к искусственным возбудителям (наркотикам, алкоголю и т.п.).

При сравнении статистически значимые различия между мальчиками и девочками выявлены по шкалам физического функционирования, жизнеспособности и общего здоровья. Девочки имели худшие показатели шкалы физического функционирования, ниже оценивали свое здоровье в настоящее время, имели меньшую энергию и большую усталость/утомляемость. Статистически значимых различий между группами подростков 12–15 лет и 16–18 лет исследование не выявило. При сопоставлении результатов опроса школьников из благополучных семей (контрольная группа) и беспризорных детей значимые различия были выявлены по всем шкалам, кроме жизнеспособности. Качество жизни подростков контрольной группы, как и следовало ожидать, значительно выше.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что дети и подростки, живущие на улице, имеют сниженные по сравнению со школьниками из благополучных семей показатели оценки качества жизни — физического и психологического здоровья. При сопоставлении данных объективного обследования и результатов опроса выявлено, что беспризорные и безнадзорные подростки неадекватно оценивают (переоценивают) свои физические возможности и состояние здоровья, что является одной из причин их низкой обращаемости за медицинской помощью в необходимых случаях. Беспризорные девочки имеют худшие по сравнению с мальчиками показатели шкал физического функционирования, жизнеспособности, общего здоровья. Качество жизни беспризорных

**Таблица 4.** Распределение ответов «уличных» детей и подростков на вопросы о наличии у них болевого синдрома (в %)

Насколько сильную физическую боль Вы испытывали последние 4 недели?				
Совсем не испытывал(а)	Очень слабую	Слабую	Сильную	Очень сильную
34	15	29	16	6
В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)?				
Совсем не мешала	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
45	23	19	10	3

**Таблица 5.** Распределение ответов «уличных» детей и подростков на вопросы анкеты, касающиеся эмоциональных и психосоциальных аспектов их жизни (в %)

Вопросы	Варианты ответа					
	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	17	20	21	23	12	7
Вы сильно нервничали?	8	14	14	25	24	15
Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	2	4	13	21	23	37
Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	14	15	23	17	14	17
Вы чувствовали себя полным сил и энергии?	15	22	21	21	14	7
Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	4	4	10	25	30	27
Вы чувствовали себя измученным(ой)?	7	5	10	23	35	20
Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	15	17	17	21	19	11
Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	8	7	24	30	18	13

подростков в возрасте 12–18 лет не зависит от возраста ребенка. «Уличные» дети и подростки нуждаются, в первую очередь, в социальной, психологической, наркологической помощи. Медицинская помощь им, учитывая их образ жизни, в настоящее время носит эпизодический экстренный характер и оставляет минимум возможностей для проведения плановой терапии, реабилитационных и профилактических мероприятий. Вопрос о правильной медико-социальной помощи детям и подросткам исключительно важен, так как такая помощь не только воз-

вращает здоровье и нормальную жизнь детям, но и способствует будущему воспроизводству полноценного и здорового поколения. Наш опыт показывает, что чем дольше ребенок на улице, тем меньше у него мотивации к возвращению в нормальную жизнь, тем сложнее процесс его социальной адаптации. Для большинства таких детей именно улица становится «школой», тем местом, где они приобретают навыки самостоятельной жизни. Образ жизни уличных детей подвергает их здоровье и саму жизнь большой опасности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Социальные и психолого-педагогические проблемы воспитания детей: международная программа «Уличные дети Санкт-Петербурга: от эксплуатации к образованию». Вып. 1. / Под ред. Вороновой Е. А., Смирновой В. Е. СПб., 2001. 200 с.
2. Середа В. М. Здоровье дезадаптированных детей и пути совершенствования медико-социальной помощи в современных условиях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2005. 42 с.
3. Зелинская Д. И. Медицинские проблемы социального сиротства // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 1. С. 5–9.
4. Черкасова Е. М., Микиртичан Г. Л., Лихтшангоф А. З. Уличные дети Санкт-Петербурга как медико-социальная проблема // Проблемы городского здравоохранения. Вып. 8. СПб., 2003. С. 605–610.
5. Орел В. И., Середа В. М., Даниленко Л. А. Медико-социальные проблемы здоровья уличных детей // Российский педиатрический журнал. 2005. № 3. С. 60–62.
6. Черкасова Е. М., Лихтшангоф А. З., Коломеец Е. А. Медицинский пункт для беспризорных и безнадзорных детей и подростков: опыт работы // Проблема человека: Гуманитарные аспекты: Сборник научных трудов / Под ред. Микиртичан Г. Л., Лихтшангофа А. З. СПб., 2003. С. 100–103.
7. Коломеец Е. А. Репродуктивное здоровье и поведение современных девочек и девушек-подростков из группы риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 18 с.
8. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4, № 2. С. 7–12.
9. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб., 1999. 140 с.
10. Гишинский Я., Гурвич И., Русакова М. и др. Девиантность подростков: теория, методология, эмпирическая реальность. СПб., 2001. 200 с.

М.Н. Кузнецова, С.Д. Поляков, И.Т. Корнеева, Л.В. Гоготова, А.Д. Христочевский, С.В. Хрущев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Динамика физического развития и функциональной подготовленности детей дошкольного возраста

### Контактная информация:

Кузнецова Маргарита Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения ЛФК и СМ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-59

Статья поступила: 26.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Представлен анализ динамики физического развития и функциональной подготовленности детей в возрасте 3–7 лет, воспитывающихся в дошкольном образовательном учреждении с дневным пребыванием. Выявлены статистически значимые ( $p < 0,001$ ) корреляционные связи возраста со значениями тестов функциональной подготовленности (кроме гибкости;  $p = 0,08$ ). Оздоровительно-воспитательные мероприятия, проводимые в детском образовательном учреждении, способствуют физическому развитию дошкольников, совершенствованию двигательных навыков и умений.

**Ключевые слова:** дошкольники, здоровье, физическое развитие, функциональная подготовленность.

Известно, что осознанная ответственность общества и, прежде всего, каждого человека за сохранение и поддержание на надлежащем уровне собственного здоровья, была и остается ключевым фактором, без которого усилия служб национального здравоохранения по достижению здоровья для всех будут оставаться недостаточно эффективными.

Многочисленные исследования показывают, что росту и оптимальному развитию ребенка способствуют рациональное, оптимально сбалансированное по возрасту питание, минимум стрессов и психоэмоциональ-

ного напряжения, двигательная активность соответствующая его возрасту, высокая степень устойчивости к острым респираторным инфекциям (ОРИ). В свою очередь, часто повторяющиеся ОРИ и обострения хронических очагов инфекции, а также слишком малые либо непосильные физические нагрузки снижают качество здоровья и рост детей [1]. Совокупность множества морфологических, функциональных признаков во взаимосвязи и представляет целостный процесс развития организма, при котором на темпы роста и развития ребенка оказывают влияние генетические, биологи-

M.N. Kuznetsova, S.D. Polyakov, I.T. Korneyeva, L.V. Gogotova, A.D. Khristocheskiy, S.V. Khrushchov

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

## Dynamics of physical development and functional readiness of pre-school children

The article presents the analysis of a dynamics of physical development and functional readiness of children 3–7 years old, studying in children's educational institution with daily stay. Authors revealed statistically significant ( $p < 0,001$ ) correlation connections between the age and the rates of functional readiness (except flexibility;  $p = 0,08$ ). Sanitary and pedagogical measures, performed in children's educational institution, favor to physical development of pre-school children and locomotive experiences and skills.

**Key words:** pre-school children, health, physical development, functional readiness.

ческие, бытовые, социально-экономические факторы, хронические заболевания и многое другое [2–4]. Среди методов предупреждения ОРИ и обострений хронических заболеваний большое значение придается неспецифическим физическим факторам защиты детского организма — закаливанию. Под этим понимают комплекс оздоровительных мероприятий, повышающих устойчивость организма к неблагоприятным внешним воздействиям, в первую очередь метеорологическим, путем тренировки механизмов терморегуляции. Поскольку в процессе закаливания внешние факторы оказывают влияние на ряд физиологических систем, можно определить закаливание как формирование комплекса функциональных систем, обеспечивающих устойчивость и адаптацию организма к изменяющимся климато-геофизиологическим воздействиям. Систематическое комплексное закаливание в раннем и дошкольном возрасте создает основу нормального физического и психического развития, закладывает фундамент сознательного и активного отношения к физическому воспитанию. Оздоровительный эффект закаливания сочетается с поддержанием бодрого, жизнерадостного настроения и формирует принципы и правила здорового образа жизни.

Проведение ежедневного местного и общего воздушного и водного закаливания в контрастном режиме или традиционным методом, позволяет добиться не только оздоровительного эффекта, но и с детства привить привычку заботы о собственном здоровье. Ведущим моментом в системе мероприятий закаливания является совершенствование физической терморегуляции — адаптации организма ребенка к изменению температуры окружающей среды. Наиболее простая методика закаливания детей в условиях дошкольного учреждения и дома — это общая контрастная воздушная ванна. Процедура выполняется после дневного сна (15:00 ч) в течение 12–15 мин. Упражнения выполняют в 2–3 комнатах (спальня, игровая, раздевалка) в циклическом ритме с музыкальным сопровождением. Контраст температур в комнатах с 4–5°C постепенно (за 6–8 нед) увеличивается до 10–20° [5, 6].

Воздушные контрастные ванны при систематическом их проведении позволяют сократить число случаев ОРИ в среднем на 25% в год [1]. Трудоемкими для персонала дошкольного учреждения, но дающими более высокий профилактический эффект, являются водные процедуры. В домашних условиях круглогодичной закаливающей процедурой может быть местное и (или) общее контрастное обливание для ребенка с первых месяцев жизни; в организованном коллективе — круглогодичное купание в бассейне детского учреждения [1] или обливание на площадке с учетом сезона и погоды. К сожалению, в средней полосе России за весь летний сезон есть несколько недель (чаще — дней), когда возможно проведение водных процедур на уличной площадке. Пример семьи во многом определяет отношение детей к закаливающим процедурам, физическим упражнениям, спорту, здоровому образу жизни, сохранению и укреплению своего здоровья. Именно в семье формируется отношение к сверстникам, персоналу в детском коллективе и поведенческие реакции в обществе. Коллективные обезличенные беседы менее убедительны и авторитетны для дошкольника, чем пример и совет родителей.

Целью данной работы было изучение показателей физического развития и двигательной подготовленности дошкольников в период нахождения их в детском учреждении дневного пребывания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено тестирование 304 дошкольников (130 мальчиков, 174 — девочки) в возрасте от 3 до 7 лет, которые посещали московские детские учреждения дневного пребывания. Значения длины и массы тела были определены у 292 детей. Протестированы физические характеристики быстроты, скорости, силы, ловкости, гибкости, выносливости при скоростно-силовой физической нагрузке. Быстрота как способность ребенка развивать максимальную скорость движений и совершать действия в минимальный для данных условий отрезок времени оценена по результатам бега по дорожке 30-и 90-метровой длины. Дети протестированы в сентябре после возвращения с летнего отдыха и весной следующего года (соответственно, 69 и 60 детей).

Среди физических способностей — ловкость как умение быстро решать неожиданно возникающие двигательные задачи, занимает особое положение. Ловкость тесно связана с двигательными навыками, поэтому носит комплексный характер как высшая ступень способности координировать свои движения. Различают общую ловкость и специальную, когда требуется выбирать и выполнять нужные движения (действия) правильно и быстро [4, 7]. Ловкость оценена по результатам 174 наблюдений (челночный бег 4 раза по 5 м, 6 раз по 5 м и 5 раз по 10 м).

Силу принято характеризовать как способность ребенка преодолевать внешнее сопротивление или противодействовать ему посредством мышечных усилий. Скоростно-силовой тест оценен по 303 наблюдениям. Учитывали число переходов в сидячее положение из положения лежа на спине (число севов) за 30 с.

Известно, что развитие различных мышечных групп происходит неравномерно и индивидуально [1, 4, 8]. Нагрузки скоростно-силового и силового характера, а также кратковременные статические напряжения нормализующие действуют на тонус скелетной мускулатуры, а отсюда — и на сосудистый тонус детского организма [2, 7, 9]. Прыжок в длину с места выполнили 244 ребенка осенью, по возвращении с летнего отдыха, из них 61 повторили тест весной следующего года.

Выносливость многими специалистами определяется как способность человека выполнять непрерывную динамическую работу, при которой характерно функционирование всего мышечного аппарата, и продолжать эти действия в течение длительного времени без снижения эффективности.

Гибкость тела определяется состоянием позвоночника, всей системы опорно-двигательного аппарата и отражает способность ребенка выполнять движения с заданной амплитудой. Высокий уровень этих качеств обуславливается устойчивостью нервных процессов и защитных механизмов организма, хорошим резервом сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нервно-психической устойчивостью к влиянию разнообразных раздражителей [1, 4]. Активную гибкость позвоночника, тазобедренных суставов и эластичность мышц измеряли у 305 детей (в см).

Оценку группы здоровья дошкольников врач-педиатр проводил на основании данных анамнеза, осмотра, инструментальных и лабораторных исследований, а также с учетом заключений врачей-специалистов, которые устанавливали клинический диагноз с указанием основного заболевания или функционального нарушения, его стадии, варианта течения, степени сохранности функций, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний или заключали, что дошкольник практически здоров. Здоровье детей оценивали по критериям, включающим: наличие или отсутствие хронических заболеваний; уровень функционального состояния основных систем организма; степень устойчивости организма к ОРИ и сопротивляемости другим неблагоприятным воздействиям; уровень достигнутого физического и нервно-психического развития и степень его гармоничности. При наличии функциональных нарушений со стороны 2 и более физиологических систем или выявленных заболеваний у одного ребенка, окончательная оценка состояния здоровья проводилась по наиболее тяжелому из них [2, 7].

Статистическая обработка результатов тестирования физических качеств детей проведена с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка. Точность оценки средних значений определена с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Проверку гипотез о равенстве средних проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп. Связь изученных показателей проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом состояния здоровья 304 дошкольников, по данным диспансеризации и осмотра педиатра, 52% из них были отнесены к I группе здоровья, 48% — ко II.

Из 130 мальчиков в группе риска (2-я группа здоровья) оказалось 52%, а из 174 девочек только 44%.

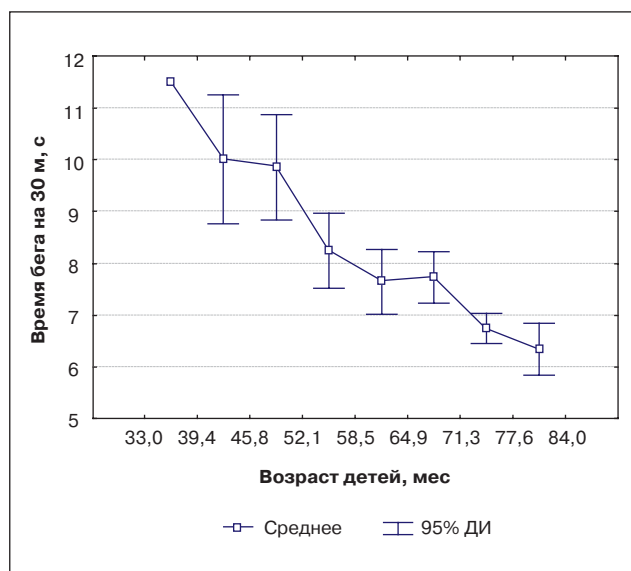
Анализ данных, отражающих двигательную подготовленность детей, свидетельствует о замедлении развития силовых качеств, быстроты, скорости и выносливости дошкольников в возрасте 45–52 мес жизни (рис. 1–5). С возрастом значения показателей двигательной подготовленности дошкольников становились выше как у мальчиков, так и у девочек ( $p < 0,001$ ), и в этих группах результаты оценок, кроме гибкости, оказались одинаковыми (табл. 1). Вместе с тем, девочки были более гибкими, чем мальчики — показатель гибкости в группах составил  $12,1 \pm 0,4$  и  $5,9 \pm 0,5$  см, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Наиболее высокие скоростно-силовые показатели и показатели выносливости отмечены у детей в возрасте 6 лет (с 60 до 72 мес) (рис. 1–4). В наших исследованиях прошлых лет установлено, что зимой двигательная активность девочек в возрасте 3 лет по числу локомоций (числу движений, зафиксированных механическим шагомером) выше, чем у сверстников-мальчиков ( $p < 0,05$ ) [5].

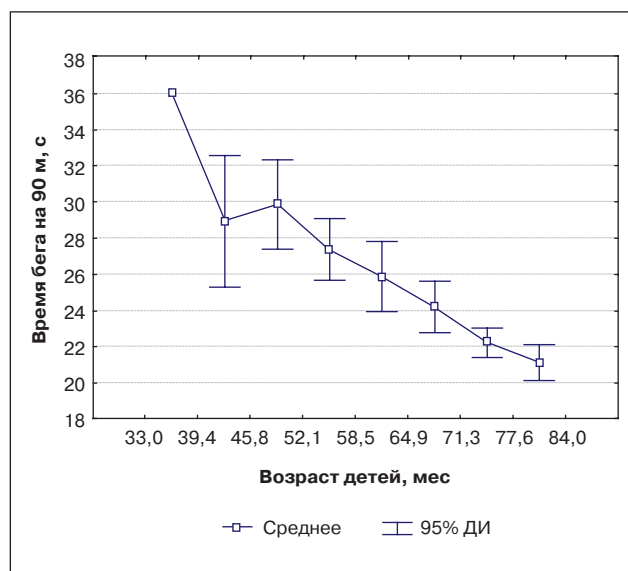
Установлено также, что у детей 4–6 лет (данные детей в возрасте 3 и 7 лет не учитывались из-за их малого числа) быстрота и скорость движений (бег на 30 м) весной выше ( $p < 0,001$ ), чем осенью, что связано не только с сезоном года, но и с возрастом — дети стали старше в среднем на 7 мес (табл. 2). В динамике все показатели физического развития и подготовленности с возрастом улучшались ( $p < 0,001$ ), кроме теста на гибкость. Результаты оценки быстроты и скорости движений, общей и скоростной выносливости, скоростно-силовой выносливости мышц-сгибателей туловища и силы мышц нижних конечностей указывают на некоторую задержку в развитии скоростно-силовой выносливости на 5-м году жизни (возраст 60 мес) (см. рис. 2–4).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что общая и индивидуальная работа с детьми при проведении занятий физической культурой с дошкольниками

**Рис. 1.** Динамика развития функциональной скоростной подготовленности детей дошкольного возраста

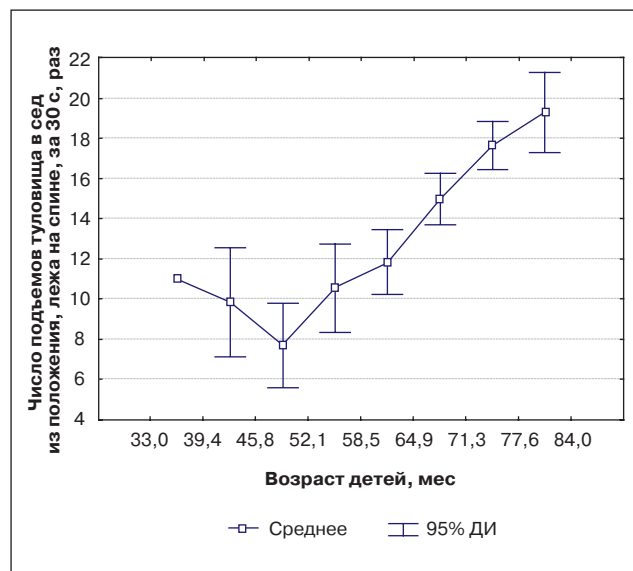


**Рис. 2.** Динамика развития общей и скоростной выносливости детей дошкольного возраста

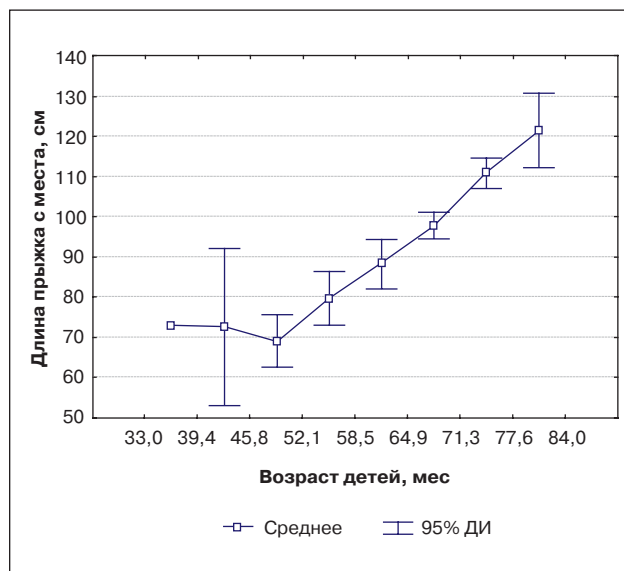




**Рис. 3.** Динамика развития функциональной скоростно-силовой выносливости мышц, сгибателей туловища детей дошкольного возраста



**Рис. 4.** Динамика развития физической подготовленности по силе мышц нижних конечностей детей дошкольного возраста

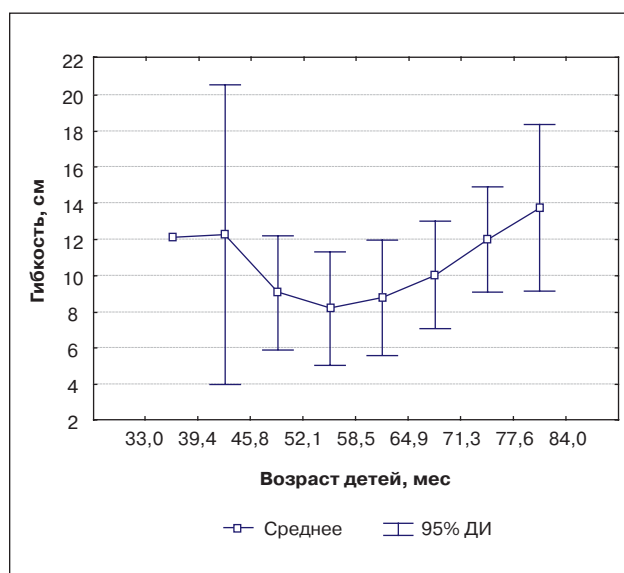


повышает показатели физического развития, здоровья и влияет на возрастное формирование способности к овладению новыми движениями. Дошкольный возраст является первым периодом активного формирования ловкости, что особенно заметно по ежегодному приросту комплекса физических качеств.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что развитие физических способностей у дошкольников происходит одновременно. Более того, у детей одного возраста физические способности существенно различаются по своему уровню. «Весенние» показатели выше «осенних» (спустя 6–7 мес) что объясняется возрастным развитием детей. Отмечается чередование скорости развития у детей физических способностей. Быстрое развитие силовых показателей в один из возрастных периодов уступает развитию скоростных показателей в следующем периоде. С возрастом постепенно, хотя и неравномерно, нарастает выносливость. Наименьший показатель гибко-

**Рис. 5.** Динамика развития гибкости детей дошкольного возраста



**Таблица 1.** Параметры физического развития и показателей функциональной подготовленности у детей дошкольного возраста

Показатели	Мальчики		Девочки	
	Min-max	M ± s	Min-max	M ± s
Возраст, мес	31–88	60,9 ± 13,1	31–90	62,0 ± 12,8
Рост, см	90,3–128	109,3 ± 8,1	93–125	108,9 ± 7,7
Масса, кг	15–29	20,1 ± 3,4	12,6–26,8	19,1 ± 3,0
Число седов, абс.	0–25	12,8 ± 5,5	0–25	12,7 ± 5,7
Гибкость, см	-10–+19	5,9 ± 5,5	-7–+30	12,1 ± 6,0
Длина прыжка, см	20–136	89,3 ± 24,5	45–150	90,0 ± 21,5

Примечание.

M — среднее арифметическое значение; s — стандартная ошибка.

Таблица 2. Корреляция показателей физической подготовленности дошкольников с возрастом, полом и сезоном года

Переменные	Сезон	Пол	Возраст	Бег 30 м	Бег 90 м	Сед	Гибкость	Длина прыжка
Сезон	–	–	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Пол	–	–	0,272	0,604	0,661	0,340	0,001	0,335
Возраст, мес	0,336	0,099	–	0,001	0,001	0,001	0,084	0,001
Бег 30 м, с	-0,534	-0,047	-0,661	–	0,001	0,001	0,025	0,001
Бег 90 м, с	-0,411	-0,040	-0,672	0,800	–	0,001	0,068	0,001
Число седов, абс.	0,385	0,087	0,725	-0,697	-0,701	–	0,005	0,001
Гибкость, см	0,381	0,514	0,157	-0,202	-0,165	0,251	–	0,010
Длина прыжка, см	0,385	0,088	0,815	-0,706	-0,718	-0,798	0,233	–

Примечание.  
Сезон определен в виде дискретного признака, где 1 — осень (первое обследование), 2 — весна (второе обследование).  
Пол определен в виде: 1 — мальчики, 2 — девочки. Справа от диагонали таблицы — пороги значимости коэффициентов корреляции, слева — значения соответствующих коэффициентов.

сти отмечается у детей 5-летнего возраста, существенно повышаясь к 7 годам (с 8 до 14 см).  
Правильная организация комплексной системы воспитательно-оздоровительной работы в дошкольных учреждениях с регулярными занятиями физической культурой и проведением ЛФК среди дошкольников с нарушениями опорно-двигательного аппарата позитивно отражается на физическом развитии и показателях двигательной подготовленности. Для повышения темпов развития

индивидуальных физических способностей детей и ориентации на занятия тем или иным видом спорта следует учитывать возрастные периоды естественного увеличения качеств ловкости, силы, быстроты, гибкости и скорости. При построении занятий физической культурой с дошкольниками следует правильно чередовать различные по характеру физические упражнения с силовыми и скоростно-силовыми нагрузками, учитывая при этом физиологическое действие статических нагрузок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова М.Н., Змановский Ю.Ф., Алымкулов Р.Д. Профилактика острых респираторных заболеваний в дошкольных учреждениях // Здоровый дошкольник. Социально-оздоровительная технология 21 века. М., Аркти, 2000. С. 66–70.

2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях // Руководство для врачей. М., 2006. 412 с.

3. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты роста и развития человека. Общие закономерности роста. В кн. Наследственная патология человека / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.П. Бочкова. М., 1992. Т. 1. С. 5–30.

4. Организация медицинского контроля за развитием и здоровьем дошкольников и школьников на основе массовых скрининг-тестов и их оздоровление в условиях детского сада, школы. Методическое пособие / Под редакцией Г.Н. Сердюковской. М., 1995. 121 с.

5. Кузнецова М.Н. Оздоровление детей в детском саду. Система мероприятий // Практическое пособие. М., Айрис Пресс, 2008. 95 с.

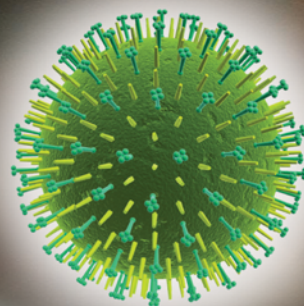
6. Кузнецова М.Н. Определение показателей роста и развития детей // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6, № 1. С. 43–45.

7. Косованова Л.В., Мельникова М.М., Айзман Р.И. Скрининг-диагностика здоровья школьников и студентов. Организация оздоровительной работы в образовательных учреждениях. Новосибирск, 2003. 234 с.

8. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М., 1948. Т. 26. С. 81.

9. Поляков С.Д., Хрущев С.В., Корнеева И.Т. и др. Мониторинг и коррекция физического здоровья школьников // Методическое пособие. М, 2002. 89 с.

*Единственный в мире  
ингибитор  
нейраминидазы  
вируса гриппа  
для приема внутрь*



## Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Обеспечивает высокоэффективное лечение гриппа при начале приема в первые двое суток\*
- Рекомендован ВОЗ для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
  - снижает тяжесть симптомов
  - уменьшает частоту вторичных осложнений
  - сокращает длительность заболевания
- Надежный препарат для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года

\* Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S., et. al./JAMA. 2000; 283: 1016-24

**Тамифлю**  
осельтамивир

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





А.А. Масчан<sup>1</sup>, Л.Г. Фечина<sup>2</sup>, О.П. Хлебникова<sup>2</sup>, Н.Ю. Шиповская<sup>1</sup>, Е.В. Самочатова<sup>1</sup>, О.Б. Полушкина<sup>3</sup>, М.А. Масчан<sup>1,3</sup>, И.И. Калинина<sup>1</sup>, А.Н. Грацианская<sup>4</sup>, М.Н. Костылева<sup>4</sup>, А.Г. Безнощенко<sup>5</sup>, О.В. Алейникова<sup>6</sup>, В.В. Лебедев<sup>7</sup>, А.Ф. Карелин<sup>8</sup>, Е.В. Инюшкина<sup>9</sup>, Л.П. Привалова<sup>10</sup>, Н.А. Попова<sup>11</sup>, Р.А. Иванов<sup>12</sup>, Ю.Ф. Ше<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва
- <sup>2</sup> Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург
- <sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, Москва
- <sup>4</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва
- <sup>5</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (филиал), Рязань
- <sup>6</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск
- <sup>7</sup> Детская краевая клиническая больница, Краснодар
- <sup>8</sup> Воронежская областная детская клиническая больница № 1
- <sup>9</sup> Московский областной онкологический диспансер, Балашиха
- <sup>10</sup> Нижегородская областная детская клиническая больница
- <sup>11</sup> Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1
- <sup>12</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

## Эффективность и безопасность применения отечественного биоаналога филграстима для лечения и профилактики нейтропении у детей

### Контактная информация:

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра гематологии и трансплантации костного мозга при Клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, тел.: (495) 937-50-24

Статья поступила: 24.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Представлены результаты исследования по оценке переносимости отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) филграстим (Лейкостим) и его эффективности по сравнению с оригинальным препаратом Нейпоген при нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных новообразований у детей. На I этапе (рандомизированное двойное слепое исследование переносимости) 10 пациентам в рамках курса лечения нейтропении делали инъекции препаратов Лейкостим или Нейпоген в случайном порядке. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале. Оба препарата филграстима хорошо переносились: средняя оценка болезненности для Лейкостима составила 1,1 балла, для Нейпогена — 1,7 баллов. На II этапе 40 детям с онкологическими заболеваниями, которые получали повторяющиеся идентичные блоки химиотерапии, курсы препаратов Г-КСФ назначались попеременно, в дозе 5 мкг/кг в сутки. Сроки устранения нейтропении и абсолютный прирост числа нейтрофилов при применении сравниваемых препаратов не различались. Таким образом, Лейкостим и Нейпоген обладают идентичными показателями переносимости и эффективности при нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных новообразований у детей.

**Ключевые слова:** дети, нейтропения, химиотерапия злокачественных опухолей, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, филграстим, аналоговая шкала боли.

A.A. Maschan<sup>1</sup>, L.G. Fechina<sup>2</sup>, O.P. Khlebnikova<sup>2</sup>, N.Yu. Shipovskaya<sup>1</sup>, Ye.V. Samochatova<sup>1</sup>, O.B. Polushkina<sup>3</sup>, M.A. Maschan<sup>1,3</sup>, I.I. Kalinina<sup>1</sup>, A.N. Gratsianskaya<sup>4</sup>, M.N. Kostilyova<sup>4</sup>, A.G. Beznoshchenko<sup>5</sup>, O.V. Aleynikova<sup>6</sup>, V.V. Lebedev<sup>7</sup>, A.F. Karelin<sup>8</sup>, Ye.V. Inyushkina<sup>9</sup>, L.P. Privalova<sup>10</sup>, N.A. Popova<sup>11</sup>, R.A. Ivanov<sup>12</sup>, Yu.F. She<sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
- <sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg
- <sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow
- <sup>4</sup> Russian State Medical University, Moscow
- <sup>5</sup> Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology (branch), Ryazan
- <sup>6</sup> Republic Scientific Practical Center of Children's Oncology and Hematology, Minsk
- <sup>7</sup> Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar
- <sup>8</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital № 1
- <sup>9</sup> Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha
- <sup>10</sup> Nizhniy Novgorod Regional Children's Clinical Hospital
- <sup>11</sup> Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary № 1
- <sup>12</sup> N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

## Effectiveness and safety of filgrastim bioanalogue in treatment and prophylaxis of granulocytopenia in children

The article presents results of a study of tolerability of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) Leukostim and its efficacy compared to Neupogen in patients with neutropenia, associated with chemotherapy of malignant tumors in children. At the 1st stage (randomized double-blinded study of tolerability) 10 patients randomly received injections of Leukostim or Neupogen for treatment of neutropenia. Intensity of pain was estimated by visual analogue scale. Both medications were well-tolerated: an average pain intensity was 1.1 for Leukostim and 1.7 for Neupogen. At the 2nd stage of the study courses of different G-CSF drugs (5 mcg/kg daily) were administered subsequently to 40 patients with malignant tumors treated with repeated identical blocks of chemotherapy. The time of neutropenia correction and absolute increase of neutrophil count were similar for both medications. Thus, Leukostim and Neupogen have identical tolerability and efficacy in patients with neutropenia associated with chemotherapy of malignant tumors.

**Key words:** children, neutropenia, chemotherapy of malignant tumors, granulocyte colony-stimulating factor, filgrastim, visual analogue scale of pain.

Основным дозолимитирующим фактором при проведении химиотерапии онкологических заболеваний является угнетение кроветворения вследствие токсического действия на костный мозг. Миелотоксичность затрагивает все ростки кроветворения, но наибольшее клиническое значение имеет нейтропения. Даже кратковременное падение числа нейтрофилов ниже порогового уровня (500 клеток в 1 мкл) может привести к развитию тяжелых инфекционных осложнений, в том числе и сепсиса. Возникновение инфекционных осложнений диктует необходимость проведения дорогостоящей антибактериальной и противогрибковой терапии. Кроме того, вынужденная отсрочка начала следующего курса химиотерапии (до восстановления кроветворения) снижает эффективность лечения злокачественного новообразования [1–3].

Препараты человеческого рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) позволяют уменьшить продолжительность и тяжесть нейтропении и ее осложнений, а также избежать удлинения интервалов между курсами химиотерапии. Г-КСФ представляет собой природный ростовой фактор, специфически взаимодействующий с рецепторами клеток-предшественников гранулоцитарного роста кроветворения, что приводит к ускорению дифференцировки и выходу в периферическую кровь зрелых нейтрофилов [4]. Г-КСФ также повышает функциональную активность зрелых нейтрофилов [5].

Применение Г-КСФ у детей так же эффективно, как и у взрослых. Препараты Г-КСФ считаются одними из важнейших лекарственных средств в лечении детей со злокачественными новообразованиями, апластической анемией, тяжелой врожденной нейтропенией [6]. Они также используются у взрослых и детей для мобилизации и последующей пересадки стволовых клеток костного мозга [7, 8]. У детей с острым лейкозом, нейробластомой и другими онкологическими заболеваниями Г-КСФ позволяет уменьшить продолжительность нейтропении после завершения химиотерапии, снизить частоту инфекционных осложнений и длительность антибиотикотерапии, увеличить эффективность химиотерапии за счет соблюдения предусмотренных протоколом интервалов между ее циклами [9–15].

Истечение срока патентной защиты на ряд дорогостоящих лекарственных препаратов, получаемых методами генной инженерии, открывает возможности производства более доступных воспроизведенных препаратов на основе рекомбинантных белков (биоаналогов). Первым отечественным биоаналогом оригинального препарата Г-КСФ Нейпоген (филграстим, Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария) стал препарат Лейкостим (филграстим, Биокад, Россия).

Существенные отличия процессов разработки и производства обуславливают необходимость доказательства не только фармацевтической, но и терапевтической эквивалентности оригинальных биологических препаратов и биоаналогов. В ряде клинических исследований по изучению безопасности и эффективности Лейкостима, показано, что его эффективность не уступает препарату Нейпоген в лечении нейтропении, ассоциированной

с химиотерапией новообразований у взрослых, с целью мобилизации кроветворных стволовых клеток и при использовании в схемах дозоинтенсивной химиотерапии [16–18].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности и безопасности (переносимости) препаратов Г-КСФ Лейкостим и Нейпоген при лечении и профилактике нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных новообразований у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось двойным слепым рандомизированным. В соответствии с нормами GCP (Good Clinical Practice), родители всех детей и подростки в возрасте 14–17 лет до включения в исследование были ознакомлены с его сущностью и подписали форму добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено Росздравнадзором (разрешение № 204 от 27.05.2007 г.) и Национальным этическим комитетом (выписка из Протокола заседания № 92 от 25 сентября 2007 г.).

### Первый этап исследования

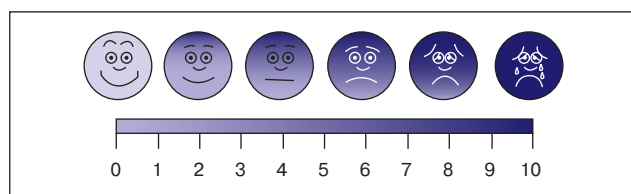
В нем участвовали 10 детей в возрасте от 5 до 17 лет с прогнозируемой выживаемостью более 1 нед, имевшие показания для подкожного введения препаратов Г-КСФ и способные оценивать болезненность введения препарата по специальной шкале оценки боли. Критериями исключения являлись: отсутствие информированного согласия, септический шок, гиперчувствительность к препарату Г-КСФ (или другим компонентам препарата), побочные эффекты выше II степени по шкале токсичности ВОЗ после предыдущего применения Г-КСФ, респираторный дистресс-синдром, нарушение сознания, высыпания с поражением > 25% кожного покрова (за исключением реакции «трансплантат против хозяина»).

На I этапе исследования каждому пациенту в рамках одного курса применения препаратов Г-КСФ в случайной последовательности вводили Лейкостим, либо Нейпоген. Рандомизация осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел. Врач, ответственный за введение и оценку побочных эффектов препарата, перед началом исследования получал запечатанные конверты, в которых содержалась зашифрованная информация о порядке введения препаратов Г-КСФ. Таким образом, невозможно было знать, в какой день вводился Лейкостим, а в какой — Нейпоген. Назначение Г-КСФ планировалось до достижения уровня нейтрофилов  $> 2 \times 10^9/\text{л}$ , если индивидуальной программой лечения не было предусмотрено иное. При отсутствии увеличения числа нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение 10 дней и клиническом состоянии, требовавшем как можно более быстрого разрешения агранулоцитоза (сепсис, очаговая грибковая инфекция), протоколом было предусмотрено прекращение слепого исследования и назначение Нейпогена в стандартной дозе. В ходе исследования подобных ситуаций не возникло.

Г-КСФ вводили ежедневно, 1 раз в сутки, под кожу верхней трети плеча, медленно, чередуя введение в правую



Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала оценки боли у детей



и левую руку, инсулиновым шприцем через иглу минимального диаметра (размер 26G). После набора препарата из флакона иглу меняли на новую (для предотвращения усиления боли в результате затупления иглы о резиновую пробку). Болезненность оценивали непосредственно после инъекции с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы — ВАШ (рис. 1), на одной стороне которой ребенок выбирал картинку, соответствующую уровню его болевых ощущений, на другой — врач регистрировал соответствующий картинке балл [19, 20]. При возникновении инфильтрата в месте введения независимый специалист должен был оценить его характеристики. При развитии инфильтратов после 2 инъекций в течение 1 курса руководитель исследования должен был раскрыть рандомизационный код и перевести пациента на альтернативный препарат. В ходе исследования подобных случаев зафиксировано не было.

### Второй этап исследования

Он представлял собой рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с двойным ослеплением и перекрестным дизайном. На этом этапе в исследовании участвовали 40 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет со злокачественными новообразованиями и наличием показаний для химиотерапии. Критериями включения являлись: установленный диагноз злокачественного новообразования и лечение по протоколам, в составе которых есть повторяющиеся идентичные блоки химиотерапии. Критериями, не позволяющими включить пациента в исследование, являлись: тяжелая органная патология, активный вирусный гепатит В или С, гиперчувствительность к препаратам Г-КСФ или их компонентам, септический шок, респираторный дистресс-синдром. При соответствии критериям включения и наличии подписанного информированного согласия ребенка включали в исследование и начинали 1-й цикл химиотерапии.

На II этапе исследования каждому пациенту после идентичных циклов химиотерапии поочередно проводили курсы лечения Нейпогеном и Лейкостимом в периоды индуцированной химиотерапией нейтропении. Независимый специалист в день 1-го введения Г-КСФ случайным образом выбирал закрытый конверт, содержащий схему назначения препаратов Г-КСФ (в одной половине схем в первом курсе введения Г-КСФ назначался Лейкостим, в другой — Нейпоген) и готовил препарат к введению. Лечащему врачу, осуществлявшему введение препарата и наблюдение за пациентом, торговое наименование вводимого препарата было неизвестно. Перед 1-м введением препарата Г-КСФ

каждому ребенку выполняли клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, определяли степень тяжести нейтропении (наличие показаний для назначения Г-КСФ).

Препараты Г-КСФ назначали через 2–8 дней (в среднем — через 4 дня) после окончания химиотерапии при числе нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  в виде ежедневных подкожных инъекций в дозе 5 мкг/кг. В процессе лечения перед каждым введением Г-КСФ ежедневно делали клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Терапия препаратами Г-КСФ осуществлялась до достижения уровня лейкоцитов  $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$  и (или) числа нейтрофилов  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , после чего Г-КСФ отменяли.

Если в результате рандомизации в качестве первого Г-КСФ пациент получал препарат Лейкостим, то после следующего идентичного блока химиотерапии — Нейпоген, и наоборот. Общее количество блоков химиотерапии с попеременным назначением после них препаратов Г-КСФ определялось схемой лечения. Однако каждому из 40 детей провели, по меньшей мере, 1 курс введений Лейкостима и 1 курс — Нейпогена. Число инъекций препарата Г-КСФ в каждом курсе зависело от ответа больного на терапию.

На всем протяжении 2-го этапа исследования оценивали безопасность препаратов Лейкостим и Нейпоген. При сравнении количества введений Лейкостима и Нейпогена, необходимых для достижения ответа, оценивали терапевтическую эквивалентность препаратов. В рамках каждого проведенного курса введения препарата Г-КСФ оценивали следующие критерии эффективности:

- сроки нормализации уровня нейтрофилов, которые оценивали по количеству инъекций препарата Г-КСФ, необходимых для достижения уровня нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- абсолютный прирост числа нейтрофилов, достигаемый при лечении препаратом Г-КСФ (рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным числом нейтрофилов за время лечения препаратом Г-КСФ).

### Статистический анализ

При условии равнозначности курсов Г-КСФ и одинаковом исходном уровне нейтрофилов сравнивали сроки достижения уровня нейтрофилов  $> 0,5$  и  $> 2 \times 10^9/\text{л}$ , а также абсолютный прирост числа этих клеток, зафиксированный при проведении курсов лечения Лейкостимом и Нейпогеном. Особенностью II этапа исследования был перекрестный дизайн, позволявший сравнивать изучаемые параметры путем парного анализа у каждого пациента, которому было проведено 2 и более курса разных препаратов Г-КСФ после проведения идентичных блоков химиотерапии. Так, если пациент получал после 1 цикла химиотерапии Нейпоген, после 2 цикла — Лейкостим, 3 цикла — Нейпоген и 4 цикла — Лейкостим, то эффективность препаратов сравнивали в парах 1–2; 2–3; 3–4; 1–4.

Для вычисления статистических параметров использовали программу STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Для

каждой пары сравнений вычисляли разницу средних в сроках достижения вышеуказанного уровня нейтрофилов и абсолютного прироста числа нейтрофилов. После анализа всех возможных пар рассчитывали разницу средних значений величины изменения количественного признака, отражающего эффективность препарата Г-КСФ, а также 95% доверительный интервал (ДИ) для разности средних. Если ДИ для разности средних включал ноль, то эффективность препаратов считали одинаковой [21]. Исходные количественные переменные, а также их изменение в ходе лечения представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Сравнение изученных параметров (проверку гипотез) в независимых группах проводили с помощью U-теста Манна–Уитни [21]. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Первый этап

Целью I этапа исследования была оценка переносимости и безопасности препарата Лейкостим у детей. На этом этапе в исследовании участвовали 10 пациентов (4 девочки и 6 мальчиков) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана — 9,5 лет). Спленированные опухоли диагностировали у 5 пациентов, острый миелобластный лейкоз — у 3, миелодиспластический синдром — у 1, приобретенная апластическая анемия — у 1 ребенка. Общее число введений Г-КСФ составило 80 (41 введение Лейкостима и 39 — Нейпогена). Для выхода из аплазии потребовалось от 4 до 21 введений Г-КСФ (медиана — 7 введений). Медиана числа введений Лейкостима составила 3,5 (2; 5), Нейпогена — 3 (3; 5).

Общая оценка боли по ВАШ при введении Лейкостима и Нейпогена равнялась 46,5 и 64,8 баллов при средней оценке, соответственно, 1,1 (0–10) и 1,7 (0–9) балла ( $p = 0,67$ ). Ни у одного пациента оценки болезненности

при введении того или иного препарата статистически значимо не различались (см. таблицу).

За время проведения 1-го этапа исследования отмечены: 1 случай развития нежелательного явления, не связанного с введением исследуемого препарата (септический шок); у этого ребенка исследование было досрочно завершено, и он переведен на внутривенное применение препарата Г-КСФ; а также 1 случай оссалгии, связанной с назначением Г-КСФ, не требовавшей терапевтического вмешательства и разрешившейся самопроизвольно. Местных реакций на инъекции препарата Г-КСФ и нежелательных изменений лабораторных показателей не было.

### Второй этап

#### Характеристика больных

Исследовано 40 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет (медиана — 9 лет), В-клеточная лимфома была диагностирована у 12 детей (в том числе лимфома Беркитта — у 5), лимфогранулематоз — у 8, нейробластомы различной локализации — у 5, Т-клеточные лимфомы — у 3, саркомы различной локализации — у 4 (из них саркома Юинга — 3), острый Т- и В-клеточный лейкоз — у 3, другие опухоли нейронального и эмбрионального происхождения — у 5 детей.

В общей сложности больным провели 102 курса введений Г-КСФ: 50 курсов Лейкостима и 52 курса Нейпогена. Оба препарата Г-КСФ назначали при нейтропении IV степени. Медиана числа нейтрофилов перед началом лечения составила  $0,23 (0,10; 0,47) \times 10^9/\text{л}$  при применении Нейпогена и  $0,27 (0,10; 0,48) \times 10^9/\text{л}$  при применении Лейкостима ( $p = 0,99$ ). В первые дни лечения (57 курсов Г-КСФ) снижение числа нейтрофилов до минимального уровня ( $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ) было отмечено у 56% детей. У 32 (80%) пациентов нейтропения сопровождалась инфекционными осложнениями, которые

Таблица. Оценка болезненности инъекций по визуально-аналоговой шкале

№	Пол	Возраст, годы	Лейкостим		Нейпоген	
			число введений	суммарный балл болезненности	число введений	суммарный балл болезненности
1	М	16	5	5	2	2
2	М	11	4	0	3	0
3	Ж	5	13	6,5	8	0,8
4	М	8	5	0	3	1,8
5	Ж	8	2	1,8	3	4,2
6	М	5	2	15	3	21
7	Ж	12	2	9	3	13,8
8	М	7	3	8,7	5	12,5
9	Ж	11	4	0	6	6,9
10	М	16	1	0,5	3	1,8
Всего			41	46,5	39	64,8

были купированы с помощью антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Для оценки равнозначности курсов Г-КСФ анализировали корреляцию между уровнем нейтрофилов перед назначением Г-КСФ и порядковым номером курса. В результате анализа корреляции между указанными показателями обнаружено не было ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,10$ ). Это позволяло считать, что результаты лечения Г-КСФ не зависят от того, после какого по счету цикла химиотерапии оно проводится. Кроме того, сравнивали уровень нейтрофилов перед назначением Г-КСФ у пациентов, у которых первым назначенным препаратом был Лейкостим (или, наоборот, Нейпоген). Число нейтрофилов (медиана и межквартильный размах) в группах сравнения не различалось и составило в парах Нейпоген→Лейкостим  $0,20 (0,06; 0,60) \times 10^9/\text{л}$ , а группе Лейкостим→Нейпоген —  $0,37 (0,07; 0,55) \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,77$ ). Это означало, что при анализе можно было не учитывать, какой из препаратов Г-КСФ применялся первым, а какой — вторым.

Равнозначность курсов Г-КСФ и одинаковый исходный уровень нейтрофилов перед лечением Лейкостимом и Нейпогеном позволяли проводить сравнительный анализ эффективности курсов введения этих препаратов, а также парный перекрестный анализ.

### Сроки ликвидации нейтропении

При лечении и Лейкостимом (50 курсов) и Нейпогеном (52 курса) отмечены одинаковые сроки как устранения тяжелой нейтропении, так и полной нормализации числа нейтрофилов. Для достижения содержания нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  потребовалось 5 (2; 6) дней лечения Лейкостимом и 5 (3; 6) дней лечения Нейпогеном (рис. 2). Полная нормализация числа нейтрофилов

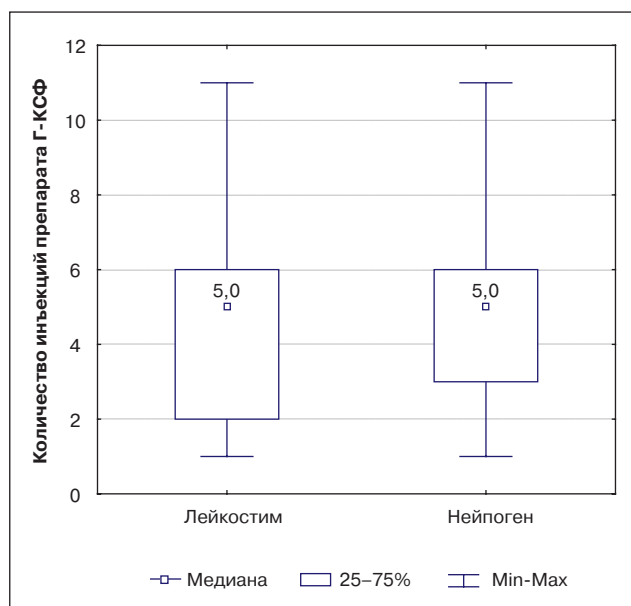
( $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) была достигнута в результате проведения 39 (78%) курсов введения Лейкостима и 42 (80%) — Нейпогена. Продолжительность лечения до достижения числа нейтрофилов  $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$  также была одинаковой —  $5,7 \pm 2,3$  дней при использовании Лейкостима и  $5,4 \pm 2,4$  дня — Нейпогена (рис. 3).

У всех пациентов было проведено 2 и более курсов введения препаратов Г-КСФ с их чередованием. Для проведения перекрестного парного анализа было сформировано 68 пар (Нейпоген→Лейкостим и наоборот). Продолжительность лечения до достижения числа нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  между двумя препаратами Г-КСФ не различалась — по данным перекрестного парного анализа разница средних составила 0,4 дня (95% ДИ -0,4; 1,1) (рис. 4). Продолжительность лечения до полной нормализации числа нейтрофилов ( $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) в группах сравнения также не различалась — разница средних составила 0,3 дня (95% ДИ -1,0; 0,3) (см. рис. 4).

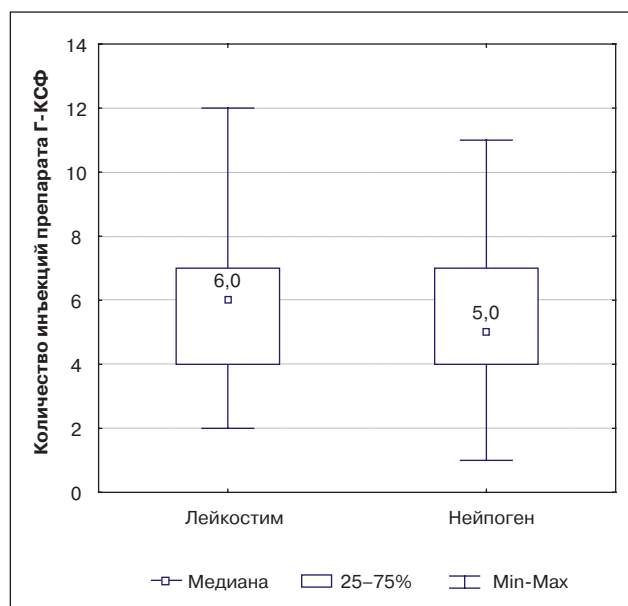
### Абсолютный прирост числа нейтрофилов

Величину прироста абсолютного числа нейтрофилов рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным числом нейтрофилов при проведении курса Г-КСФ. Проведение курсов лечения препаратами Г-КСФ сопровождалось одинаково выраженным приростом числа нейтрофилов к концу курса (рис. 5). Медиана прироста числа нейтрофилов в результате лечения Лейкостимом оказалась равной  $2,4 (1,7; 3,8) \times 10^9/\text{л}$ , в результате лечения Нейпогеном —  $2,6 (1,9; 4,3) \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,89$ ). Величина прироста числа нейтрофилов в сравниваемых парах (Нейпоген→Лейкостим и наоборот) не различалась — разница средних составила 0,15 (95% ДИ -0,63; 0,92)  $\times 10^9/\text{л}$  (см. рис. 4).

**Рис. 2.** Количество инъекций Нейпогена и Лейкостима, необходимых для достижения уровня нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$



**Рис. 3.** Количество инъекций Нейпогена и Лейкостима, необходимых для достижения уровня нейтрофилов  $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$





# ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ



Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов

Горячая линия 8 800 200 08 16

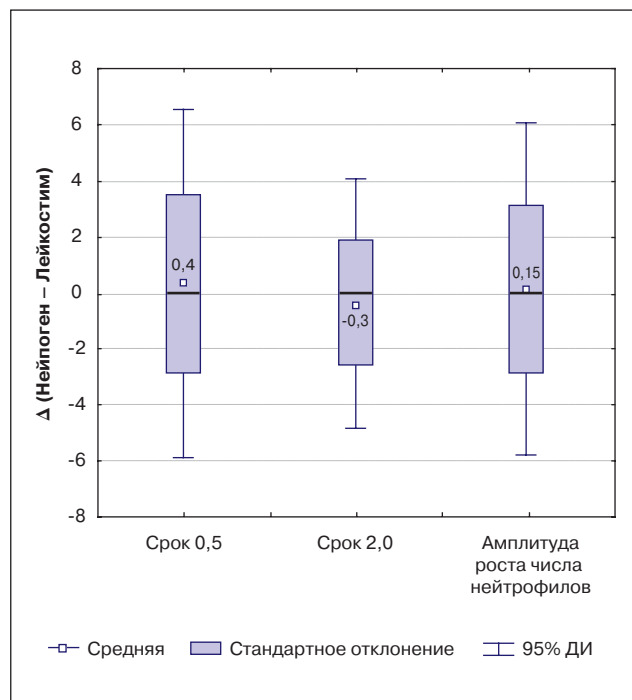
[www.leucostim.ru](http://www.leucostim.ru)



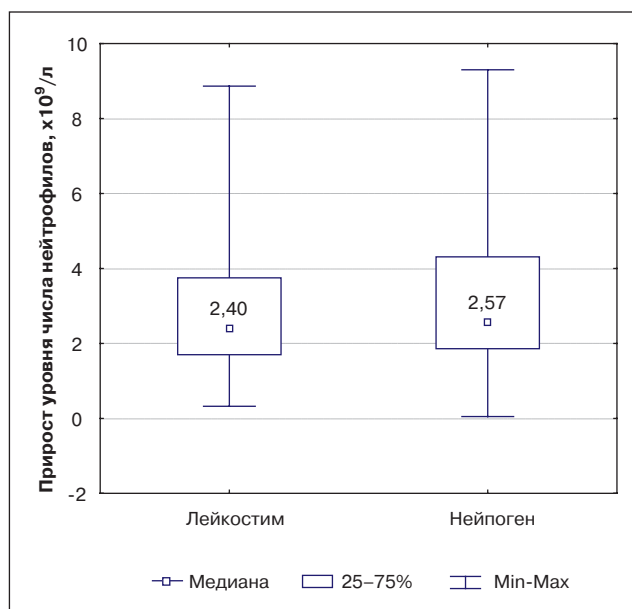
Регистрационный номер ИПС-002011 от 15.09.2006

**Биокад**  
КАТЕГОРИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**Рис. 4.** Перекрестный анализ сроков достижения уровня нейтрофилов  $> 0,5$  и  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютного прироста их числа в группах сравнения



**Рис. 5.** Величина прироста числа нейтрофилов в результате лечения Г-КСФ



### Анализ безопасности

Данные по безопасности введения Г-КСФ анализировали у всех детей, получивших хотя бы 1 инъекцию препарата. За время проведения II этапа исследования зарегистрированы единичные случаи побочных реакций на введение как Нейпогена, так и Лейкостима. У одного ребенка первые 3 курса введения Г-КСФ сопровождались появлением боли в костях и мыш-

цах, симптомы респираторного дистресс-синдрома (одышка, хрипы в легких) отмечались во время введения как Лейкостима, так и Нейпогена. Симптомы респираторного дистресс-синдрома появлялись к концу курса Г-КСФ, были нетяжелыми и купировались при медикаментозном вмешательстве. У другого ребенка однократно возникли костно-мышечные боли при проведении курса лечения Нейпогеном. Все случаи костно-мышечной боли были умеренно выражены, проходили сами, либо купировались нестероидными противовоспалительными средствами. Местные реакции проявлялись болезненностью в месте введения препарата, которая отмечалась у 3 детей (после 18 инъекций Нейпогена и 16 — Лейкостима) и не являлась препятствием для продолжения лечения. Как видно, побочные реакции на оба препарата были немногочисленными, нетяжелыми и купировались при медикаментозной поддержке.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что препарат Лейкостим при применении у детей в дозе 5 мкг/кг в сут характеризуется высокой эффективностью (не уступающей зарубежному аналогу) при лечении и профилактике нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных новообразований, у детей всех возрастов. Лейкостим хорошо переносится и безопасен при применении у детей.

Лучшим методом сравнительного исследования показателей безопасности и эффективности были и остаются рандомизированные двойные слепые клинические исследования. Особое значение имеют исследования безопасности и эффективности лекарственных средств, предназначенных для применения у детей. Возможные отличия структуры рекомбинантного белка и различный состав вспомогательных веществ в готовой лекарственной форме могут предопределять высокий риск возникновения побочных реакций при исследовании воспроизведенного биологического препарата. Поэтому задачей I этапа исследования была оценка переносимости отечественного биоаналога филграстима. Порядок введения Г-КСФ определялся рандомизацией, что позволило избежать эффекта «ожидания», возникающего при введении препаратов строго через день, и получить объективные данные о болезненности на введение обоих препаратов у каждого пациента. Установлено, что оба препарата переносились одинаково хорошо — средняя оценка болезненности была  $< 2$  баллов и лишь у 1 пациента превысила 3 балла. Другие побочные эффекты, присущие подкожным инъекциям (в частности болезненные инфильтраты), отсутствовали.

Хорошая переносимость препарата Лейкостим была основанием для проведения II этапа исследования, с целью изучения его клинической эффективности в сравнении с зарубежным аналогом — препаратом Нейпоген, который долгое время был одним из основных лекарственных средств для лечения и профилактики нейтропении различной этиологии как у взрослых, так и у детей.



В результате исследования получены подтверждения одинаковой эффективности Нейпогена и Лейкостима при лечении тяжелой нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных новообразований у детей. У всех обследованных удалось повысить уровень нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , для чего потребовалось от 3 до 8 инъекций Лейкостима или Нейпогена. Сроки нормализации числа нейтрофилов и величина прироста этого показателя при лечении обоими препаратами Г-КСФ не различались.

Участие нескольких ведущих детских онкогематологических клиник России и Беларуси обеспечило репрезентативность исследуемой выборки. Перекрестный дизайн подразумевал формирование пар для анализа из курсов Г-КСФ, проводимых одному и тому же пациенту, что позволило устранить влияние на сравнитель-

ный анализ индивидуальных различий между пациентами по выраженности ответа на введение препаратов Г-КСФ. По результатам парного анализа эффективности препаратов Г-КСФ ни по одному из 3 критериев различий не выявлено.

Побочные реакции, возникавшие в процессе лечения как Нейпогеном, так и Лейкостимом, были ожидаемыми, нечастыми, носили нетяжелый характер и купировались медикаментозной терапией. Отсутствие значимых побочных эффектов свидетельствует о том, что оба препарата при применении в стандартной терапевтической дозе (5 мкг/кг в сут) безопасны, хорошо переносятся детьми и могут быть использованы в педиатрической практике для лечения нейтропении, ассоциированной с химиотерапией злокачественных заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsui K., Masuda N., Uchida Y. et al. Determinants of myelosuppression in the treatment of non-small cell lung cancer with cisplatin-containing chemotherapy // *Jpn. J. Cancer. Res.* 1996. 87 (7). P. 781–786.
2. Hudson M., Donaldson S. Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma // *Semin Hematol.* 1999. 36 (3). P. 313–323.
3. Balzarotti M., Spina M., Sarina B. et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide // *Ann. Oncol.* 2002. V. 13. P. 1341–1346.
4. Bronchud M.H., Potter M.R., Morgenstern G. et al. In vivo and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients // *Br J Cancer.* 1988. V. 58. P. 64–69.
5. Yamamoto Y., Klein T., Friedman H. et al. Yamaguchi H. Granulocyte colony-stimulating factor potentiates anti-Candida albicans growth inhibitory activity of polymorphonuclear cells // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1993. V. 7 (1). P. 15–22.
6. Финогенова Н.А. Характеристика гранулоцитарного колониестимулирующего фактора: показания к применению // *Современная онкология.* 2007. Т. 9 (4). С. 18–20.
7. Масчан А.А., Самочатова Е.И. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в детской гематологии/онкологии // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии.* 2006. Т. 5 (1). С. 3–9.
8. Попов А.Ю., Жуков Н.В., Миненко С.В. и др. Применение препарата Лейкостим для мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток // *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии.* 2007. Т. 1. С. 12–17.
9. Mitchell P., Morland B., Stevens M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients // *J. Clin. Oncol.* 1997. V. 15 (3). P. 1163–1170.
10. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small lung cancer // *New Engl. J. of Med.* 1991. V. 325. P. 164–170.
11. Welte K., Reiter A., Mempel K. et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte-colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia // *Blood.* 1996. V. 87. P. 3143–3150.
12. Okamura J., Yokoyama M., Tsukimoto I. et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia in children with subcutaneously administered recombinant human granulocyte colony-stimulating factor // *Pediatr Hematol Oncol.* 1992. V. 9 (3). P. 199–207.
13. Sasse E., Sasse A., Brandalise S. et al. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2005. V. 20 (3). CD004139.
14. Alonzo T., Kobrinsky N., Aledo A. et al. Woods WG. Impact of granulocyte colony-stimulating factor use during induction for acute myelogenous leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002. V. 24 (8). P. 627–635.
15. Michon J., Hartmann O., Bouffet E. et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma // *Eur. J. Cancer.* 1998. V. 34 (7). P. 1063–1069.
16. Воробьев А.И., Моисеева Т.Н., Габеева Н.Г. и др. Результаты клинического исследования российского рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим // *Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии.* 2006. Т. 2. С. 2–7.
17. Зубаровская Л.С., Семенова Е.В., Бабенко Е.В. и др. Эффективность мобилизации периферических стволовых клеток крови с помощью препарата Лейкостим у больных злокачественными новообразованиями // *Онкогематология.* 2008. Т. 1–2. С. 70–75.
18. Строяковский Д.Л., Профатило И.В., Стрельникова Г.Б. и др. Результаты проспективного клинического исследования эффективности и безопасности программ дозоинтенсивной химиотерапии злокачественных новообразований // *Онкогематология.* 2008. Т. 3. С. 38–43.
19. Chambers C., Hardial J., Craig K. et al. Faces scales for the measurement of postoperative pain intensity in children following minor surgery // *Clin. J. Pain.* 2005. V. 21 (3). P. 277–285.
20. Keck J., Gerkensmeyer J., Joyce B.A. et al. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain // *J. Pediatr. Nurs.* 1996. V. 11 (6). P. 368–374.
21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2006. 312 с.

Т.И. Гаращенко<sup>1</sup>, М.В. Гаращенко<sup>1</sup>, И.А. Кубылинская<sup>2</sup>, Н.В. Овечкина<sup>3</sup>, Т.Г. Кац<sup>3</sup><sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва<sup>2</sup> Управление здравоохранением ЮЗАО, Москва<sup>3</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

# Профилактическая эффективность фузафунгина у детей с хроническим ТОНЗИЛЛИТОМ

## Контактная информация:

Гаращенко Татьяна Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, главный детский оториноларинголог Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 236-71-29, e-mail: 9040100@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

26

В период эпидемии гриппа 2008/2009 гг. проведен амбулаторный профилактический 14-дневный курс лечения препаратом фузафунгин (Биопарокс) 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет с хроническим тонзиллитом, состоящих на диспансерном учете у оториноларинголога. В группу контроля были включены 50 школьников этого же возраста без хронических заболеваний верхних дыхательных путей. После курса интраназального введения фузафунгина число пациентов — носителей *Streptococcus pyogenes* в основной группе уменьшилось в 1,6 раза, (через 3 мес после окончания курса — в 3,5 раза); у больных отмечена санация небных миндалин от *Candida albicans* (эрадикация микроорганизма отмечалась в 58% случаев, число детей с проявлениями фарингомикоза сократилось в 2,4 раза). Качество жизни пациентов в основной группе значительно улучшилось, число жалоб уменьшилось в 4,5–15 раз. Заболеваемость острой респираторной инфекцией в течение 3 мес после курса лечения в группе получавших фузафунгин была в 7,5 раз ниже, чем в контрольной группе.

**Ключевые слова:** дети школьного возраста, хронический тонзиллит, острая респираторная инфекция, фузафунгин.

Проблема хронического тонзиллита по-прежнему остается актуальной. Это объясняется как широкой распространенностью заболевания среди населения (от 22 до 40 случаев на 1000 осмотренных) [1], особенно в детском возрасте (8,5–15%), так и причинно-

значимой ролью в развитии данного заболевания  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А ( $\beta$ -ГСА). Особенно высока частота хронического тонзиллита в группе часто и длительно болеющих детей — в среднем, до 32% [2, 3].

T.I. Garashchenko<sup>1</sup>, M.V. Garashchenko<sup>1</sup>, I.A. Kubylinskaya<sup>2</sup>, N.V. Ovechkina<sup>3</sup>, T.G. Kats<sup>3</sup><sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow<sup>2</sup> Administration of Public Health, South-West Administrative District, Moscow<sup>3</sup> Morozov Children's City Hospital, Moscow

## Prophylactic effectiveness of fusafungine in children with chronic tonsillitis

In 2008/2009, at the time of influenza epidemic, the study of ambulatory prophylactic treatment of fusafungine (Bioparox) in 50 children 7–15 years old with chronic tonsillitis was performed. All these children underwent regular ENT check-up. The control group included 50 schoolchildren the same age without chronic diseases of upper airways. After the treatment with intranasal fusafungine, the amount of patients with *Streptococcus pyogenes* was decreased 1,6 times low (and after 3 months of treatment it was decreased 3,5 times low). The sanitation of palatine tonsils from *Candida albicans* was detected (eradication of microorganism was achieved in 58% of cases, and the amount of patients with pharyngomycosis was decreased 2,4 times low). Patient's quality of life significantly increased, and ENT-specialists met less complaints (in 4,5–15 times low). The morbidity with respiratory infections in 3 months after the treatment with fusafungine was 7,5 times low than in control group.

**Key words:** schoolchildren, chronic tonsillitis, acute respiratory infection, fusafungine.

Причиной острого тонзиллита у детей чаще всего является вирусная инфекция. Однако роль  $\beta$ -ГСА среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита у детей, в отличие от взрослых, по-прежнему, доминирует. На долю стрептококковой инфекции у детей приходится 20–30% случаев заболевания. При обострении хронического тонзиллита *Streptococcus pyogenes* выделяется у 50% детей. При массовых осмотрах школьников и прицельном исследовании микрофлоры глотки у часто болеющих детей *S. pyogenes* выделяется в 23–35% случаев, при этом III и IV степень обсемененности наблюдается у 35% пациентов-носителей [4]. Такая высокая распространенность носительства  $\beta$ -ГСА среди детей, особенно в группе часто болеющих, не может не вызывать беспокойства. По данным литературы, в России, особенно в Москве, за последние годы заболеваемость, связанная с  $\beta$ -ГСА, увеличилась [5]. Отмечен рост числа заболевших scarlatinой, а показатели заболеваемости ревматической лихорадкой с каждым годом растут на 0,2–0,5% [6]. Постоянная персистенция  $\beta$ -ГСА в ткани небных миндалин в условиях возрастного иммунодефицита у ребенка представляет опасность в связи с развитием сопряженных заболеваний (ревматической патологии, гломерулонефрита и др.) и особенно — поражением нервной системы у детей (PANDAS — Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) [7, 8]. Рост в последние годы заболеваемости острой ревматической лихорадкой, инвазивных стрептококковых инфекций заставляет усилить контроль над распространением этого возбудителя, особенно среди детей.

Проводимые традиционные мероприятия (промывание, смазывание миндалин) в группе детей, состоящих на диспансерном учете у оториноларинголога с диагнозом хронического тонзиллита, нельзя признать удовлетворительными, поскольку они не отвечают современным требованиям. Необходим поиск надежных топических препаратов, способных снижать носительство и степень обсемененности глотки *S. pyogenes* у детей с этим заболеванием.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения фузафунгина у пациентов с хроническим тонзиллитом на основании результатов клинко-лабораторного обследования.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в сезон 2008/2009 г. в период открытой эпидемии гриппа. В исследование было включено 50 детей в возрасте от 7 до 15 лет, состоящих в детской поликлинике № 118 ЮЗАО г. Москвы на диспансерном учете с диагнозом «хронический тонзиллит» (основная группа). В ходе исследования амбулаторно каждый ребенок получил один профилактический 14-дневный курс лечения полипептидным антибиотиком фузафунгином в виде интраназального спрея (Биопарокс, Сервье, Франция).

В контрольную группу (для оценки клинко-эпидемиологической эффективности исследуемого препарата) было включено 50 школьников, сопоставимых с основной группой по возрасту, не имевших хронических заболеваний верхних дыхательных путей и не получавших на момент начала исследования неспецифической профилактики гриппа и острой респираторной инфекции

(ОРИ). Отбор пациентов в контрольную группу был осуществлен путем блочной рандомизации.

В процессе работы изучали микробный спектр глотки и его динамику у пациентов основной группы, а также непосредственное действие фузафунгина на эрадикацию *S. pyogenes*. Заболеваемость гриппом и ОРИ оценивали во время приема препарата (14 дней) и в течение 3 мес после завершения терапии, анализируя при этом динамику клинической картины и жалоб пациентов. Каждый случай заболевания ОРИ у детей учитывали в их амбулаторной карте.

Микробиологические исследования проводили в бактериологической лаборатории Морозовской детской городской клинической больницы (Москва). Исследования осуществляли в несколько этапов, включавших:

- взятие проб клинического материала и транспортировка его в лабораторию;
- проведение первичного посева на питательные среды для выделения возбудителя и получения чистой культуры;
- дифференциация и идентификация выделенных культур.

Взятие материала из зева производили натошак, стерильным ватным тампоном с миндалин, дужек мягкого нёба, язычка, задней стенки глотки. В работе использовали единые стерильные пробирки с ватными тампонами (Sorap Innovation, Италия). Патологический материал для микробиологического исследования доставляли в лабораторию в специальных контейнерах с поддержанием температуры в среде 37°C в течение 1–2 ч. Бактериологическое исследование начинали немедленно после поступления образца в лабораторию. Нативный материал засеивали на плотные питательные среды общего назначения (колумбийский агар с 5% содержанием бараньей крови, а также шоколадный агар с добавками) прямым методом с помощью тампона и микробиологической петли. Для определения качественного и количественного состава микрофлоры и обсемененности использовали штриховой метод. Непременным условием являлось получение изолированных колоний, используемых для выделения чистых культур, их дифференциации и дальнейшей идентификации. Посевы инкубировали в Yen box при температуре 37°C в течение 18–24 ч в атмосфере CO<sub>2</sub>. Типы  $\beta$ -гемолитических стрептококков идентифицировали с помощью Slidex streptokit группы A, B, C, D, F, G. Были использованы материалы (питательные среды и тест-системы) Bio-Merieux (Франция). Полученные результаты оценивали по степени обсемененности, применяя следующую градацию:

- I степень — очень скудный рост колоний (до 10 колоний);
- II степень — скудный рост колоний (15–20 колоний);
- III степень — умеренный рост колоний (не менее 50 колоний);
- IV степень — обильный рост колоний (более 100 колоний).

## Дозировки, режим и условия назначения препарата

Биопарокс — аэрозоль дозированный для местного применения, содержащий 1% раствор фузафунгина назначали пациентам с хроническим тонзиллитом одним профилактическим 14-дневным курсом (с 26.01.2009 г. по 09.02.2009 г. — во время открытой эпидемии гриппа) в виде орошения зева по 4 дозы 3 раза в день после прие-

ма пищи и по 2 дозы в каждый носовой ход 3 раза в день. Одна доза препарата содержала 0,125 мг действующего вещества. Всем пациентам (50 детей) был произведен забор микробиологического материала из зева до начала лечения, сразу после 14-дневного профилактического курса терапии и через 3 мес.

Для проведения непрерывной терапии и достижения 100% комплаентности пациентов, в выходные и праздничные дни препарат выдавали родителям на руки с соответствующими рекомендациями. Всем пациентам были выданы памятки с режимом дозирования препарата; родителями было подписано информированное согласие на участие их детей в клиническом исследовании.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка. Гипотезу о равенстве средних проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При включении в исследование пациентов основной группы осматривал ЛОР-врач. В результате сбора амнестических данных (анализ амбулаторных карт) и клинического обследования были выявлены следующие основные проявления хронического тонзиллита: гиперемия миндалин — у 92%, их увеличение II–III ст. — у 74%, инфильтрация небных дужек — у 68% пациентов (табл. 1). Увеличение регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 72% больных, при этом каждый третий ребенок основной группы жаловался на боль в области переднешейных лимфатических узлов. Субфебрильная температура сохранялась только у пациентов — носителей *S. pyogenes*.

Через 3 мес после завершения 14-дневного курса интраназального введения фузафунгина положительной динамики клинических проявлений удалось добиться у большинства пациентов с хроническим тонзиллитом; число

детей с гиперемией миндалин сократилось в 2,3 раза, с гипертрофией небных миндалин II–III ст. — в 1,3 раза; с инфильтрацией небных дужек — в 2 раза, с увеличением регионарных лимфатических узлов — в 1,4 раза (см. табл. 1). Болевой синдром в области переднешейных лимфатических узлов удалось купировать у 75% детей этой группы. Ранее зафиксированное гнойное содержимое в лакунах миндалин (у 28% больных) после курса терапии сохранилось лишь в 6% случаев. Число пациентов, которые жаловались на периодическую или постоянную боль в горле, сократилось в 4,5 раза (с 54 до 12%), на першение, покашливание и дискомфорт в глотке — в 5 раз. Доля пациентов с хроническим тонзиллитом и проявлениями фарингомикоза уменьшилось с 22 до 4%.

Одна из основных задач клинического исследования состояла в изучении динамики микробного спектра слизистой оболочки глотки у детей с хроническим тонзиллитом, получивших фузафунгин. Проведенный анализ показал, из всех пациентов с хроническим тонзиллитом исходно 32% были носителями *S. aureus* (табл. 2). У этих детей наблюдалось преобладание IV степени обсемененности глотки микроорганизмом. Сразу после курса терапии препаратом фузафунгин доля носителей *S. aureus* уменьшилось до 22%, а через 3 мес лечения — до 14%.

Как известно, *S. aureus* часто присутствует в мазках уносителей *S. pyogenes*, продуцируя при этом  $\beta$ -лактамазу [9, 10]. В этой связи несомненный интерес представляет топическое действие исследуемого препарата и эрадикация *S. pyogenes* у пациентов с хроническим тонзиллитом без применения системных антибактериальных средств. До начала терапии фузафунгином  $\beta$ -ГСА высевался у каждого пятого ребенка основной группы (см. табл. 2), причем у 2 из них — в ассоциации с *S. aureus*. Интересно, что именно у этих детей в последующем не удалось добиться полной эрадикации  $\beta$ -ГСА: у одного ребенка произошло снижение обсемененности микроорганизмом с IV до I степени, а у второго стабильно сохранялась III степень обсемененности. Полной эрадикации  $\beta$ -ГСА сразу

**Таблица 1.** Частота клинических проявлений хронического тонзиллита у пациентов, получавших фузафунгин

Клинические проявления	До лечения, абс. (%)	Через 3 мес после лечения, абс. (%)
Увеличение небных миндалин II–III степени	37 (74)	28 (56)
Инфильтрация небных дужек	34 (68)	17 (34)
Гиперемия миндалин	46 (92)	21 (42)
Гнойное содержимое в лакунах миндалин	14 (28)	3 (6)
Проявления фарингомикоза	11 (22)	2 (4)
Боль в горле	27 (54)	6 (12)
Увеличение регионарных лимфатических узлов	36 (72)	25 (50)
Боль в области переднешейных лимфатических узлов	12 (24)	3 (6)
Першение в горле, покашливание	15 (30)	1 (2)
Субфебрильная температура*	11 (22)	2 (4)

Примечание.

\* Отмечена только у пациентов с  $\beta$ -ГСА.





НОВЫЙ

# Биопарокс®

✓ **НОВЫЙ УДОБНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

↑↑↑ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
↓↓↓ **ЗАТРАТЫ**

✓ **УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ ДЛЯ НОСА И ГОРЛА**

**+ ДЕТСКАЯ НАСАДКА ДЛЯ НОСА!!!**

✓ **НОВАЯ УПАКОВКА**

**с 2,5 до 14 лет**

**По 2 ингалации** через рот  
и/или

**по 1 ингалации**  
в каждый носовой ход  
4 раза в день

**Взрослые**

**По 4 ингалации** через рот  
и/или

**по 2 ингалации**  
в каждый носовой ход  
4 раза в день

Рег.уд. П № 015629/01 от 16.07.2009

# Эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное противовоспалительное средство**



- ✓ **Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии**
- ✓ **Уменьшение отека и гиперсекреции**
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса**
- ✓ **Высокая эффективность при сухом и влажном кашле**
- ✓ **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 № 012457/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)  
Рег.уд. П № 012457/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)



Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

**Таблица 2.** Микрофлора глотки у детей с хроническим тонзиллитом до и после лечения препаратом фузафунгин

Микрофлора	До лечения, абс. (%)	Через 14 дней лечения, абс. (%)	Через 3 мес после лечения, абс. (%)
<i>S. pyogenes</i>	11 (22)	7 (14)	2 (4)
<i>S. aureus</i>	16 (32)	11 (22)	7 (14)
<i>S. viridans</i>	8 (16)	14 (28)	17 (34)
<i>S. epidermidis</i>	5 (10)	10 (20)	17 (34)
<i>Candida albicans</i>	19 (38)	15 (30)	8 (16)
• из них с признаками фарингомикоза	11 (58)	7 (47)	2 (25)
<i>Candida non albicans</i>	5 (10)	3 (6)	1 (2)

после курса терапии препаратом (через 14 дней) удалось добиться у 4 из 11 пациентов. Кроме того, у 2 (18%) было выявлено снижение обсемененности этим патогеном с III до I и с IV до II степени. Еще у 4 из 11 детей не удалось добиться существенного изменения в микробной картине слизистой оболочки глотки (у этих пациентов при сборе анамнеза были выявлены семейные случаи носительства *S. pyogenes*). Через 3 мес после окончания лечения *S. pyogenes* из глотки выделялся у 2 (4%) из 50 детей (см. рис.).

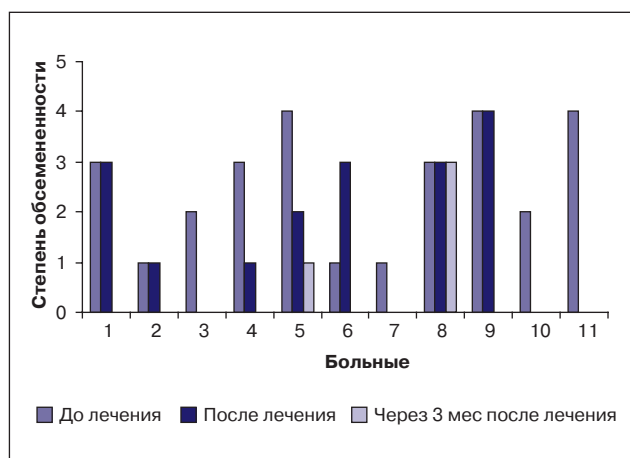
Таким образом, анализируя полученные данные, следует отметить, что число пациентов с хроническим тонзиллитом — носителей *S. pyogenes*, сразу после 14-дневного курса профилактической терапии препаратом фузафунгин снизилось в 1,6 раза, а через 3 мес после окончания курса — еще в 3,5 раза. За весь период наблюдения, учитывая первоначальную (до начала лечения) бактериологическую картину, число носителей *S. pyogenes* удалось уменьшить в 5,5 раза (см. табл. 2).

Поскольку пациенты с хроническим тонзиллитом часто рассматриваются как иммунокомпрометированные и в большинстве своем включаются педиатрами в группу часто болеющих детей, в рамках настоящего исследова-

ния важно было определить частоту грибкового носительства. Причинами фарингомикозов у детей с хроническим тонзиллитом являются многократные антибактериальные нагрузки при лечении обострений основного заболевания в течение года, а также нарушение в системе мукозального иммунитета глотки. Персистенция грибов рода *Candida* до начала терапии наблюдалась у 38% пациентов, из них у 58% имелись клинические проявления фарингомикоза. Сразу после курса лечения эти показатели имели тенденцию к снижению. Так, бактериологически *Candida albicans* были типированы у 30% детей; проявления фарингомикоза отмечены в 47% случаев. Через 3 мес после курса топического профилактического лечения фузафунгином санация небных миндалин от *Candida albicans* была отмечена у 58% пациентов, а число детей с проявлениями фарингомикоза сократилось в 2,4 раза. Выявлено также, что у всех пациентов — носителей *S. pyogenes* при микробиологическом исследовании обнаруживались культуры грибов рода *Candida albicans*.

Зеленящий стрептококк (*Streptococcus viridans*) в начале исследования был выделен у 16% детей, а эпидермальный стафилококк (*S. epidermidis*) — у 10% больных. К концу периода наблюдения (через 3 мес) высокий уровень наличия условно-патогенных штаммов микроорганизмов сохранялся, указанные микроорганизмы были обнаружены у 34% детей, что свидетельствует о нормализации микробиоценоза глотки (см. табл. 2).

Проведена сравнительная оценка профилактической эффективности интраназального применения препарата фузафунгин (основная группа) по отношению к группе контроля, в которой дети не получали профилактических мероприятий, направленных на борьбу с ОРВИ во время эпидемии гриппа. Следует отметить, что за 14 дней, в течение которых пациенты основной группы орошали полость носа исследуемым препаратом, не заболел ни один ребенок, тогда как в контрольной группе заболеваемость ОРВИ составила 48%. В течение 3 мес исследования случаи ОРВИ в основной группе отмечались также гораздо реже (табл. 3). В период эпидемии гриппа из получавших терапию заболели вирусной инфекцией только 8% школьников, тогда как в группе детей, которые не были защищены какими-либо профилактическими методами, заболеваемость составила 62%, то есть отмечалось снижение заболеваемости ОРВИ в 7,8 раза.

**Рис.** Изменение степени обсемененности слизистой оболочки зева *S. pyogenes* в результате интраназального применения препарата фузафунгин

**Таблица 3.** Заболеваемость ОРИ в эпидемический и межэпидемический периоды (февраль–апрель 2008/2009 гг.)

Группа	Число детей, абс.	Общее число заболевших, абс. (%)	Больные с легкими и тяжелыми формами ОРИ, абс.	Пропущенные дни обучения (на 1 больного)
Контрольная группа	50	31 (62)	12/19	5,7 ± 0,9
Основная группа	50	4 (8)	4/0	3,9 ± 0,8*

Примечание.

\*  $p < 0,02$  — по сравнению с показателем в контрольной группе.

В основной группе течение ОРИ было легким в 100% случаев, в то время как у 61% заболевших пациентов контрольной группы оно было классифицировано как тяжелое. Об этом свидетельствуют и данные о числе пропущенных по болезни дней на одного больного в основной и контрольных группах (см. табл. 3).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе клинического исследования (комплаентность пациентов составила 96%) по изучению эффективности топического антибактериального препарата фузафунгин выявлено положительное действие терапии на эрадикацию  $\beta$ -ГСА. Сразу после 14-дневного курса профилактической терапии препаратом число носителей  $\beta$ -ГСА снижалось в 1,6 раза, а через 3 мес — еще в 3,5 раза. Более того, интраназальное профилактическое применение фузафунгина сопровождалось санацией небных миндалин от *Candida albicans*. В результате курсового лечения фузафунгином происходило уменьшение числа пациентов, выделяющих золотистый стафилококк — в 1,5 раза (сразу после лечения) и в 2,3 раза через 3 мес

после окончания лечения. Положительные изменения в микробиоценозе глотки происходили на фоне увеличение количества *S. viridans* и *S. epidermidis*, что свидетельствует о замещении патогенных штаммов бактерий условно-патогенными микроорганизмами и указывает на восстановление микрофлоры глотки у детей с хроническим тонзиллитом. В течение 14 дней среди детей, получавших фузафунгин, не было отмечено ни одного случая ОРИ. В эпидемический и межэпидемический периоды (в течение 3 мес после курса лечения) заболеваемость ОРИ в этой группе детей была более чем в 7 раз ниже, чем у детей контрольной группы. Во всех случаях у детей основной группы течение ОРИ было легким. Число пропущенных дней по болезни на одного больного с ОРИ у пациентов с хроническим тонзиллитом было в 1,5 раза меньше, чем у детей, которые не получали профилактических средств. Таким образом, Биопарокс может быть надежным препаратом для плановой сезонной профилактики обострений хронического тонзиллита и предупреждения развития ОРИ у детей в эпидемический и межэпидемический периоды.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И. и др. Бактериальные иммунокорректоры в практике и лечении патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих / Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 2001. С. 348–354.
2. Брико Н.И. Клинико-эпидемиологические проявления и перспективы контроля стрептококковой (группы А) инфекции // Медицинская кафедра. 2006. № 2. С. 4–13.
3. Брико Н.И., Филатов Н.Н., Журавлев М.В. и др. Эпидемиологические закономерности скарлатины в последние годы // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. 2003. № 4. С. 67–72.
4. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. и др. Профилактическое применение Имудона у часто и длительно болеющих школьников // Вопросы современной педиатрии. 2002. 1 (5). С. 27–30.
5. Жуховицкий В.Г. Бактериологическое обоснование рациональной антибактериальной терапии в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. 2004. № 1. С. 5–14.
6. Маркова Т.П., Лусс Л.В., Хорошилова Н.В. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2005. 176 с.
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002.
8. Фанта И.В. Эпидемиология ЛОР-заболеваемости в Санкт-Петербурге // Новости оториноларингологии и логопатологии. 2000. № 1. С. 76–78.
9. Dale R.C. Streptococcus pyogenes and the brain: living with the enemy // Rev. Neural. 2003. 37 (1). P. 92–99.
10. Heubi C., Shott S. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections — an uncommon, but important indication for tonsillectomy // Int.J. Pediatric. Otorhinolaryngol. 2003. 67 (8). P. 837–840.

С.О. Ключников<sup>1</sup>, А.П. Продеус<sup>2</sup>, И.А. Снимщикова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ВКНЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Москва

<sup>3</sup> Медицинский институт Орловского государственного университета

## Клинико-иммунологические обоснования целесообразности применения β-каротина у детей дошкольного возраста

### Контактная информация:

Ключников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 3 РГМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 125008, Москва, Б. Академическая, д. 28, тел.: (495) 153-37-53

Статья поступила: 23.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

32

В статье приведены результаты наблюдения за детьми дошкольного возраста, у которых в комплексе оздоровительных мероприятий использовался препарат β-каротина Веторон. Специальное иммунологическое обследование показало, что препарат не оказывает специфического стимулирующего влияния на иммунную систему детей в возрасте от 3 до 6 лет. Однако целесообразность его применения в качестве неспецифического средства для профилактики респираторных заболеваний подтверждается повышением продукции интерферона γ, вероятно, вследствие неспецифической активации или модуляции NK клеток.

**Ключевые слова:** дети, β-каротин, интерферон.

В исследованиях, выполненных в 2007–2009 гг., было показано, что в Москве дети дошкольного возраста в амбулаторных условиях подвергаются чрезмерной и часто нерациональной лекарственной нагрузке [1]. Наиболее популярными (скорее, даже лидерами) в перечне назначаемых участковыми

педиатрами лекарственных средств являются антибактериальные, антигистаминные и иммуномодулирующие препараты [1]. Наряду с целым рядом организационно-юридических и методических аспектов особую актуальность приобретает безопасность применяемых препаратов. Поэтому необходимы научные доказа-

S.O. Klyuchnikov<sup>1</sup>, A.P. Prodeus<sup>2</sup>, I.A. Snimshchikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Russian Clinical Scientific Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Moscow

<sup>3</sup> Medical Institute, Orel State University

## Clinical and immunological substantiation of β-carotene use in pre-school children

The article presents the results of an observation of pre-school children, treated with β-carotene (Vetoron) in complex of sanitary measures. Special immunological examination showed that the medication has not specific stimulating influence on immune system in children 3–6 years old. The advisability of its administration as a non-specific medication for the prophylaxis of respiratory diseases is confirmed by the increase of γ-interferon production, probably due to non-specific activation or modulation of NK-cells.

**Key words:** children, β-carotene, interferon.



тельства целесообразности применения средств, оказывающих комплексное влияние на организм ребенка, в связи с чем уменьшается риск избыточной лекарственной нагрузки.

Определенный интерес могут представлять вещества природного происхождения, например  $\beta$ -каротин. За последние два десятилетия накоплены убедительные данные о том, что, проявляя иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, комплексные препараты, содержащие  $\beta$ -каротин, витамин С и водорастворимый витамин Е (Веторон и Веторон-Е), оказывают также противовоспалительное и адаптогенное действие, способствуют нормализации липидного обмена и более быстрой регенерации поврежденных слизистых оболочек. Показано, что применение в течение одного месяца у часто болеющих детей в дозе 0,5 мг 2% раствора  $\beta$ -каротина способствовало двукратному снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов и достоверному повышению антиоксидантной активности плазмы крови [2]. Указанные биохимические изменения сопровождались существенным улучшением клинических характеристик у детей (самочувствие, функциональное состояние, сон, аппетит) при сокращении длительности и кратности заболеваний. Сходные клинические наблюдения были получены и сотрудниками НИИ гриппа РАМН, которые показали, что среди детей, принимавших препараты  $\beta$ -каротина, не только снижается заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), но и сокращается продолжительность заболевания, уменьшается выраженность клинической симптоматики, значительно реже развиваются осложнения [3].

Д. Б. Утешев пришел к заключению, что  $\beta$ -каротин проявляет себя как «истинный» иммуностимулятор, повышающий иммунный потенциал организма, независимо от вида антигенов при первичном и вторичном экспериментальном иммунодефиците [4]. Автором установлено дозозависимое антианафилактическое действие при местном применении, противоаллергическое и противовоспалительное — при ингаляционном введении. Механизмы фармакологического эффекта могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью *in vitro* в отношении лимфоцитов и торможением функциональной активности тромбоцитов.

Сочетанное применение  $\beta$ -каротина и аскорбиновой кислоты позволяет в 2 раза снизить потребность в антигистаминных препаратах у детей, страдающих атопическим дерматитом. При этом предупреждается повышение аллергенспецифического и общего иммуноглобулина Е, снижается аллергенспецифическая назальная и кожная реактивность, наблюдается оптимизация процессов перекисного окисления липидов [5]. Более того, наряду с достижением баланса в клеточном звене иммунитета на фоне приема препарата  $\beta$ -каротина у детей раннего возраста, даже при тяжелых формах атопического дерматита, отмечена тенденция к сокращению средней продолжительности рецидивов, а при повторных курсах лечения — достоверное снижение индекса SCORAD [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение дополнительных преимуществ применения витаминного комплекса, содержащего  $\beta$ -каротин, витамин С и водорастворимый витамин Е, у детей дошкольного возраста.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 45 детей (26 девочек и 19 мальчиков) в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст  $4,6 \pm 2,0$  года). Дети были объединены в 2 группы: 1-я (основная) — 25 детей, получавших Веторон (АКВИОН, Россия); 2-я (группа сравнения) — 20 детей, у которых какие-либо иммунотропные препараты не применялись.

Проводили тщательное динамическое клиническое наблюдение, при котором учитывали общее состояние, жалобы, аппетит, характер сна, признаки астенизации и др. Всем детям исходно и через 21 день было проведено специальное иммунологическое исследование. Витаминный препарат применяли в возрастной дозе по 0,1 мл (3–4 капли) однократно в течение 21 дня. Из исследования были исключены 6 детей 1-й группы (2 ребенка перенесли ОРВИ, 4 детей забрали родители до завершения программы в связи с отъездом из города в отпускной период) и 4 ребенка из 2-й группы (1 ребенок перенес ОРВИ; 3 детей забрали родители). После первичного анализа уровня иммуноглобулинов из исследования также были исключены в каждой группе по 1 ребенку, имеющему значительные отклонения лабораторных показателей от нормальных значений (состояния, по предварительным данным, отнесенные к иммунодефицитным).

Специальное исследование позволило провести комплексный анализ состояния иммунной системы детей. В частности, определяли концентрации иммуноглобулинов А, М и G (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини), а также уровни интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ 4, ИЛ 6, фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и интерферона (ИФН)  $\gamma$  в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Исследование фенотипа клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлуорометрии, при этом определяли число CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16+ лимфоцитов.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы BioStat (AnalystSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка. Проверка гипотез о равенстве средних двух независимых групп проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента, при сравнении значений количественных признаков до и после назначения витаминного препарата — *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Частоты дискретных признаков в независимых группах сравнивались с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинико-anamnestических характеристик показал, что преобладающее большинство детей относятся ко 2-й диспансерной группе здоровья. Выявлено всего 4 (из 45) практически здоровых ребенка — 1-я диспансерная группа здоровья. Структура хронических заболеваний детей представлена в табл. 1. У большинства детей имелось сочетание различных патологических состояний. Обращает на себя внимание, что лишь немногие дети состояли на диспансерном учете у специалистов и получали профилактическое и другое лечение.

**Таблица 1.** Структура хронических заболеваний у обследованных детей (в %)

Патологические состояния и заболевания	1 группа	2 группа
Увеличение аденоидных вегетаций I–II степени	36	30
Гипертрофия миндалин I–II степени	28	25
Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы	44	25
Патология ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастрит, реактивные изменения поджелудочной железы)	24	10
Патология мочевыводящей системы (хронический цистит, дисметаболическая нефропатия)	8	10
Патология костно-мышечной системы (нарушение осанки, плоско-вальгусные стопы)	32	30
Часто болеющие дети	40	35
Энурез	12	20
Атопический дерматит	16	15
Бронхиальная астма	4	–
Лекарственная аллергия (к антибиотикам, витаминам группы В и др.)	12	10

По итогам клинического наблюдения у большинства детей в обеих группах отмечена положительная динамика клинических признаков: улучшались сон, аппетит; зафиксирована минимизация астенических признаков. Статистически значимых различий по частоте указанных признаков между группами отмечено не было, так как всем детям в летний период проводили оздоровительные мероприятия, в той или иной мере положительно влияющие на организм. При этом необходимо учитывать субъективный характер перечисленных выше признаков, особенно у детей в возрасте 3–6 лет.

У детей основной группы и группы сравнения отсутствовали статистически значимые различия в динамике уровня иммуноглобулинов, что объясняется, главным образом, относительно большим диапазоном колебаний индивидуальных значений. Можно говорить лишь о некоторой тенденции увеличения уровня IgA (с 0,94 до 1,04 г/л), что вполне согласуется с литературными данными о влиянии иммуномодулирующих средств на абсолютные показатели уровня иммуноглобулинов [7, 8]. Тем не менее определение их содержания позволяет исключить детей с первичными иммунодефицитными состояниями и выраженными вторичными нарушениями иммунной системы.

Классическая программа объективной оценки состояния иммунитета включает обязательное цитофлюорометрическое определение CD-антигенов лимфоцитов периферической крови и является «золотым стандартом» обследования больных с первичными иммунодефицитными состояниями, в том числе: Т клеток (CD3+), Т хелперов (CD4+), Т киллеров (CD8+), NK клеток (CD16+/CD56+), В лимфоцитов (CD 19+, CD20+, CD72+).

Результаты выполненного в начале исследования фенотипирования клеток свидетельствовали об отсутствии среди детей пациентов с серьезными нарушениями иммунной системы (первичными или вторичными иммунодефицитными состояниями), за исключением двух указанных выше случаев. При этом необходимо признать,

что применение препарата β-каротина не привело в последующем к каким-либо принципиальным сдвигам в уровне лимфоцитов периферической крови. Обсуждая данный аспект, важно принимать во внимание, что реакции иммунной защиты многократно «эшелонированы» и дублированы. Поэтому при ослаблении отдельного звена данный процесс зачастую не проявляется какими-либо клиническими признаками и, вероятно, не имеет непосредственного значения для организма в целом, так как компенсируется другими звеньями [9].

До сих пор в иммунологии не появилось надежных способов прогнозирования направления и темпов развития иммунного ответа и его эффективности на уровне целостного организма [9, 10]. Мы вынуждены согласиться с мнением ведущих экспертов об отсутствии четкого параллелизма между сдвигами в отдельно анализируемых звеньях иммунитета (*in vitro*) и целостным иммунным ответом организма (*in vivo*), что неоднократно доказывалось в работах последних лет. В частности, сходные с нашими данными получены результаты при исследовании влияния растительного биогенного стимулятора эхинацеи на показатели клеточного иммунитета у детей [11].

Результаты проведенных нами специальных иммунологических исследований по определению уровня цитокинов в сыворотке крови представлены в табл. 2.

Несмотря на выявленные отклонения в уровне цитокинов у отдельных детей, статистически значимых изменений большинства изученных показателей в группах исследования выявлено не было. Отсутствие выраженного влияния β-каротина на цитокиновый обмен неоднократно продемонстрирован как в отечественных, так и в зарубежных публикациях [2, 12, 13]. Кроме того, ранее было установлено, что возникающие при каких-либо условиях «минорные» нарушения могут хорошо компенсироваться другими звеньями иммунитета. Поэтому повышенная восприимчивость к инфекциям развивается

**Таблица 2.** Содержание цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей

Показатель	Исходно, пг/мл		Через 21 день, пг/мл	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ИЛ 1β	53 ± 6	56 ± 7	36 ± 8	45 ± 8
ИЛ 4	30 ± 4	28 ± 4	26 ± 4	27 ± 3
ИЛ 6	7 ± 2	8 ± 3	6 ± 2	7 ± 4
ФНО α	45 ± 6	48 ± 6	41 ± 5	46 ± 6
ИФН γ	24 ± 4	25 ± 6	32 ± 5*	27 ± 5

Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с исходным значением.

лишь при действии дополнительных неблагоприятных факторов, например социально-гигиенических. По мнению ведущих специалистов-иммунологов, большинство выявляемых «минорных» нарушений весьма нестойкие [14, 15]. И вряд ли стоит их относить именно к нарушениям системы.

При этом нужно признать, что наблюдаемое на фоне терапии препаратом β-каротина одновременное увеличение содержания ИФН γ, а также некоторая тенденция

к снижению уровня ИЛ 4 и ФНО α может рассматриваться при некоторых допущениях как переключение иммунного ответа Th2-типа на Th1-тип. Возможности реализации таких функциональных трансформаций чаще выявляются у детей при заболеваниях, сопровождающихся значительным напряжением иммунной системы и доминированием аллергических механизмов (бронхиальная астма, дермо-респираторный синдром и др.). В наших наблюдениях такие проявления (отяго-

# ВЕТОРОН®

для детей

## Укрепляет иммунитет

**Препарат выбора для профилактики острых респираторных инфекций у детей с отягощенным аллергоанамнезом**

- Повышает неспецифическую сопротивляемость организма, способствует укреплению иммунитета.
- Снижает риск простудных заболеваний, гриппа и осложнений после них.
- Эффективен в программах реабилитации часто болеющих детей.
- Безопасен при длительном приеме, в том числе у детей с отягощенным аллергоанамнезом.



щенный аллергологический анамнез, atopические состояния, лекарственная аллергия) встречались примерно у каждого 3-го ребенка (28%).

Исходная концентрация ИЛ 1 $\beta$  у детей варьировала в диапазоне от 1,15 до 5,36 пг/мл и не различалась в группах сравнения ( $p > 0,05$ ). Однако анализ в подгруппах показал, что у детей, подверженных частым простудным заболеваниям, количество ИЛ 1 $\beta$  было несколько выше, чем у их редко болеющих сверстников. После терапии зарегистрировано снижение этого показателя, но только в группе, получавшей препарат  $\beta$ -каротина, — с  $53 \pm 6$  пг/мл (исходно) до  $36 \pm 8$  пг/мл (после лечения;  $p < 0,05$ ).

С учетом существенной роли системы ИФН в противовирусной защите организма вполне обоснованными выглядят предположения, что одним из факторов, определяющих высокую частоту ОРВИ у часто болеющих детей, является нарушение у них процесса продукции ИФН. Об этом могут свидетельствовать данные о динамике концентрации ИФН  $\gamma$ . Так, например, если в основной группе отмечено повышение уровня этого цитокина, то в группе сравнения изменения показателя оставались в пределах статистической ошибки (табл. 2). Индивидуальный анализ результатов свидетельствует о том, что повышение и (или) нормализация исследуе-

мых иммунологических показателей наблюдается, как правило, у детей с исходно более низким уровнем, что позволяет предполагать наличие иммуномодулирующего эффекта у изучаемого препарата. Подтверждение именно иммуномодулирующего эффекта  $\beta$ -каротина было показано как в отечественных, так и в зарубежных публикациях [3, 13, 16].

Таким образом, по результатам комплексной клинико-иммунологической оценки эффективности препарата Веторон можно отметить, что при его применении в качестве неспецифического средства для профилактики респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста нет необходимости проведения дополнительных исследований состояния иммунной системы. Витаминный комплекс не оказывает специфического стимулирующего влияния на иммунную систему детей в возрасте от 3 до 6 лет. Эффект витаминного препарата, предположительно, реализуется путем неспецифической активации, возможно модуляции, НК клеток, обуславливая, в конечном итоге, повышение продукции ИФН  $\gamma$ . Препарат не вызывает побочных эффектов и может применяться даже у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, atopическими заболеваниями и лекарственной аллергией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ключников С.О., Барсукова М.В., Суюндукова А.С. и др. «Лекарственная нагрузка» у детей в амбулаторных условиях // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2008. С. 182–183.
2. Плаксин В.А. Влияние синтетического  $\beta$ -каротина на клинико-иммунологические параметры часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 1998. 23 с.
3. Погабало А.В. Иммунотропная активность природного карнитин-токоферолового комплекса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 25 с.
4. Утешев Д.Б. Изучение влияния бета-каротина на некоторые звенья иммунного воспаления в эксперименте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Купавна, 1999. 46 с.
5. Данилычева И.В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика специфической иммунотерапии поллинозов водно-солевыми аллергенами из пыльцы тимopheевки в сочетании с бета-каротином и аскорбиновой кислотой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
6. Веркович Н.В. Иммунал и Веторон в комплексной терапии детей первых трех лет жизни, больных atopическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
7. Романюк Ф.П., Калинина Н.М., Жерносеков И.И. Эффективность иммуномодулятора Деринат у детей, подверженных частым респираторным инфекциям // Современная педиатрия. 2009. Т. 1, № 23. С. 49–52.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Нагиева Ф.Г. и др. Клинико-иммунологическая эффективность иммуномодулятора ИРС19 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1, № 2. С. 15–19.
9. Козлов И.Г. Ренессанс иммуностимулирующей терапии // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008. № 2. С. 4–13.
10. Иммунокоррекция в педиатрии. Открытые дискуссии по актуальным проблемам в педиатрии. Дискуссия № 3 (26.10.2006) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 6. С. 95–106.
11. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в общей врачебной практике // Consilium Medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8, № 10. С. 16–19.
12. Janeway C., Bottomly K., Babich J. et al. Quantitative variation in Ia antigen expression plays a central role in immune regulation // Immunology Today. 1984. № 5. P. 99–104.
13. Santos M., Gaziano J.M., Leka L.S. et al. Beta-carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: an investigation of the role of cytokines // Am. J. Clin. Nutr. 1998. V. 68, № 1. P. 164–170.
14. Ковальчук Л.В. Иммуноterapia в педиатрической практике. Лекции по педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной, О.В. Зайцевой. М.: РГМУ, 2005. Т. 5. С. 292–312.
15. Ярцев М.И., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии // Consilium Medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8, № 1. С. 9–15.
16. Vujanovic N.L., Nagashima S. Nonsecretory apoptotic killing by human NK cells // J. Immunol. 1996. V. 157. P. 1117–1126.



А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Н.А. Стёпина, А.Б. Мясищева

Астраханская государственная медицинская академия

# Оценка эффективности применения гипоаллергенной смеси, обогащенной пребиотиками, для профилактики атопического дерматита

## Контактная информация:

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины Астраханской государственной медицинской академии

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Кирова, д. 47, тел.: 8 (512) 48-16-39, e-mail: anver\_d@mail.ru

Статья поступила: 09.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В исследовании изучалась профилактическая эффективность гипоаллергенной смеси «Нутрилон Гипоаллергенный 1», обогащенной пребиотиками «IMMUNOFORTIS», у детей из группы риска по развитию атопического дерматита. Антропометрические показатели детей по окончании 8 нед наблюдения соответствовали средневозрастным значениям, физическое развитие оценено как гармоничное. Отмечена хорошая переносимость смеси. Ее применение сопровождалось повышением количества бифидо- и лактобактерий в составе микрофлоры кишечника и снижением частоты острых респираторных инфекций в грудном возрасте.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, пищевая аллергия, атопический дерматит, искусственное вскармливание, пребиотики, гипоаллергенная смесь.

Аллергические болезни занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей раннего возраста. Их распространенность в России, как и во всем мире, постоянно увеличивается [1]. Особого внимания заслуживает тот факт, что 70% случаев аллергических заболеваний, регистрируемых среди детей первого года жизни, приходится на атопический дерматит [2].

Наблюдения свидетельствуют, что возможность развития аллергических заболеваний определяется воздействием генетических и средовых факторов [3, 4]. Известно, что развитие атопического дерматита (АтД) у детей в 81% случаев происходит при наличии аллергического заболевания у обоих родителей, и в 56–59% — если болен только один из родителей [5]. Влияние на риск развития

37

A.A. Dzhumagaziyev, D.A. Bezrukova, N.A. Styopina, A.B. Myasishcheva

Astrakhan State Medical Academy

## Evaluation of effectiveness of hypoallergenic compound, enriched with prebiotics, for the prophylactics of atopic dermatitis

The article presents a study of prophylactic effectiveness of hypoallergenic compound «Nutrilon Hypoallergenic 1», fortified with prebiotics «IMMUNOFORTIS», in children from group of risk of development of atopic dermatitis. Anthropometric rates of children after 8 weeks of observation corresponded with average age rates; their physical development was estimated as harmonious. The compound was well-tolerated. Its use resulted in increase of bifido- and lactobacteria of intestinal micro flora and decrease of acute respiratory infections in infants.

**Key words:** infants, alimentary allergy, atopic dermatitis, artificial feeding, prebiotics, hypoallergenic compound.

аллергии факторов внешней среды отмечено еще в начале 70-х годов XX столетия. Именно тогда был зафиксирован рост заболеваемости АтД в регионах с экологически неблагоприятной обстановкой [1, 5, 6], геохимическими аномалиями, в том числе и при наличии дефицита йода [7, 8]. Примером этому является Астраханская область — территория с дефицитом йода средней степени тяжести [9]. Сочетанное потенцирующее воздействие техногенных и геохимических факторов риска различной степени выраженности могут создавать условия для возникновения устойчивых клинико-патогенетических предпосылок формирования и роста распространенности atopической патологии в регионе [10].

Актуальность разработки системы профилактики АтД обусловлены не только высокой распространенностью заболевания, но и существенным его влиянием на качество жизни [11]. Наилучшим способом профилактики атопии в раннем возрасте является грудное вскармливание. Доказано, что длительное грудное вскармливание (до 4–6 мес) снижает риск сенсибилизации к белку коровьего молока, а также частоту развития АтД, аллергического ринита, бронхиальной астмы [12].

При невозможности грудного вскармливания для детей из группы риска по атопии, проживающих в регионе экологического неблагополучия и йододефицита, необходимо выбирать молочные формулы (смеси) с низкой аллергенностью (за счет использования частично гидролизованного белка), повышенными бифидогенными свойствами (наличие пребиотиков), сбалансированным содержанием жизненно важных микроэлементов, в том числе йода.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности использования адаптированной молочной смеси на основе частично гидролизованного белка молочной сыворотки для профилактики АтД у детей первого года жизни с высоким риском атопии, проживающих в районах с сочетанием йодного дефицита и загрязнения окружающей среды.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При подготовке исследования было проведено анкетирование, которое охватило 756 семей, проживающих в различных районах города Астрахани. Используются оригинальные анкеты для определения фактора наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. В результате анкетирования выявлено 287 детей (38% из числа детей в семьях, участвовавших в анкетировании) с высоким риском развития atopической патологии. Для клинического наблюдения были сформированы 2 группы детей, по тем или иным причинам переведенные на искусственное вскармливание: основная группа ( $n = 21$ , 9 девочек и 12 мальчиков) и группа сравнения ( $n = 21$ , 9 девочек и 12 мальчиков). Средний возраст детей при переводе на искусственное вскармливание в основной группе составил — 64 дня, в группе сравнения — 62 дня. Дети основной группы получали профилактическую смесь «Нутрилон Гипоаллергенный (ГА) — 1, 2» (Нутриция, Голландия), созданную на основе частично гидролизованного белка молочной сыворотки с добавлением пребиотических волокон — олигосахаридов

(галакто- и фруктоолигосахаридов), влияние которых на формирование кишечной микрофлоры доказано в ряде научных исследований [13–15]. Дети контрольной группы получали адаптированную смесь на основе коровьего молока, не содержащую частичный гидролизат белка молочной сыворотки и не обладающую пребиотическими свойствами. Период наблюдения составил 30 нед.

Критериями включения в исследование были:

- наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям;
- гестационный возраст к моменту рождения 37–42 нед;
- масса тела при рождении, соответствующая гестационному возрасту;
- начало искусственного вскармливания в течение первых 3-х месяцев жизни ребенка;
- отсутствие клинических симптомов АтД;
- отсутствие выраженных проявлений перинатального поражения головного мозга.

От всех родителей перед началом исследования было получено информированное согласие на участие.

Чтобы уменьшить влияние других факторов на величину риска АтД группы подбирались по принципу «случай-контроль» [16]. Формирование пар осуществляли по следующим параметрам: одинаковые уровни наследственной отягощенности и половая принадлежность, равные сроки перевода на искусственное вскармливание, сходный социальный статус родителей, принадлежность детей к единой этнической группе, проживание родителей в г. Астрахани не менее 2-х лет.

В ходе исследования проводился объективный осмотр детей, ежемесячная антропометрия, сбор анамнеза (по данным беседы с родителями, записи в их дневниках, изучения истории развития ребенка), применялись рутинные лабораторные исследования, проводимые по общепринятым методикам. Учитывая высокую вероятность появления симптомов пищевой аллергии и АтД у детей первого года жизни с наследственной отягощенностью, особое внимание при осмотрах уделялось состоянию кожных покровов. Диагноз АтД считался подтвержденным при обнаружении следующих симптомов: зуда, поражения кожи лица и (или) разгибательной поверхности конечностей с продолжительностью симптомов не менее 4 нед. Тяжесть поражения кожи оценивали с помощью индекса SCORAD, основанного на определении как площади поражения кожи и выраженности симптомов, так и субъективных проявлений заболевания — зуда и нарушения сна, что соответствует рекомендации Европейской рабочей группы по АтД [18, 19].

Всем детям в динамике трехкратно (в начале исследования, через 8 и 30 нед исследования) проведена оценка состояния микрофлоры кишечника с применением стандартных методов бактериологического исследования фекалий, рекомендованных МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского [17]. Микробиологическое исследование включало определение содержания облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, эшерихий), факультативной (золотистый и сапрофитный

стафилококки, энтерококки, клостридии, дрожжевые и дрожжеподобные грибы), условнопатогенных энтеробактерий (клебсиелла, протей, цитробактер, энтеробактер). Результаты микробиологического анализа были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г кала [17].

Переносимость назначенной смеси оценивалась по наличию и частоте срыгивания, кишечных коликов, метеоризма, частоте и консистенции стула. Кроме того, в ходе исследования фиксировали случаи развития АТД, респираторных и кишечных инфекций на первом году жизни, оценивали динамику физического развития ребенка.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием статистической программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Проверку гипотез о равенстве количественных показателей в парных (зависимых) группах проводили с помощью теста Фридмана. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети хорошо переносили адаптированную молочную смесь, отказов от предлагаемых продуктов не было. Стул у всех детей при приеме смеси «Нутрилон ГА — 1, 2» был кашицеобразным, желто-зеленого и болотно-зеленого цвета, без примеси слизи, мягкой консистенции. У 4 (19%) детей при переводе на искусственное вскармливание гипоаллергенной смесью отмечалось транзиторное нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое выражалось метеоризмом и/или наличием коликов и, как следствие, беспокойством; у 3 детей отмечалось сочетание таких симптомов как кишечные колики, метеоризм и задержка стула до 48 час; у одного ребенка колики сопровождалась учащением стула. Без проведения какой-либо лекарственной терапии указанные симптомы купировались в течение 2–5 дней. Появление их связано, вероятно, с адаптацией к новому продукту, а также — с изменением микрофлоры кишечника [20].

В группе сравнения симптомы нарушения функции ЖКТ были отмечены у 6 (29%) детей (табл. 1). Функциональные расстройства пищеварения в период адаптации к новому питанию продолжались более 7 дней у 5 детей (24%). Это потребовало медикаментозной и (или) диетической коррекции. Упорные срыгивания отмечались у одного ребен-

ка, нарушение функции ЖКТ с проявлениями выраженного метеоризма и беспокойства — еще у 1 младенца. У 3 детей длительно сохранялись запоры (см. табл. 1).

Анализ антропометрических показателей по окончании 8 нед наблюдения показал, что в условиях использования смеси на основе гидролизата белка прибавка массы тела и роста соответствовали средневозрастным значениям, физическое развитие детей оценено как гармоничное.

Изменения кожных покровов в период исследования в основной группе наблюдались у 4 (19%) детей в виде гиперемии кожи щек в период адаптации к новому питанию или последствий дефекта ухода в виде опрелостей, потницы. Эти изменения не потребовали системной медикаментозной терапии и носили временный характер (продолжительность до 14 дней). В группе сравнения изменения кожи отмечались у 9 (43%;  $p = 0,095$ ) детей, среди них у 4 (19%) эти изменения носили транзиторный характер, в том числе вследствие дефекта ухода в виде опрелостей, потницы, которые не потребовали системного лечения и после выполнения врачебных рекомендаций купировались.

В дальнейшем, при расширении рациона питания у 2 детей (10%) основной группы, изменения кожных покровов приобрели характерную для АТД стадийность. В группе контроля диагноз «атопический дерматит» был установлен у 5 детей (24%). Изменения кожных покровов у этих детей носили продолжительный и интенсивный характер, во всех случаях потребовалась как местная, так и системная терапия. У детей основной группы отмечалось более легкое течение АТД — среднее значение индекса SCORAD составило 13,5 баллов по сравнению с 32,2 баллами у детей группы контроля ( $p = 0,006$ ).

При первом исследовании состояния микрофлоры кишечника (в начале исследования) снижение количества высеваемых бифидо- и лактобактерий у детей в группах сравнения было сопоставимым (табл. 2). Высевы условно-патогенной микрофлоры также отмечались с одинаковой частотой (табл. 3). Высокие титры высева условно-патогенной флоры при первом исследовании можно объяснить тем, что фаза стабилизации микробиоценоза кишечника у подавляющего большинства детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании растягивается на несколько

Таблица 1. Структура функциональных нарушений ЖКТ у детей сравниваемых групп

Период наблюдения	Группы	Клинические проявления, абс. (%)				
		срыгивания	колики, метеоризм	задержка стула	неустойчивый стул	всего детей с диспепсией
Первые 7 дней	Основная группа	1 (5)	3 (14)	3 (14)	1 (5)	4 (19)
	Группа сравнения	2 (10)	1 (5)	3 (14)	1 (5)	6 (29)
После 7 дней	Основная группа	–	–	–	–	–
	Группа сравнения	1 (5)	1 (5)	3 (14)	–	5 (24)

Таблица 2. Динамика состояния облигатной микрофлоры кишечника у детей сравниваемых групп\*

Микрофлора	Основная группа	Группа сравнения	p
В начале исследования			
Бифидобактерии	8,55	8,09	0,442
Лактобактерии	7,25	7,09	0,774
<i>E. coli</i> типичные	6,25	6,14	0,098
Через 8 нед			
Бифидобактерии	10,16	8,19	0,001
Лактобактерии	7,85	6,81	0,004
<i>E. coli</i> типичные	6,25	6,23	1,000
Через 30 нед			
Бифидобактерии	9,55	8,23	0,001
Лактобактерии	7,45	6,62	0,001
<i>E. coli</i> типичные	6,45	6,33	0,763

Примечание.  
\* Данные представлены в lg КОЕ/гр кала.

Таблица 3. Динамика состава факультативной и условно-патогенной флоры кишечника у детей сравниваемых групп

Микроорганизмы	КОЕ/гр	Основная группа, абс. (%)			Группа сравнения, абс. (%)		
		исходно	через 8 нед	через 30 нед	исходно	через 8 нед	через 30 нед
<i>E. coli</i> лактозонегативные	> 10 <sup>5</sup>	2 (10)	2 (10)	–	–	2 (10)	3 (14)
<i>E. coli</i> гемолизирующие	> 0	2 (10)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	3 (14)	4 (19)
Патогенные энтеробактерии	> 0	–	–	–	1 (5)	–	2 (10)
Энтерококки	< 10 <sup>7</sup>	3 (14)	2 (10)	–	2 (10)	2 (10)	–
Протей	> 10 <sup>3</sup>	3 (14)	2 (10)	3 (14)	2 (10)	2 (10)	4 (19)
Клебсиелла	> 10 <sup>3</sup>	4 (19)	4 (19)	3 (14)	5 (24)	8 (38)	6 (29)
<i>S. saprophyticus</i>	> 10 <sup>4</sup>	3 (14)	2 (10)	–	4 (19)	2 (10)	1 (5)
<i>S. aureus</i>	> 0	8 (38)	2 (10)	2 (10)	7 (33)	4 (19)	4 (19)
Грибы <i>Candida</i>	> 10 <sup>3</sup>	4 (19)	1 (5)	–	2 (10)	2 (10)	3 (14)
Клостридии	> 10 <sup>3</sup>	3 (14)	1 (5)	3 (14)	5 (24)	8 (38)	8 (38)
<i>Citrobacter</i>	> 10 <sup>3</sup>	1 (5)	1 (5)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	1 (5)
<i>Enterobacter</i>	> 10 <sup>3</sup>	5 (24)	3 (14)	3 (14)	7 (33)	9 (43)	9 (43)
<i>Acinetobacter</i>	> 10 <sup>3</sup>	–	–	–	–	–	1 (5)
Суммарное количество случаев, абс.		38	22	16	40	43	40



**Снижает риск развития возникновения атопического дерматита на 51% (в сравнении с обычной смесью на основе частичного гидролизата)<sup>1</sup>**

**ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА  
ДЛЯ ДЕТЕЙ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ  
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ**



с рождения

с 6 месяцев

- **Снижает антигенную нагрузку**
- **Способствует укреплению иммунной системы**

Сухая смесь для здоровых детей с риском развития пищевой аллергии

<sup>1</sup>Arslanoglu, S et al.,/. Nutr 2008; 138(6):1091-5

месяцев, и в первые недели жизни ребенка состав микрофлоры пищеварительного тракта постоянно меняется. Большинство детей исследуемых групп были обследованы именно в этом возрасте.

В условиях благополучной колонизационной резистентности инфицирование новорожденного из окружающей среды в период формирования микрофлоры носит вторичный и чаще всего транзитный характер. Важно сохранить баланс между комменсальной и условно-патогенной флорой. Комменсальные бактерии способны инициировать, «обучать» иммунную систему младенца, и их отсутствие становится фактором риска развития аллергических заболеваний ребенка [21]. Эти связи особенно актуальны для детей из группы риска по атопии, переведенных на раннее искусственное вскармливание.

Использование в питании детей первого года жизни адаптированной молочной смеси с пребиотическими свойствами привело к повышению количества высеваемых бифидобактерий ( $p < 0,001$ ), стабилизации количества лактобактерий ( $p = 0,930$ ) и *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью ( $p = 0,708$ ) в составе микрофлоры кишечника. На фоне высоких показателей высеваемости нормофлоры было отмечено снижение количества высеваемой условно-патогенной микрофлоры. *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* при повторном исследовании в основной группе встречались в 4 раза реже по сравнению с первым исследованием (см. табл. 3).

В группе сравнения сохранялись высокие титры условно-патогенной флоры на фоне снижения показателей нормофлоры в динамике трех последовательных исследований. Так, оставались низкими (сопоставимыми с исходным значением) показатели высеваемости бифидобактерий ( $p = 0,695$ ) и *E. coli* ( $p = 0,257$ ) на 8 и 30 нед исследования. Более того, количество высеваемых лактобактерий даже снизилось ( $p = 0,008$ ). В то же время, отмечено снижение количества энтеробактер, клостридий, клебсиелл, грибов рода *Candida*, гемолизующей *E. coli*, чего не наблюдалось у детей основной группы (см. табл. 3). Через 30 нед исследования у детей группы сравнения по сравнению с основной количество высевов энтеробактер в диагностически значимых титрах было больше в 3 раза ( $p = 0,035$ ), клостридий — в 2,6 раза ( $p = 0,044$ ).

При сравнении суммарного числа случаев выявления диагностически значимых титров факультативной и условно-патогенной флоры установлено, что исходно группы сравнения по этому показателю не различались ( $p = 0,807$ ). Однако уже через 8 нед исследования разница между показателями была статистически значимой ( $p = 0,006$ ) и стала еще более заметной к 30 нед наблюдения ( $p < 0,001$ ).

В период наблюдения в основной группе было зарегистрировано 9 случаев острой респираторной инфекции (23 в группе сравнения;  $p = 0,011$ ), из них в 3 случаях потребовалось назначение антибактериальной терапии антибиотиками (в 7 — в группе сравнения). Случаев инфекционной диареи у детей основной группы зарегистрировано не было, тогда как в группе сравнения было

отмечено два таких случая (этиологическим фактором послужила условно-патогенная флора — по одному случаю *S. aureus* и *Proteus vulgaris*).

Результаты исследования, продемонстрировавшие профилактическую эффективность адаптированной молочной смеси, обогащенной пребиотиками, согласуются с данными исследований других авторов. Например, изучение эффективности использования аналогичной молочной смеси для вскармливания детей первых месяцев жизни из группы риска по развитию аллергии было проведено в Новосибирском государственном медицинском университете [20]. Т.Н. Елкина и соавт. на примере 20 детей показали, что детская молочная смесь «Нутрилон ГА 1» является не только полноценным питанием, но и позволяет предупреждать развитие атопии у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям, получающих искусственное или смешанное вскармливание. Несмотря на наличие наследственной предрасположенности, ни у одного ребенка на фоне применения продукта не было зафиксировано симптомов кожных и респираторных аллергических заболеваний. Более того, отмечено снижение частоты функциональных нарушений ЖКТ, что подтверждает позитивное влияние состава смеси. При переводе детей с молочных формул для здоровых детей на гипоаллергенную смесь у большинства обследованных была зафиксирована нормализация уровня специфических IgE к белкам коровьего молока и  $\beta$ -лактоглобулину. Это отражает оптимальное развитие иммунной системы, в том числе формирование барьерных функций ЖКТ у тех младенцев, у которых уже были запущены механизмы поляризации ответа в сторону Th2. Все это позволяет сделать вывод о том, что использование гипоаллергенной смеси является перспективным у детей с наследственной предрасположенностью к атопии для профилактики «атопического марша».

Результаты исследований И.В. Алешиной с соавт. также подтвердили эффективность смеси на основе частично гидролизированных белков молока, обогащенной пребиотиками [22]. Под наблюдением авторов находились 19 детей, в том числе и 7 из группы риска по развитию пищевой аллергии и 12 с легкими проявлениями АтД (индекс SCORAD не более 20 баллов, в среднем 15,5 баллов). Все они получали гипоаллергенную смесь в течение 3 мес. В результате, у детей из группы риска по развитию пищевой аллергии за период наблюдения кожные проявления атопии не отмечались, равно как и гастроинтестинальных нарушений. Все дети данной группы хорошо адаптировались к продукту. У детей со склонностью к запору была отмечена нормализация стула. Также была отмечена хорошая адаптация к смеси и детей с легкой степенью проявления АтД. На фоне вскармливания гипоаллергенной смесью клинические проявления АтД полностью исчезли; не было отмечено ни одного случая обострения заболевания, индекс SCORAD снизился в среднем до 4,5 баллов.

Снижение инфекционной заболеваемости в результате применения смеси «Нутрилон», обогащенной пре-

биотиком IMMUNOFORTIS, продемонстрировано в ряде зарубежных исследований. Так, E. Bruzzese и соавт. (2009) отметили в ходе проведенного ими исследования снижение как общего числа кишечных инфекций, так и инфекций верхних дыхательных путей [23]. Снижение уровня сенсибилизации при использовании исследованной нами смеси определяется ее гипоаллергенными свойствами, связанными с применением частично гидролизованного молочного белка. Однако особую роль в профилактике аллергии вероятно играют и пребиотики, которые способствуют формированию адекватного иммунного ответа, нормализуя баланс Th1/Th2 ответа. Механизм влияния пребиоти-

ков на иммунный ответ требует дальнейшего изучения, но очевидно, что ведущим фактором в данном процессе является своевременная нормализация кишечной микрофлоры. Положительное влияние смеси на микрофлору кишечника продемонстрировано в ходе и нашего исследования.

Таким образом, применение адаптированной молочной смеси «Нутрилон ГА — 1, 2» у детей первого года жизни с высоким риском атопии, проживающих в условиях сочетанного влияния экологического неблагополучия и йододефицита, способствует профилактике АТД, а также снижению частоты острых респираторных инфекций в грудном возрасте.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М., 2006.
2. Burks W., Helm R., Stanley S. et al. Food allergens. Current opinion // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. № 1. P. 243–248.
3. Castro A.P. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis // *J Pediatr (Rio J)*. 2006. № 82 (5 Suppl.). P. 166–172.
4. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // *Br J Dermatol*. 2003. V. 148. № 63. P. 3–10.
5. Leung D. Pathogenesis of atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. V. 104 (Suppl.). P. 99–108.
6. Дыбунова Е.Л., Модестов А.А., Терлецкая Р.Н., Торшхоева Р.М. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях // *Вопросы современной педиатрии*. 2007. Т. 6, № 4. С. 12–16.
7. Курмачева Н.А., Щеплягина Л.А., Аккузина О.П. и др. Медико-социальные проблемы здоровья матери и ребенка в йододефицитном регионе и пути их решения (на примере Саратовской области) // *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7, № 3. С. 30–34.
8. Маркова Т.А., Авдеева Т.Г. Применение левотироксина натрия в комплексной терапии атопических заболеваний у детей, проживающих в йододефицитном районе // *Аллергология*. 2004. № 4. С. 28–30.
9. Джумагазиев А.А., Плотникова А.И., Безрукова Д.И. Опыт диагностики и прогнозирования последствий йодного дефицита в Астраханском регионе // *Материалы международной научной конференции «Социально-медицинские аспекты состояния здоровья и среды обитания в йододефицитных регионах России»*. Тверь, 2003. С. 86–89.
10. Акатова А.А. Особенности развития и течения бронхиальной астмы у детей с эндемическим зобом в регионе геотехногенного воздействия химических факторов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 48 с.
11. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema // *Int J Clin Pract*. 2006. V. 60. № 8. P. 984–992.
12. Saavedra J.M. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects // *Nutr Clin Pract*. 2007. V. 22, № 3. P. 351–365.
13. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch Dis Child*. 2006. V. 91, № 10. P. 814–819.
14. Boehm G., Stahl B., Garssen J. et al. Prebiotics in infant formulas — immune modulators during infancy // *Nutrafoods*. 2005. V. 4. P. 51–57.
15. Garssen J., Vos P., M'Rabet L. et al. Oral exposure to a mixture of galacto-oligosaccharides and long chain fructo — oligosaccharides as a new concept for allergy prevention // 29th World Allergy Organisation Congress. Munich, 2005. P. 1591.
16. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.
17. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003).
18. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. Руководство. М., ГЕОТАР — Медиа. 2007.
19. Kunz B., Oranje A., Labreze L. et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology*. 1997. V. 195. P. 10–19.
20. Елкина Т.Н., Суrowикина Е.А., Грибанова О.А. и др. Изучение результатов профилактики пищевой аллергии у детей с помощью молочной смеси «Nutrilon Гипоаллергенный» // *Вопросы детской диетологии*. 2007. Т. 5, № 2. С. 60–64.
21. Rooc G.A., Bruner L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut // *Gut*. 2005. V. 54. P. 317–320.
22. Алешина И.В., Коновалова Л.С., Гмошинская М.В. Опыт применения гипоаллергенной смеси, обогащенной пребиотиками, в питании детей первых месяцев жизни // *Вопросы детской диетологии*. 2008. Т. 6, № 5. С. 47–50.
23. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study // *Clin Nutr*. 2009. V. 28, № 2. P. 156–161.



Е.Р. Мескина

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

# Особенности метаболической активности микрофлоры и диетологическая коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни, больных энтероколитом

44

**Контактная информация:**

Мескина Елена Руслановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник детского инфекционного отделения Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф.Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (499) 258-22-00

Статья поступила: 08.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Проведено исследование эффективности пребиотической дозы лактулозы, содержащейся в 200–400 мл молочной смеси «Бифидус» в питании детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии. Микробиологический эффект смеси оценивался через 1–1,5 мес по данным метода газожидкостной хроматографии с определением концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Выявлено статистически значимое нарастание изначально сниженных концентраций КЖК. Это свидетельствовало о восстановлении численности и активности микробных популяций в толстой кишке. Динамика КЖК по ряду показателей была сопоставима с таковой у детей на грудном вскармливании и данными качественно-количественного бактериологического анализа. Показана ключевая роль уровня масляной кислоты, определяющая ряд клинико-микробиологических характеристик состояния микробиоты толстой кишки в остром периоде инфекционного энтероколита.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, инфекционный энтероколит, микрофлора кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, лактулоза.

Ye.R. Meskina

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Scientific Institute

## Metabolic activity of microflora and diet correction of intestinal micro biocenosis in infants with enterocolitis

The study of effectiveness of prebiotic dose of lactulose in 200–400 ml of milk formula «Bifidus» in nutrition of infants, hospitalized with infectious enterocolitis, was performed. Microbiological effectiveness of «Bifidus» was estimated in 1–1,5 months according to the results of gas-fluid chromatography with evaluation of short-chain fatty acids (SCFA). Statistically significant increase of initially low level of SCFA testified to the restoration of quantity and activity of microbe populations in colon. The dynamics of SCFA in some rates was similar to that ones in children, receiving breast feeding and with data on quality-quantity bacteriological analysis. The study showed the key role of butyric acid level that influences on several microbiological features of intestinal flora in acute stage of infectious enterocolitis.

**Key words:** infants, infectious enterocolitis, intestinal flora, short-chain fatty acids, lactulose.



В практической работе педиатров адекватная оценка нарушений состава флоры кишечника имеет существенное значение с точки зрения выработки тактики ведения и лечения конкретных пациентов, особенно первого года жизни. К сожалению, классический качественно-количественный бактериологический метод диагностики микробиологических нарушений далеко не всегда дает исчерпывающую информацию об этиологической роли микроорганизмов в развитии кишечной дисфункции [1–4]. Это затрудняет выбор терапевтической тактики и приводит к ее недостаточной эффективности. В связи с этим, внедрение в практическую работу педиатров дополнительных методов диагностики имеет перспективное значение.

Одним из доступных методов оценки состояния микробиоты толстой кишки можно считать метод газожидкостной хроматографии, позволяющий определить концентрации короткоцепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК) [1, 2, 5, 6]. Эти кислоты, как и другие метаболиты (газы, фенолы, аминокислоты), являются продуктами симбионтного пищеварения. КЖК образуются при анаэробном метаболизме моносахаридов, полисахаридов, гликопротеидов, белков, липидов, нуклеиновых кислот [1, 2, 6, 7]. Метод газожидкостной хроматографии позволяет определить абсолютные концентрации уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изо-масляной (iC4), валериановой (C5), изо-валериановой (iC5), капроновой (C6) и изо-капроновой (iC6) жирных кислот, продуцируемых совокупностью бактерий, присутствующих в толстой кишке. В качестве расчетных показателей дополнительно используются: суммарное содержание (*общий уровень*) КЖК, позволяющее судить об интегральной активности микрофлоры, *анаэробный индекс* — отношение суммы концентраций кислот, кроме уксусной, к концентрации C2, *индекс изоокислот* — суммарное отношение нормальных кислот к их изоформам и отношения iC4/C4, iC5/C5, iC6/C6, отражающие соотношение протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. Анаэробный индекс — показатель популяционного соотношения строгих анаэробов к факультативно-анаэробным, поскольку продуцентами C3–C6 являются только строгие анаэробы, а уксусной кислоты — почти вся индигенная микрофлора. Кроме того, оцениваются доли C2–C4 в общем пуле КЖК как отношение концентрации этих кислот к общему уровню КЖК — показатель, отражающий сбалансированность метаболической активности микрофлоры. При анализе данных хроматограмм следует учитывать также, что C2 и C3 являются результатом метаболизма, в основном, сахаров и полисахаридов, а кислоты с более разветвленной цепью — продукт сбраживания в том числе и белков, а их изоформы — протеинов животного происхождения. Существенно, что важным источником исходных субстратов брожения является сам организм, в том числе гликопротеиды слизи, оболочка эпителия, отмершие клетки кишечника и белки [1]. Поэтому гиперпродукция изоокислот с разветвленной цепью является признаком протеолитической активности анаэробных популяций с высокой вероятностью патофизиологического влияния [1, 6, 7]. Несмотря на то, что изучению спектра КЖК в различных средах организма в последние годы уделяется большое внимание, трактовка полученных данных неоднозначна. С одной стороны, хроматограммы не позволяют досто-

верно оценить состав микрофлоры, поскольку демонстрируют интегральные показатели всей популяции [1, 7]. С другой стороны, интерпретация полученных данных сложна из-за их вариабельности. Поэтому анализ результатов газожидкостной хроматографии с точки зрения клинициста необходим, поскольку данный метод характеризует общее состояние тех видов анаэробной микрофлоры, выделение которых недоступно классической бактериологической диагностике.

Настоящее исследование предпринято с целью изучения клинического эффекта функциональной сбалансированной смеси «Бифидус», соответствующей современным стандартам детского энтерального питания и содержащей лактулозу в дозе 0,9 г на 100 мл готового продукта, в реабилитационном периоде у детей первого года жизни, перенесших инфекционный энтероколит. Клинические и микробиологические результаты исследования были опубликованы ранее [8]. Использование функциональной смеси «Бифидус» в течение 1–1,5 мес позволило повысить эффективность комплексной терапии на 29% в сравнении с детьми, находившимися на вскармливании смесями без пребиотиков, за счет существенного улучшения качественно-количественных показателей микробиоты толстой кишки.

Вместе с тем, исследование продемонстрировало трудности ведения и реабилитации детей первого года жизни с кишечными расстройствами и дисбиозом кишечника, поскольку у трети наблюдавшихся детей характер стула оказался нестабильным, и потребовались дополнительные терапевтические меры. Анализ микробиологических данных, полученных классическим бактериологическим методом, не позволил обозначить причину этого. Поскольку комплекс лабораторных обследований наблюдавшихся пациентов включал определение спектров КЖК в фекалиях методом ГЖХ, настоящая публикация освещает не только эффекты влияния смеси «Бифидус», но и результаты статистического поиска причин недостаточной эффективности общепринятой терапии у детей первого года жизни с энтероколитом и длительными дисбиотическими нарушениями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное исследование, проведенное в течение 2007–2008 гг., включались дети, госпитализированные в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии, находящиеся на грудном или искусственном (смешанном) вскармливании с использованием смесей, не обогащенных пребиотическими субстанциями или пробиотическими бактериями. В исследование было включено 78 детей в возрасте от 25 дней до 10 мес с установленным диагнозом «энтероколит инфекционной этиологии», высоким удельным весом отягщенного преморбидного состояния (97%) и гемоколита (60%) [8]. Сальмонеллез был подтвержден у 8 (10%) больных, энтероколит, обусловленный условно-патогенной микрофлорой — у 34 (44%), микстотавирусная инфекция (в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами) — у 17 (22%). У 8 (10%) больных на фоне признаков энтероколита (гемоколита) были обнаружены ротавирусы в фекалиях без идентификации бактериальных патогенов. У 11 (14%) возбудители диареи не были установлены.

Детям проводилась энтеральная (у 90%, в основном аминокислотами, реже — нифуроксазидом) и/или

парентеральная (у 19%, цефалоспорины III поколения) антибактериальная терапия, патогенетическое лечение с оральной (100%) или, при необходимости, парентеральной (23%) регидратацией. Всем детям назначали смектит диоктаэдрический и Аципол. Пациентам, находившимся на искусственном или смешанном вскармливании ( $n = 28$ ), в питание включали смесь «Бифидус» по общепринятым правилам с постепенным увеличением суточного количества (до 200–300 мл в сутки). В ходе исследования возникла необходимость рациональной коррекции состава питания детей, и поэтому в ряде случаев (39%) количество смеси увеличивали от 400 до 800 мл в сутки (с учетом возраста и/или наличия запора). Группы сравнения включали детей, находившихся на грудном ( $n = 30$ ) и искусственном/смешанном ( $n = 20$ ) вскармливании. Группы были сопоставимы между собой по возрасту ( $4,3 \pm 0,6$ ;  $4,5 \pm 0,6$  и  $4,4 \pm 0,7$  мес, соответственно) и клиническим характеристикам [8], включая сроки начала лечения, которое было начато на  $3,3 \pm 0,4$ ;  $3,7 \pm 0,6$  и  $3,3 \pm 0,5$  день болезни, соответственно.

Наблюдение проводили в течение 20–55 дней после выписки из стационара. В катамнезе наблюдалось 26, 25 и 20 детей из сравниваемых групп. 2 ребенка из основной и 5 — из групп сравнения выбыли из исследования. Пациенты обследовались дважды — в остром периоде болезни в стационаре и после катамнестического наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения в катамнезе не различалась и в среднем составила  $35 \pm 3$ ,  $31 \pm 2$  и  $36 \pm 5$  дней, соответственно. Комплекс обследования включал осмотр с оценкой массы тела, копрологическое и микробиологическое исследование фекалий классическим бактериологическим методом и методом ГЖХ. Поскольку имеются отличия референтных показателей в зависимости от возраста детей и вида вскармливания [6], кроме оценки абсолютного содержания КЖК, представлялось целесообразным дополнительно унифицировать данные пациентов, выразив их в процентах по отношению к референтному значению, свойственному их возрасту и характеру вскармливания. Низкими считали показатели  $< 70\%$ , средними от 70 до 130% и высокими —  $> 130\%$  от референтного значения.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная ошибка, дискретные признаки в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении значений изученных количественных переменных проверка гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента (для двух независимых групп) и дисперсионного анализа (при сравнении трех групп одновременно). Для анализа изменения количественных признаков использован парный  $t$ -критерий Стьюдента. При сравнении качественных признаков использован точный критерий Фишера. В случаях, если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы U-тест Манна–Уитни (сравнение независимых переменных двух групп), Крускала–Уоллиса (для трех групп) и Уилкоксона (зависимые переменные). Для описания линейной связи количественных признаков нормально распределенной совокупности использован коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки разницы

групп по разбросу показателей от среднего применяли двухвыборочный F-тест. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ хроматограмм наблюдавшихся пациентов позволил определить, что изначальный уровень C4 в фекалиях, характеризующий степень морфологического повреждения слизистой толстой кишки [7, 9], может быть существенным ориентировочным критерием для оценки клинического состояния детей первого года жизни с энтероколитом.

В таблице 1 приведены результаты сравнения тех клинико-лабораторных характеристик, по которым получены статистические различия между подгруппами детей с низкой, средней и высокой концентрацией C4. Из таблицы видно, что низкому уровню C4 соответствует более высокая частота копроцитологических признаков воспалительного процесса. Тем не менее, детям с изначально высоким уровнем C4 чаще требовалось дополнительное лечение, характер стула у них был самым неустойчивым. Достоверных отличий качественных признаков, характеризующих возрастной состав, либо анамнестические данные, между группами не отмечено.

Низкому уровню C4 соответствовали и более низкие уровни общего уровня КЖК, анаэробного индекса и всего спектра (C2–iC5) монокарбоновых кислот, а также более высокие значения индекса изоокислот и iC4/C4 (табл. 2). Средние арифметические соотношения изоформ к кислотам у детей с различным уровнем C4 не отличались. Однако разброс значений iC4/C4 относительно среднего был наибольшим у детей с низким уровнем, а iC5/C5 — у детей с высоким уровнем C4.

Важно отметить, что у детей с низким уровнем C4 отмечалось наименьшее количество эшерихий ( $p = 0,046$ ) и бифидобактерий ( $p = 0,041$ ) без наличия статистической разницы по другим показателям широко используемого бактериологического метода (рис. 1).

Разделение детей, включенных в исследование, с учетом уровня других показателей хроматограмм не позволило обнаружить столь заметных различий. Следует, однако, упомянуть, что у детей с высоким ( $> 70\%$ ) индексом изоокислот частота обнаружения воспалительного белка в фекалиях была выше ( $p = 0,05$ ). При этом доля изо-валериановой кислоты (iC5) в общем спектре кислот имела положительную корреляционную связь с продолжительностью нормализации стула ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ) и жидкого характера фекалий ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

Анализ полученных результатов позволил выявить определенные особенности хроматограмм детей в остром периоде болезни и в зависимости от вида их вскармливания. Поскольку анализировались показатели до начала лечения, группы детей, получавших в дальнейшем смесь «Бифидус» или другие смеси, были объединены.

На рис. 2 представлены индивидуальные отклонения концентраций КЖК от референтных значений, выраженные в процентах. Он демонстрирует, что у детей на грудном вскармливании средний уровень C2 был близок к нормальному на фоне гиперпродукции микрофлорой кишечника C4, iC4 и iC5. При этом у детей на грудном вскармливании были отмечены более высокие концентрации C2 ( $3,04 \pm 0,34$  против  $2,46 \pm 0,2$  мг/г у детей, получавших искусственные смеси,  $p < 0,05$ ) и iC4 ( $0,064 \pm 0,016$

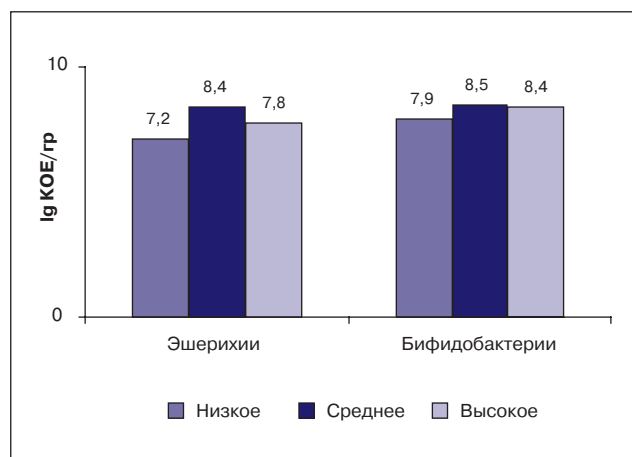
Таблица 1. Частота регистрации отдельных клинических признаков у детей в зависимости от исходной абсолютной концентрации масляной кислоты (С4) в фекалиях

Клинические характеристики	Уровень С4			p
	низкий, n = 37	средний, n = 17	высокий, n = 17	
Лейкоциты в копроцитограмме, %				
мало	12,8	29,4	35,3	0,042 (df = 4)
умеренно	20,5	29,4	41,2	
много	66,7	41,2	23,5	
Воспалительный белок в фекалиях, %				
нет	5,4	29,4	5,9	0,027 (df = 4)
умеренно	62,2	64,7	82,4	
много	32,4	5,9	11,9	
Мыло в копроцитограмме, %				
нет	8,1	41,2	–	0,009 (df = 4)
умеренно	54,1	41,2	52,9	
много	37,8	17,6	47,1	
Эффект стартового курса лечения, %				
есть	71,8	70,6	35,3	0,026 (df = 4)
нет	28,2	29,4	64,7	
Ухудшение стула в катамнезе, %				
есть	20,5	29,4	52,9	0,05 (df = 4)
нет	79,5	70,6	47,1	
Необходимость проведения дополнительного лечения, %				
не понадобилось	48,6	47,1	17,7	0,003 (df = 4)
назначен другой пробиотик	16,2	17,6	35,3	
назначен фаг	8,1	5,9	35,3	
второй курс антибиотика	8,1	23,5	11,8	
лечение запора	18,9	5,9	–	

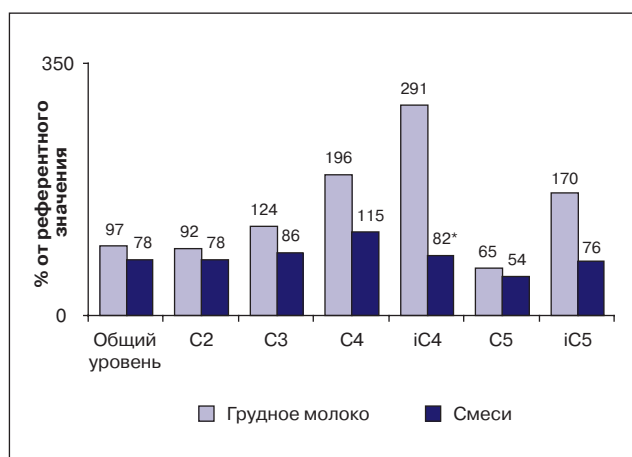
Таблица 2. Уровень КЖК и значения расчетных индексов в остром периоде болезни в зависимости от уровня масляной кислоты (С4) в фекалиях

Показатели хроматограммы	Уровень С4			p
	низкий, n = 39	средний, n = 17	высокий, n = 17	
Общий уровень КЖК, мг/гр	2,08 ± 0,24	2,63 ± 0,29	3,57 ± 0,26	0,001
Анаэробный индекс	0,26 ± 0,03	0,31 ± 0,05	0,52 ± 0,07	0,001
Индекс изоокислот	0,89 ± 0,19	0,37 ± 0,08	0,22 ± 0,04	0,016
С2, мг/гр	2,08 ± 0,24	2,63 ± 0,29	3,57 ± 0,26	0,001
С3, мг/гр	0,28 ± 0,24	0,51 ± 0,13	0,69 ± 0,10	0,001
С4, мг/гр	0,08 ± 0,011	0,20 ± 0,03	0,83 ± 0,13	0,000
iС4, мг/гр	0,03 ± 0,002	0,02 ± 0,008	0,07 ± 0,014	0,014
С5, мг/гр	0,02 ± 0,002	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,02	0,816
iС5, мг/гр	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,305

**Рис. 1.** Содержание бифидобактерий и эшерихий в остром периоде болезни в зависимости от уровня масляной кислоты (C4) в фекалиях



**Рис. 2.** Отклонения индивидуальных значений концентрации КЖК от референтного уровня



Примечание.

\*  $p = 0,045$  по сравнению с показателем в группе детей на грудном вскармливании.

и  $0,023 \pm 0,005$  мг/г, соответственно,  $p < 0,05$ ) при достоверно более высокой доле iC4 в общем пуле КЖК ( $0,016 \pm 0,004$  в сравнении с  $0,008 \pm 0,001$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Оценивать средние концентрации КЖК у наблюдавшихся нами пациентов следует с учетом наличия статистически значимой разницы сравниваемых групп по величине разброса индивидуальных показателей относительно средних значений ( $p = 0,004-0,001$ ). Тем не менее, частота встречаемости гиперпродукции микрофлорой кишечника iC4 (при  $iC4/C4 > 130\%$ ) среди детей на грудном вскармливании была заметно большей (43 против 6% в группе детей на искусственном вскармливании,  $p < 0,001$ ). А высокая концентрация iC5 (в сочетании с  $iC5/C5 > 130\%$ ) встречалась только у детей с нормальным или высоким содержанием iC4 (29 и 10% в сравниваемых группах, соответственно,  $p = 0,078$ ). С равной частотой в обеих выборках (48 и 60%) обнару-

жена недостаточная (менее 70%) концентрация масляной кислоты. В целом, концентрации всех КЖК у детей на грудном вскармливании были более вариабельными, а у детей на искусственном вскармливании отмечены тенденции к более низкой их концентрации.

Поскольку в катамнезе у трети детей было зарегистрировано возобновление диареи, важно было исследовать динамику изменения уровня КЖК. В остром периоде заболевания подгруппу детей, у которых при дальнейшем наблюдении отмечен стабильный характер стула ( $n = 43$ ), отличали более низкие уровни уксусной кислоты (C2) —  $2,37 \pm 0,20$  в сравнении с  $3,26 \pm 0,36$  мг/г ( $p = 0,032$ ) у детей ( $n = 20$ ) с возобновлением диареи, масляной кислоты (C4) —  $0,21 \pm 0,05$  и  $0,43 \pm 0,08$  мг/кг, соответственно ( $p = 0,048$ ), более высокие значения индекса изокилот —  $0,75 \pm 0,17$  и  $0,30 \pm 0,05$ , соответственно ( $p = 0,048$ ). При сравнении показателей, зарегистрированных при повторном обследовании, значимых различий между группами обнаружено не было.

В предыдущей публикации приведены данные, свидетельствующие о статистически значимом нарастании в катамнезе содержания облигатных бактерий у детей, получавших смесь «Бифидус» или грудное молоко [8]. Данные повторных хроматограмм выявили, в основном, тенденции к повышению абсолютного уровня отдельных КЖК. Причем у получавших смесь их нарастание было статически значимым, и только в этой группе детей зарегистрировано повышение уровня уксусной кислоты по отношению к референтному значению — до  $119,7 \pm 21,8\%$  (табл. 3).

Достоверное нарастание средних значений уровня C3 сближает группу получавших «Бифидус» с детьми на грудном вскармливании, а тенденции к повышению C4 и iC5 — с группой детей на искусственном вскармливании. Средние уровни C3 после лечения составили: у получавших «Бифидус» —  $170,3 \pm 26,7\%$ , грудное молоко —  $232,6 \pm 52,8\%$ , другие смеси —  $109,9 \pm 14,4\%$  ( $p = 0,028$ ). В целом дисперсионный анализ не выявил разницы между сравниваемыми группами после лечения, за исключением обнаружения относительно низкого значения анаэробного индекса у детей, получавших грудное молоко (табл. 3).

Динамические изменения качественного состава микрофлоры характеризовались повышением доли C3 в профиле основных КЖК только у детей, получавших «Бифидус» (от  $13 \pm 1,9$  до  $19,5 \pm 1,2\%$ ;  $p = 0,002$ ) или грудное молоко (от  $11,3 \pm 1,2$  до  $15,2 \pm 2,0\%$ ;  $p = 0,05$ ), но не другие смеси (от  $14,8 \pm 2,4$  до  $15,3 \pm 1,7\%$ ;  $p = 0,41$ ), причем группа детей, получавших «Бифидус» отличалась от групп сравнения более высоким относительным содержанием C3 ( $p = 0,09$ ).

В сравниваемых группах доля C2 и C4 в профиле КЖК изменилась мало и была одинаковой. У детей с низким ( $< 70\%$ ) абсолютным количеством C4 отмечено статистически значимое ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,009$  и  $p = 0,008$ ) нарастание ее количества вне зависимости от вида вскармливания, что соответствовало восстановлению слизистой кишечника. Необходимо заметить, что относительное содержание iC4 в группах после лечения уже не отличалось. На рис. 2 видно, что средний уровень C5 в остром периоде энтероколита был существенно сниженным. К моменту повторного обследования наблюдалась тенденция к его нарастанию у детей, получавших «Бифидус»



# Уникальная смесь с лактулозой

## Bifidus

**Для детей с инфекционным энтероколитом,  
дисбиозом и функциональными запорами**

Клинические исследования достоверно показали, что прием смеси Бифидус 1 и 2 приводят к нормализации характера и частоты стула.

- При склонности к запорам с эффективностью в 100% случаев
- С функциональными запорами с эффективностью в 82% случаев
- После перенесенной кишечной инфекции

У получавших смесь Бифидус при анализе микробиологических данных установлено восстановление микробиоценоза кишечника.

- Увеличивается общее количество E coli, бифидо- и лактобактерий
- Уменьшается рост грибов рода Candida и количество условно-патогенных микроорганизмов



Реклама. Товар сертифицирован. Для медицинских работников

**Таблица 3.** Концентрация КЖК и уровень расчетных показателей (общий уровень, анаэробный индекс и индекс изокислот) в динамике лечения у детей, получавших различное питание\*

Показатели хроматограммы	До лечения	После лечения	p
Общий уровень КЖК, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	3,30 ± 0,33	5,39 ± 0,83	0,018
Грудное вскармливание	3,91 ± 0,48	4,43 ± 0,69	0,549
Другие смеси	3,23 ± 0,38	4,66 ± 0,62	0,06
Анаэробный индекс			
Смесь «Бифидус»	0,32 ± 0,05	0,49 ± 0,04	0,001
Грудное вскармливание	0,29 ± 0,04	0,37 ± 0,04	0,194
Другие смеси	0,40 ± 0,08	0,46 ± 0,06	0,534
Индекс изокислот			
Смесь «Бифидус»	0,49 ± 0,10	0,33 ± 0,04	0,180
Грудное вскармливание	0,84 ± 0,31	0,48 ± 0,10	0,288
Другие смеси	0,50 ± 0,14	1,09 ± 0,82	0,498
C2, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	2,48 ± 0,23	3,73 ± 0,65	0,05
Грудное вскармливание	3,04 ± 0,38	3,12 ± 0,40	0,884
Другие смеси	2,43 ± 0,35	3,33 ± 0,51	0,138
C3, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,47 ± 0,10	0,99 ± 0,15	0,000
Грудное вскармливание	0,42 ± 0,08	0,79 ± 0,14	0,048
Другие смеси	0,44 ± 0,08	0,64 ± 0,05	0,134
C4, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,27 ± 0,07	0,52 ± 0,10	0,004
Грудное вскармливание	0,30 ± 0,08	0,35 ± 0,07	0,582
Другие смеси	0,26 ± 0,08	0,55 ± 0,13	0,09
iC4			
Смесь «Бифидус»	0,02 ± 0,007	0,04 ± 0,007	0,038
Грудное вскармливание	0,06 ± 0,016	0,07 ± 0,023	0,807
Другие смеси	0,02 ± 0,007	0,03 ± 0,008	0,357
C5, мг/гр			
Смесь «Бифидус»	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,004	0,366
Грудное вскармливание	0,01 ± 0,003	0,02 ± 0,009	0,489
Другие смеси	0,02 ± 0,003	0,01 ± 0,002	0,399
iC4			
Смесь «Бифидус»	0,04 ± 0,007	0,08 ± 0,011	0,002
Грудное вскармливание	0,07 ± 0,022	0,07 ± 0,019	0,904
Другие смеси	0,05 ± 0,018	0,09 ± 0,032	0,055

*Примечание.*  
\* Результаты газожидкостной хроматографии в динамике лечения 24 детей, получавших смесь «Бифидус», 21 ребенка, находившегося на грудном вскармливании, 18 детей, питавшихся другими смесями.

до  $72,0 \pm 22,7\%$  или грудное молоко — до  $90 \pm 44\%$ , а у детей, получавших другие смеси, оставался существенно сниженным  $43,2 \pm 7,6\%$  ( $p > 0,05$ ). Тенденция к нормализации С5 чаще встречалась в группе получавших «Бифидус», чем в группах сравнения (46, 13 и 17%, соответственно,  $p = 0,03$ ).

Важно отметить факт статистически значимого повышения уровня анаэробного индекса у детей, получавших «Бифидус». Увеличение этого расчетного показателя у получавших смесь обеспечивалось преимущественно за счет кислоты С3. Клиническое значение имеет и соотношение изомеров к кислотам. Только у получавших «Бифидус» зарегистрировано статистически значимое снижение соотношения  $iC4/C4$  (с  $0,247 \pm 0,059$  до  $0,113 \pm 0,018$ ,  $p = 0,023$  или с 206,4 до 94,5% от референтных значений;  $p = 0,04$ ). В двух других группах также зафиксирована тенденция к снижению этого соотношения (с 526,5 до 188,1% в группе грудного вскармливания и с 194,1 до 142,8% в группе детей, получавших другие смеси,  $p > 0,10$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У половины детей первого года жизни в остром периоде энтероколита отмечены низкие уровни (менее 70% от референтного значения) основных КЖК (С2, С3 и С4) — результат существенного угнетения активности и численности анаэробных микроорганизмов на фоне инфекционного процесса. Сочетание трех факторов, а именно — низких концентраций С4, общего уровня КЖК и высокого индекса изокилот — может характеризовать глубину поражения слизистой толстой кишки на фоне инфекционного процесса и служить

дополнительным основанием для выбора этиотропной терапии.

У трети детей на грудном и каждого десятого — на искусственном вскармливании, в остром периоде диареи обнаружены признаки активной ферментации белков. Это соответствует гиперколонизации преимущественно дистальных отделов кишечника анаэробами с гемолизующей активностью и не характерно для детей такого возраста [9]. Последнее диктует необходимость предпочтения более щадящих методов ведения пациентов с затяжными кишечными расстройствами, особенно если при газожидкостной хроматографии фекалий обнаруживаются высокие концентрации С4 и изомеров кислот на фоне нормального или высокого общего уровня КЖК. Выздоровлению детей, включенных в исследование, сопутствовали тенденции к нарастанию общего уровня КЖК, анаэробного индекса и отношения  $iC5/C5$ , а также снижение индекса изокилот и отношения  $iC4/C4$ . Напротив, с затяжным диарейным синдромом ассоциировали гиперпродукцию С4 и высокое доленое участие  $iC5$  в общем пуле кислот. Настоящее исследование показало, что использование функциональной смеси «Бифидус» в течение 1–1,5 мес способствует селективной пролиферации популяций анаэробных бактерий, преимущественно метаболитизирующих углеводы. Это сближает их по микробиологическим показателям со сверстниками, получающими грудное молоко, способствует нормализации стула и восстановлению баланса анаэробов в толстой кишке. В группе детей, получавших смеси без пребиотиков, отмечена высокая вероятность преимущественной активации анаэробов, способных ферментировать белки, что, вероятно и способствовало неустойчивому характеру стула.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. 415 с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 300 с.
3. Корниенко Е.А. Проблемные вопросы коррекции кишечного биоценоза у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. С. 72–75.
4. Цветкова Л.Н. Пробиотики — вчера, сегодня, завтра / Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2007. С. 61–73.
5. Иконников О.А., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. и др. Способ разделения смеси жирных кислот, фракций С2–С7 методом газожидкостной хроматографии. Патент РФ № 9910669/12. Приоритет от 04.04.1999 г.

6. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей. Пособие для врачей. М.: Прототип, 2006. 56 с.
7. Roy C.C., Kien C.L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? // Nutr Clin Pract. 2006. 21 (4). P. 351–366.
8. Мескина Е.Р., Феклисова Л.В., Ушакова А.Ю. и др. Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника // Вопросы современной педиатрии. 2009. 8 (4). С. 70–78.
9. Andrieux C., Membre J.M., Cayuela C., Antoine J.M. Metabolic characteristics of the faecal microflora in humans from three age groups // Scand J Gastroenterol. 2002. 37 (7). P. 792–798.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Новые возможности терапии различных вариантов ювенильного артрита моноклональными антителами к рецептору интерлейкина 6

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

52

В статье представлен обзор литературы, посвященный роли интерлейкина (ИЛ) 6 в патогенезе ревматоидного артрита и применению блокатора рецептора ИЛ 6 — тоцилизумаба — для лечения ревматоидного артрита и различных вариантов ювенильного артрита. Приведены данные многоцентровых открытых и двойных слепых рандомизированных исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности тоцилизумаба в лечении ревматоидного артрита и ювенильного артрита.

**Ключевые слова:** дети, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, интерлейкин 6, лечение, тоцилизумаб.

Ювенильный артрит — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалительными и деструктивными изменениями в суставах, приводящее к нарушению их функций и инвалидности [1].

Для лечения ревматоидного артрита используются иммунодепрессанты, такие как метотрексат, циклоспорин [2, 3]. Однако современные иммунодепрессанты не всегда позволяют достичь ремиссии болезни [4].

В последнее время появились новые препараты для лечения ювенильного артрита — биологические агенты [5–12]. Их мишенью являются биологически активные вещества, такие как фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и другие цитокины, являющиеся ключевыми звеньями в патогенезе ревматоидного артрита, а также ко-стимулирующие молекулы [13]. Одним из центральных провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в событиях при ревматоидном и ювенильном артрите,

Ye.I. Alekseyeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn

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

## New opportunities of treatment of different types of juvenile arthritis with monoclonal antibodies to the interleukin 6 receptor

The article observes the data on the role of interleukin (IL) 6 in pathogenesis of rheumatoid arthritis and treatment of rheumatoid arthritis and different types of juvenile arthritis with blocker IL 6 receptor (tocilizumab). The data on multicenter open-labeled and double-blinded randomized studies on effectiveness and safety of tocilizumab are reviewed. The results of studies showed high effectiveness and safety of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis and juvenile arthritis.

**Key words:** children, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, interleukin 6, treatment, tocilizumab.



является интерлейкин (ИЛ) 6, продуцируемый Т и В лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, остеобластами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками, мезангиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками [14]. ИЛ 6 активирует пролиферацию Т лимфоцитов, дифференцировку В лимфоцитов [15], мегакариоцитов, макрофагов и цитотоксичных Т лимфоцитов [16], а также уменьшает число Т регулирующих лимфоцитов [17]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [18]. ИЛ 6 является ответственным за развитие лихорадки при ювенильном артрите [19, 20], а также анемии за счет стимуляции секреции гепатоцитами гепсидина, который в свою очередь уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа, необходимого, как известно, для эритропоэза [21–24]. В нормальных концентрациях ИЛ 6, усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [24, 25]. В повышенных концентрациях ИЛ 6, наоборот, блокирует выработку этих гормонов, что в свою очередь может быть причиной развития усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставания в росте детей с ювенильным артритом [24, 25].

Таким образом, развитие таких системных проявлений ревматоидного артрита как усталость, депрессия, лихорадка, высокая концентрация белков острой фазы, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такое грозное осложнение ревматоидного артрита как амилоидоз связывается с гиперпродукцией ИЛ 6 [26].

ИЛ 6 также стимулирует костную резорбцию и активацию остеокластов [27]. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с активностью ревматоидного артрита и прогрессированием костно-хрящевой деструкции [28].

Учитывая важнейшую роль ИЛ 6 в развитии как суставных, так и внесуставных проявлений ревматоидного и ювенильного артрита был создан препарат, ингибирующий активность рецептора ИЛ 6 и, таким образом, самого цитокина — тоцилизумаб.

Тоцилизумаб (Актемра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ 6 [29]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита [30], а в Японии — ревматоидного артрита, полиартрикулярного и системного вариантов ювенильного артрита [31]. Тоцилизумаб селективно и конкурентно связывает растворимый и мембранный рецептор к ИЛ 6 и блокирует трансмиссию сигнала цитокина в клетку [32].

Данные о фармакокинетических свойствах тоцилизумаба представлены в европейском отчете о свойствах препарата, где 1793 больным ревматоидным артритом проводилась инфузия тоцилизумаба в течение 1 часа в дозах 4 или 8 мг/кг каждые 4 нед в течение 24 нед исследования [30]. Дозозависимый эффект тоцилизумаба также изучали у 15 японских больных ревматоидным артритом, у которых препарат применялся в дозах 2, 4 или 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед в течение 6 нед исследования [33]. В результате было показано, что период полувыведения тоцилизумаба является дозозависимым и при снижении концентрации препарата уменьшается с 14 до 8 дней [30]. Период полураспада после первого введения тоцилизумаба в дозах 2, 4 или 8 мг/кг массы тела составил 74, 97 и 160 ч, соответственно. После третьей инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг массы тела

период полувыведения увеличился до 242 ч, что сравнимо с аналогичным показателем для человеческого иммуноглобулина G [33].

Клиренс тоцилизумаба не зависел от сопутствующей терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами. Возраст, пол, этническая принадлежность также не оказывали достоверного влияния на фармакокинетические свойства препарата [30].

В мире было проведено 9 больших (с числом участников больше 100) рандомизированных, многоцентровых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом [34–43]. Все исследования (кроме SAMURAI [35]) по дизайну являлись двойными слепыми (табл. 1) [44]. Критерием включения для всех исследований (кроме AMBITION [37]) была неэффективность ранее проводимой монотерапии метотрексатом [36, 39, 40, 43], одним и более иммунодепрессантом [34, 35, 41, 43] или блокатором ФНО  $\alpha$  [42]. В исследовании SAMURAI [35] и CHARISMA [39] были включены пациенты с ранним ревматоидным артритом, в другие испытания — пациенты с длительным анамнезом болезни [34, 36–38, 40–43]. Диагноз ревматоидного артрита выставлялся, соответственно, критериям Американской коллегии ревматологов — АКР, продолжительность болезни была  $\geq 3$  [37] или  $\geq 6$  мес [34, 35, 39–42] (и менее 5 лет в исследовании SAMURAI [35]); у всех пациентов выявлялись признаки активной болезни (число опухших суставов  $\geq 6$  [34, 35, 37–42], число суставов с активным артритом  $\geq 6$  [34, 35, 39] или  $\geq 8$  [37, 40–42]; СОЭ  $\geq 28$  мм/час [38–37] или  $\geq 30$  мм/час [34, 35], а сывороточная концентрация С-реактивного белка  $\geq 1,0$  [34, 38–42] или  $\geq 2,0$  мг/дл [35]).

Инфузии тоцилизумаба проводились в течение 1 часа каждые 4 нед. В исследованиях эффективности монотерапии тоцилизумабом [34, 35, 37–39] пациенты были рандомизированы на группы больных, получавших только тоцилизумаб или метотрексат (другие иммунодепрессанты) в стабильной дозе. Доза метотрексата в исследованиях варьировала от 10 до 25 мг в неделю, доза преднизолона не превышала 10 мг/сут. Оценка эффективности лечения проводилась по критериям АКР 20, 50 и 70. Эти критерии учитывают следующие показатели: число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений), оценку пациентом и врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценку боли пациентом с помощью ВАШ, функциональную способность по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), СОЭ или уровень СРБ. Показатели АКР 20, 50 и 70 определяются как минимум 20, 50 или 70%-е улучшение, по сравнению с исходным значением, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции в сочетании с аналогичным уменьшением не менее трех из пяти оставшихся показателей [45].

Результаты многоцентровых исследований представлены в табл. 1 [44]. В исследовании AMBITION было доказано, что монотерапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела эффективнее, чем монотерапия метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом [37]. Улучшение по критериям АКР 20 через 24 нед терапии было зарегистрировано у 69,9% больных, лечившихся тоцилизумабом, и у 52,5% — метотрексатом ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что монотерапия тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела была более эффективна, чем монотерапия метотрексатом [39] или другими иммунодепрессантами [35] у пациентов с ранним ревматоид-

Таблица 1. Исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом [44]

Исследование (продолжительность, нед)	Средняя длительность РА	Предыдущая терапия (среднее число иммунодепрессантов)	Лечение, мг/кг	Число пациентов, абс.	Клинический ответ по критериям АКР			Ремиссия (% пациентов с DAS28 < 2,6)
					АКР 20 <sup>a</sup>	АКР 50	АКР 70	
Пациенты, лечившиеся иммунодепрессантами с эффектом								
ABMITION <sup>6</sup> (24)	6 лет	MT или антиФНО (1, 2)	TC3 8 MT	286 284	70 <sup>+++</sup> 53	44 <sup>++</sup> 34	28 <sup>+++</sup> 15	34 12
Пациенты, рефрактерные к терапии иммунодепрессантами								
Пациенты с ранним РА								
CHARISMA (16)	10 мес	MT (нет данных) <sup>7</sup>	TC3 2 <sup>b</sup>	53	31	6	2	Нет данных
			TC3 4 <sup>b</sup>	54	61 <sup>+</sup>	28	6	Нет данных
			TC3 8	52	63 <sup>+</sup>	41	16	17
			TC3 2 + MT <sup>b</sup>	52	64 <sup>+++</sup>	32	14	Нет данных
			TC3 4 + MT <sup>b</sup>	49	63 <sup>+++</sup>	37	12	Нет данных
			TC3 8 + MT <sup>b</sup>	50	74 <sup>+++</sup>	53 <sup>+</sup>	37 <sup>+</sup>	34
SAMURAI (52)	2 года	ИД (2,8)	MT <sup>b</sup>	49	41	29	16	8
			TC3 8	157	78 <sup>+++</sup>	64 <sup>+++</sup>	44 <sup>+++</sup>	59 <sup>+++</sup>
			ИД <sup>d</sup>	145	34	13	6	3
Пациенты с длительным течением РА								
LITHE (52)	Нет данных	ИД (включая MT)	TC3 4 + MT <sup>b</sup>	399	47 <sup>e</sup>	29	16	30
			TC3 8 + MT <sup>b</sup>	398	56 <sup>+++e</sup>	36 <sup>+++</sup>	20 <sup>+++</sup>	47 <sup>+++</sup>
Nishimoto и др. (12)	7,6 лет <sup>ж</sup>	ИД (4–5 ИД <sup>ж</sup> )	MT <sup>b</sup>	393	25 <sup>e</sup>	10	4	8
			TC3 4	54	57 <sup>**</sup>	26 <sup>**</sup>	20 <sup>*</sup>	Нет данных
			TC3 8	55	78 <sup>***†</sup>	40 <sup>**</sup>	14 <sup>*</sup>	Нет данных
			Плацебо	53	11	2	0	Нет данных
OPTION (24)	8 лет	MT (1,6 ИД)	TC3 4 + MT <sup>b</sup>	213	48 <sup>+++</sup>	31 <sup>+++</sup>	12 <sup>+++</sup>	13 <sup>+++</sup>
			TC3 8 + MT <sup>b</sup>	205	59 <sup>+++</sup>	44 <sup>+++</sup>	22 <sup>+++</sup>	27 <sup>+++</sup>
			Плацебо + MT <sup>b</sup>	204	26 <sup>a</sup>	11	2	1
RADIATE (24)	12 лет	антиФНО <sup>3</sup> (2,0 ИД)	TC3 4 + MT <sup>b</sup>	161	30 <sup>+++</sup>	17 <sup>+++</sup>	5	8
			TC3 8 + MT <sup>b</sup>	170	50 <sup>+++</sup>	29 <sup>+++</sup>	12 <sup>++</sup>	30 <sup>+++</sup>
SATORI (24)	9 лет	MT (3,5 ИД)	Плацебо + MT <sup>a</sup>	158	10	4	1	2
			TC3 8	61	80 <sup>+++</sup>	49 <sup>+++</sup>	30 <sup>+++</sup>	43 <sup>+++</sup>
TOWARD (24)	10 лет	ИД (1,6 ИД/антиФНО)	MT <sup>b</sup>	64	25	11	6	2
			TC3 8 + ИД <sup>и</sup>	803	61 <sup>+++</sup>	38 <sup>+++</sup>	21 <sup>+++</sup>	30 <sup>+++</sup>
			Плацебо + ИД <sup>и</sup>	413	25	9	3	3

Примечание.  
РА — ревматоидный артрит; MT — метотрексат; ИД — иммунодепрессанты; TC3 — тоцилизумаб; ФНО — фактор некроза опухоли; АКР 20, 50 и 70 — 20%, 50% и 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов; DAS 28 — индекс активности болезни по 28 суставам;  
<sup>a</sup> — первичный критерий эффективности для всех исследований, кроме SAMURAI и LITHE; <sup>b</sup> — включая пациентов, ранее не получавших метотрексат или не получавших метотрексат в течение последних 6 мес; <sup>c</sup> — метотрексат в дозе 7,5–20, 8 или 10–25 мг/нед; <sup>d</sup> — большинство пациентов получали от 1 до 3 различных иммунодепрессантов, 50% лечились блокаторами ФНО α; <sup>e</sup> — пациенты получали метотрексат (29% — монотерапию, 56% — в комбинации с другими иммунодепрессантами) или другие иммунодепрессанты (14%); <sup>f</sup> — второй критерий эффективности; <sup>ж</sup> — медиана; <sup>з</sup> — три группы пациентов: 42–50% получали один блокатор ФНО α, 32–44% — 2 блокатора ФНО α, 12–18% — более чем 3 блокатора ФНО α; <sup>и</sup> — пациенты продолжали получать стабильную дозу метотрексата и других иммунодепрессантов;  
<sup>\*</sup>  $p < 0,01$ , <sup>\*\*</sup>  $p < 0,001$  — при сравнении результатов монотерапии тоцилизумабом с группой плацебо; <sup>†</sup>  $p < 0,05$ , <sup>++</sup>  $p < 0,01$ , <sup>+++</sup>  $p < 0,001$  — в сравнении с иммунодепрессантами; <sup>††</sup> — в сравнении с тоцилизумабом в дозе 4 мг/кг.

ным артритом. Улучшение по критериям АКР 20 было зарегистрировано более чем у 63% больных, лечившихся тоцилизумабом, у 41% пациентов, лечившихся метотрексатом, и у 34% — другими иммунодепрессантами ( $p < 0,05$ ; табл. 1) [35, 39]. Статистически значимые различия в эффективности для этих групп больных были зарегистрированы и при учете результатов лечения по критериям АКР 50 и 70 [35].

В исследовании SAMURAI было доказано, что терапия тоцилизумабом останавливает костно-хрящевую деструкцию суставов. Через год лечения приостановление прогрессирования костно-хрящевой деструкции было зарегистрировано у 56% пациентов, лечившихся тоцилизумабом, и у 39% — иммунодепрессантами ( $p < 0,01$ ) [35].

Важно отметить, что у пациентов с ранним ревматоидным артритом лечение тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом более эффективно, чем монотерапия метотрексатом [39]. Так, через 16 нед наблюдения ремиссия болезни была достигнута у 34% пациентов, лечившихся комбинацией тоцилизумаба и метотрексатом, и лишь у 8% пациентов, получавших метотрексат [39].

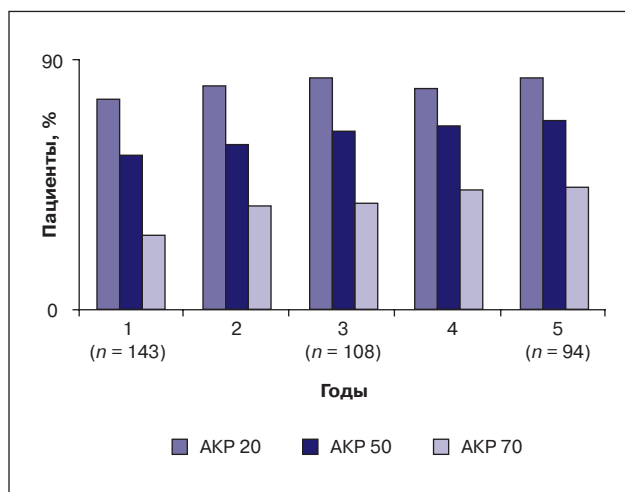
Немаловажный интерес представляют исследования эффективности лечения тоцилизумабом пациентов с длительно текущим, рефрактерным к иммуносупрессивной терапии ревматоидным артритом (медиана длительности болезни 7,6 [34] и 9 лет [36]). Улучшение по критерию АКР 20 было зарегистрировано у 78% больных, лечившихся только тоцилизумабом, и лишь у 11 и 25% пациентов, получавших плацебо и метотрексат, соответственно (табл. 1) [34, 36].

Одно из самых длительных исследований, посвященное оценке безопасности и эффективности монотерапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом, проводилось на протяжении 5 лет (STREAM) [46]. На рис. 1 представлена частота улучшения по критериям АКР 20, 50 и 70, зарегистрированная в течение всего периода наблюдения [44, 45]. Через 5 лет лечения у 55% больных была установлена ремиссия болезни. Важно отметить, что лечение тоцилизумабом позволило снизить дозу кортикостероидов у 78 (89%) и полностью отменить их у 28 (32%) из 88 больных [46].

В других исследованиях было доказано, что комбинация тоцилизумаба с иммунодепрессантами более эффективно, чем лечение метотрексатом или другими иммунодепрессантами, купирует клинические проявления болезни [40–43], обеспечивает замедление костно-хрящевой деструкции суставов [43] у пациентов с длительным течением ревматоидного артрита (продолжительность болезни от 8 до 12 лет) (табл. 1 [45]).

Особого внимания заслуживают данные по безопасности лечения тоцилизумабом. Проведенные исследования показали, что внутривенное введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в качестве монотерапии [34–37, 39] или в сочетании с иммунодепрессантами [39–42] хорошо переносилось пациентами с ревматоидным артритом. Анализ безопасности препарата у 2644 пациентов, участвовавших в 5 исследованиях (AMBITION [37], LITHE [43], OPTION [40], TOWARD [41], RADIATE [42]), показал, что наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции респираторного тракта, назофарингит, головная боль, гипертензия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [30]. В исследовании Nishimoto N. и соавт. серьезные нежелательные явления развились у 2,8% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом и у 3,8% — плацебо [34]. В течение 5-летнего исследования STREAM число случаев серьезных нежелательных реакций составило

**Рис. 1.** Эффективность длительной терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг (исследование STREAM)\*



*Примечание.*

\* Пациенты, закончившие двойную слепую фазу исследования, продолжали получать тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели в течение 5 лет.

АКР 20, 50, 70 — 20%, 50%, 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов.

27,5 на 100 пациентов-лет [46]. В других исследованиях серьезные нежелательные явления отмечались у 4–18% больных, получавших монотерапию тоцилизумабом [35, 37, 39], у 6–14% — его комбинацию с иммунодепрессантами [39, 40, 42], и у 3–13% пациентов, лечившихся метотрексатом или другими иммунодепрессантами [35, 37, 39, 40, 42]. Частота развития серьезных инфекционных заболеваний была ниже у пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом, чем его комбинацию с иммунодепрессантами [37, 39–42] (табл. 2 [45]).

Проводилась также оценка влияния терапии тоцилизумабом на липидный спектр сыворотки у больных ревматоидным артритом. Было выявлено повышение сывороточной концентрации общего холестерина, холестерина высокой плотности и триглицеридов [34–37, 39–42], однако индекс атерогенности в большинстве случаев оставался неизменным [35, 39], а повышение частоты развития ишемической болезни сердца не отмечалось [42].

Важно отметить, что лечение тоцилизумабом ассоциировалось со снижением числа нейтрофилов [39, 41, 42]. Нейтропения ниже 1000 и 500 в мл встречалась у 3 и 0,3% больных, соответственно, получавших тоцилизумаб, и у <0,1% пациентов (<1000), лечившихся иммунодепрессантами [30]. Однако нейтропения не сопровождалась развитием инфекционных заболеваний [30, 41, 42].

Инфузионные реакции, такие как гипертензия, головная боль, сыпь, встречались у 7 и 5% больных, получавших тоцилизумаб или плацебо в сочетании с иммунодепрессантами, соответственно [30]. Все случаи не требовали дополнительной терапии и купировались самостоятельно [30]. Анафилактические реакции наблюдались только у 6 (0,2%) из 3778 пациентов [30]. Клинически значимые реакции гиперчувствительности послужили причиной отмены препарата у 13 (0,3%) из 3778 больных ревматоидным артритом. Антитела к тоцилизумабу были выявлены у 46 (1,6%) из 2876 пациентов, у 6 из них развились клинически значимые реакции гиперчувствительности, у 5 — препарат был отменен [30].

Таблица 2. Случаи серьезных инфекций у пациентов, лечившихся тоцилизумабом в дозе 2, 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели [44]

Исследование	Лечение	Число пациентов с серьезными инфекциями (%)	Инфекции (число пациентов)
AMBITION	ТЦЗ 8	4 из 288 (1,4)	Нет данных
	МТ	2 из 284 (0,7)	Нет данных
CHARISMA	ТЦЗ 2	4 из 53 (7,6)	ОРИ (2), абсцесс (1), остеомиелит (1)
	ТЦЗ 4	0	
	ТЦЗ 8	0	
	ТЦЗ 2 + МТ	0	
	ТЦЗ 4 + МТ	0	
	ТЦЗ 8 + МТ	3 из 50 (6)	Сепсис (2), инфекционный артрит (1)
	МТ	0	
OPTION	ТЦЗ 4 + МТ	3 из 212 (1)	Нет данных
	ТЦЗ 8 + МТ	6 из 206 (3)	Нет данных
	Плацебо + МТ	2 из 204 (1)	Нет данных
RADIATE	ТЦЗ 4 + МТ	3 из 163 (1,8)	Некротизирующая пневмония
	ТЦЗ 8 + МТ	8 из 175 (4,6)	Стафилококковый полиартрит
	Плацебо + МТ	5 из 160 (3,1)	Уросепсис, остеомиелит/целлюлит
SAMURAI	ТЦЗ 8	12 из 157 (7,6)	Пневмония (3), ОРИ (2), целлюлит (2), гастроэнтерит (1), герпес Зостер (1), простой герпес (1), абсцесс перианальной области (1), недифференцированная инфекция (1)
	ИД	8 из 145 (5,6)	Гастроэнтерит (3), пневмония (2), ОРИ (1), герпес Зостер (1), сепсис (1)
TOWARD	ТЦЗ 8 + ИД	22 из 802 (2,7)	Целлюлит (5), пневмония (3), герпес Зостер (3)
	Плацебо + ИД	8 из 414 (1,9)	Пневмония

Примечание.  
ТЦЗ — тоцилизумаб; МТ — метотрексат; ОРИ — острые респираторные инфекции; ИД — иммунодепрессанты.

Необходимо отметить, что число случаев онкологических заболеваний, выявленных при лечении тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом в Японии, не превышало аналогичный показатель в общей популяции больных этим заболеванием в стране [47]. Особого внимания заслуживает опыт применения тоцилизумаба в педиатрической ревматологии. На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом детей с полиарткулярным и системным вариантами ювенильного артрита [48–55]. В одном из первых исследований оценивалась эффективность тоцилизумаба у детей с олиго- и полиартритом в течение 48 нед [48]. По дизайну это было проспективное открытое многоцентровое исследование. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 4 нед. Эффективность оценивалась по педиатрическим критериям АКР<sub>педи</sub>, которые учитывают следующие показатели: оценку пациентом (родителем) общего состояния здоровья ребенка, оценку врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональную способность по опроснику CHAQ, число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции и СОЭ. Показатели

АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70%-е улучшение, по сравнению с исходным значением, не менее трех из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя [56]. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 52 нед (от 16 до 64 нед), 11 (58%) из 19 пациентов продолжали получать терапию препаратом более 48 нед. У всех 11 детей было установлено 30 и 50% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub>, а у 10 (91%) — 70% улучшение через 48 нед лечения (табл. 3 [48]). Одному ребенку препарат был отменен в связи с обнаружением к нему антител. В течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений и случаев туберкулезной инфекции. В основном отмечались нежелательные явления легкой и средней тяжести, такие как инфекции респираторного тракта, незначительное повышение уровня трансаминаз и липидов в сыворотке крови. Таким образом, данное исследование показало, что тоцилизумаб высокоэффективен и безопасен для лечения детей с олиго- и полиарткулярными вариантами ювенильного артрита. В настоящее время начато международное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследова-



**Таблица 3.** Динамика показателей активности болезни у пациентов с олиго- и полиартикулярным вариантами ювенильного артрита, лечившихся тоцилизумабом [48]

Показатель	Исходно	Через 12 нед, n = 19	Через 24 нед, n = 17	Через 36 нед, n = 17	Через 48 нед, n = 11
Число суставов с активным артритом	14,3	3,0	1,9	1,8	2,9
Число суставов с ограничением функций	9,4	5,4	4,5	3,5	5,1
Оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	63,8	14,6	10,7	9,8	9,7
Оценка пациентом активности болезни по ВАШ, баллы	58,5	27,5	17,1	19,2	15,3
СНАQ	1,34	0,91	0,75	0,71	0,66
СОЭ, мм/час	46,3	15,1	5,0	5,9	6,6
СРБ, мг/дл	2,63	0,64	0,04	0,02	0,03
АКР 30	–	94,7%	94,1%	94,1%	100%

*Примечание.*

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; АКР 30 — 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов; СНАQ — индекс функциональной недостаточности по опроснику СНАQ.

ние эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с активным полиартритом.

Немаловажный интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (III фаза) [51]. В исследование были включены дети в возрасте от 2 до 19 лет. За 2 нед до начала терапии тоцилизумабом пациентам отменили иммунодепрессанты, внутривенное и внутрисуставное введение глюкокортикоидов, за 12 нед — блокаторы ФНО  $\alpha$ . Доза глюкокортикоидов для перорального приема оставалась стабильной в течение 2 нед до начала исследования. Критериями включения являлись повышенная сывороточная концентрация С-реактивного белка ( $> 15$  мг/л), неадекватный ответ на терапию глюкокортикоидами в дозе до 0,2 мг/кг массы тела в течение 3 мес. Критериями исключения из исследования были другие серьезные конкурентные заболевания, лейкопения ( $< 3,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л), заболевания сердца, синдром активации макрофагов. Все пациенты были обследованы на наличие активных инфекций, им была проведена рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки для исключения пневмонии и туберкулеза.

Исследование проходило в 8 разных медицинских центрах в Японии и состояло из трех фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой плацебоконтролируемой и 48-недельной открытой. Пациенты, достигшие 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР, и больные, у которых сывороточная концентрация С-реактивного белка была ниже 5 мг/л через 6 нед открытой фазы, были рандомизированы во вторую слепую фазу на две группы. Дети первой группы лечились тоцилизумабом, дети второй группы получали плацебо. В третью открытую фазу были включены дети, закончившие первую и вторую фазы исследования. Препарат вводился в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Оценка эффективности терапии проводилась по педиатрическим критериям АКР<sub>педи</sub> 30, 50 и 70. Системные проявления болезни оценивались путем подсчета их общего числа. Число

системных проявлений могло варьировать от 0 до 8. Они включали: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, спленомегалию, гепатомегалию и серозиты.

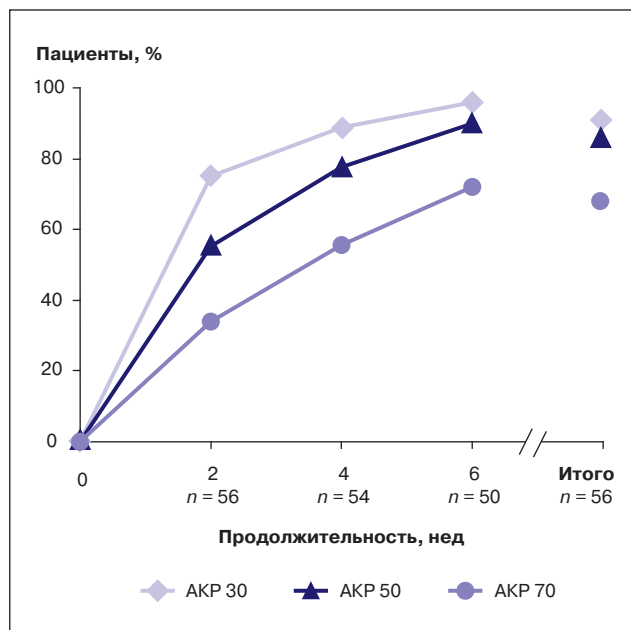
Таким образом, в исследование вошло 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее получали терапию глюкокортикоидами, большинство лечилось иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов была средняя степень активности болезни: уровень СОЭ составил 45 (разброс 8–125) мм/час, концентрация С-реактивного белка — 44 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка была у 49 (88%) из 56 детей.

В течение начальной открытой фазы 6 пациентов выбыло из исследования: трое — в связи с обнаружением антител IgE к тоцилизумабу, двое — из-за серьезных нежелательных явлений (анафилактическая реакция и ректальное кровотечение), один — из-за неэффективности терапии. У 6 больных к окончанию открытой фазы не было зарегистрировано улучшения по критерию АКР<sub>педи</sub> 30 и снижения сывороточной концентрации С-реактивного белка менее 5 мг/л. Таким образом, во вторую фазу было включено 43 пациента (один больной был исключен из анализа), из них 20 больных рандомизированы в группу тоцилизумаба, 23 — в группу плацебо.

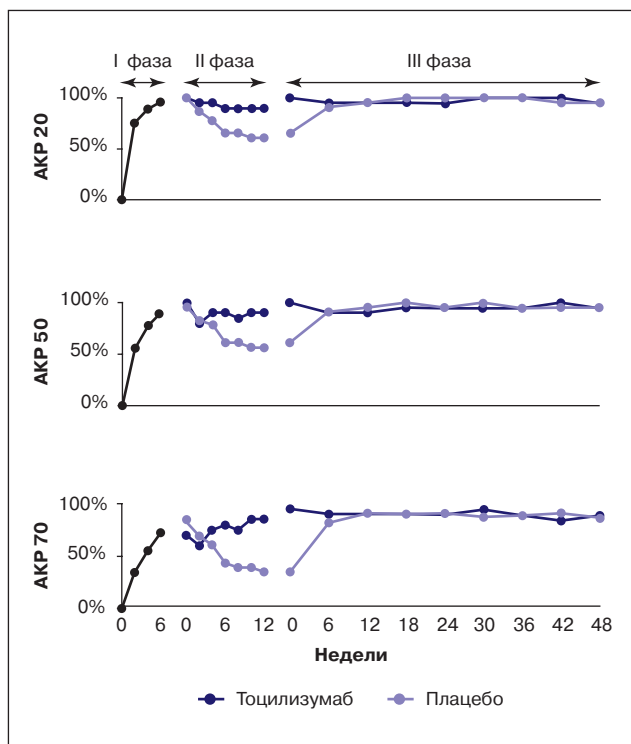
Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе, показал, что 30, 50 и 70%-е улучшение было выявлено у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно (рис. 2). Через 2 нед у 48 (86%) больных сывороточная концентрация С-реактивного белка была менее 5 мг/л. Через 6 нед терапии тоцилизумабом у 44 (79%) пациентов определялось сочетание двух критериев: АКР<sub>педи</sub> 30 и снижение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови менее 5 мг/л. Число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления болезни, уменьшилось с 49 (88%) и составило 33 (59%) в начальной открытой фазе.

Двойную слепую фазу с улучшением по критерию АКР<sub>педи</sub> 30 и сывороточной концентрацией С-реактивного

**Рис. 2.** Улучшение по педиатрическим критериям АКР в начальной открытой фазе исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита [51]



**Рис. 3.** Эффективность тоцилизумаба по педиатрическим критериям АКР у детей с системным вариантом ювенильного артрита в двойной слепой и 48-недельной открытой фазах исследования [51]



белка менее 5 мг/л завершили 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, и только 4 (17%) из 23 в группе плацебо. Улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 50 и 70 было установлено, соответственно, у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей группы тоцилизумаба, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей группы плацебо (рис. 3) [51].

В завершающую открытую 48 нед фазу было включено 50 детей. Из них 6 детей, не включенных в двойную слепую, и 44 ребенка рандомизированных в двойную слепую фазу исследования, 27 детей продолжали получать тоцилизумаб, 23 больным, лечившихся плацебо в двойной слепой фазе, препарат был вновь назначен. 48 (96%) продолжали получать тоцилизумаб. Через 48 нед 30, 50, 70%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно. СОЭ снизилась до 3 (разброс 0–12) мм/час, т.е. на 93% (79–100), сывороточная концентрация С-реактивного белка — до 0,1 (0–2) мг/л, т.е. на 100% (95–100). Необходимо отметить, что в ходе исследования было отмечено повышение концентрации гемоглобина — со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, и снижение числа тромбоцитов — 418 (168–862);  $302 \times 10^9/\text{л}$  (131–556), до и на фоне лечения тоцилизумабом.

На протяжении всего исследования все пациенты получали стабильную дозу глюкокортикоидов. В дальнейшем она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у больных, не закончивших вторую фазу и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба отмечалось улучшение состояния (см. рис. 3) [51].

В течение всего периода наблюдения не было зафиксировано случаев смерти, синдрома активации макрофагов. Однако, как уже было отмечено выше, было выявлено два серьезных нежелательных явления в начальной открытой фазе исследования: анафилактическая реакция у пациента с отрицательным титром IgE к тоцилизумабу, в анамнезе у которого отмечались аллергические реакции на аспирин и инфликсимаб; кровотечение из ЖКТ у другого ребенка с хронической диарей и ректальными кровотечениями.

Лечение тоцилизумабом было прервано у двух пациентов во время двойной слепой фазы. У одного ребенка из-за развития инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с повышением АСТ до 527 Ед/л, АЛТ — до 676 Ед/л и ЛДГ — до 874 Ед/л, в сочетании с нейтропенией (963 кл. в мл). Через 3 нед лабораторные показатели нормализовались, и ребенку вновь был назначен тоцилизумаб в рамках проведения 3 фазы исследования. У другого больного лечение тоцилизумабом было прервано в связи с развитием инфекции герпес Зостер и вновь возобновлено после курса терапии ацикловиром и купирования клинических симптомов болезни.

В третьей фазе исследования было выявлено 13 серьезных нежелательных реакций, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. Четверем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит — у 33 (59%) больных, инфекции верхних отделов респираторного тракта — у 19 (34%), гастроэнтерит — у 16 (29%) и бронхит — у 14 (25%) больных. Повышение концентрации АЛТ отмечалось у 16 (29%), АСТ — у 12 (21%), ЛДГ — у 10 (18%) детей. Также было выявлено незначительное повышение сывороточной концентрации общего холестерина, но в пределах верхней границы нормы. Случаев туберкулеза зарегистрировано не было.

Таким образом, результаты данного исследования показали высокую эффективность и безопасность терапии тоцилизумабом у больных с системным вариантом ювенильного артрита.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования [51], где оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения тоцилизумабом у пациен-



# АКТИВНЫЙ ТЕМп жизни без РА



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

[www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-Pl-en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-Pl-en.pdf)

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

 **АКТЕМРА®**  
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-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](http://www.roche.ru)





тов с системным вариантом ювенильного артрита [49]. В исследование было включено 56 детей из описанного выше исследования III фазы и 11 детей из исследования эффективности и безопасности препарата II фазы (29 мальчиков, 38 девочек). Медиана возраста составила 8 лет (от 2 до 19), медиана длительности болезни — 3,8 лет (от 0,4 до 16,2 лет). Девяти детям препарат был отменен: 4 — в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, 4 — из-за формирования к нему антител, одному — в связи с неэффективностью лечения. По этим причинам у 8 из 9 больных терапия была завершена в первые 9 нед исследования. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года) (максимально 324 нед или 6 лет). 53 (79%) из 67 пациентов продолжили получать тоцилизумаб четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, а серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3-х лет не было выявлено случаев оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний и смертельных случаев. Улучшение по педиатрическим критериям АКР 30, 50, 70 и 90 было зарегистрировано у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ( $n = 58$ ), и у 96, 96, 88 и 73% больных через 168 нед ( $n = 51$ ), соответственно. Важно отметить, что все больные, включенные в исследование, получали глюкокортикоиды. Дозу преднизолона удалось снизить на 50% через 168 нед терапии 77% больным. Интересным представляется тот факт, что 8 детям тоцилизумаб был отменен в связи с развитием длительной ремиссии, однако у 6 из них отмечалось обострение болезни через 7–82 нед после последней инфузии тоцилизумаба, что послужило причиной для возобновления терапии [48].

Результаты данного исследования подтверждают эффективность и безопасность тоцилизумаба при длительном 3-х летнем лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E., eds. *Textbook of pediatric rheumatology*, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2005. P. 291–303.
2. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2008. V. 59. № 6. P. 762–784.
3. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years) // *Rheumatology (Oxford)*. 2006. V. 45. № 9. P. 1167–1169.
4. Voll R.E., Kalden J.R. Do we need new treatment that goes beyond tumor necrosis factor blockers for rheumatoid arthritis? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. V. 1051. P. 799–810.
5. Quartier P., Taupin P., Bourdeaut F. et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type // *Arthritis Rheum*. 2003. V. 48. P. 1093–1101.
6. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 1. С. 56–66.
7. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 2. С. 42–54.
8. Алексеева Е.И., Козлова А.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Чомахидзе А.М. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 2. С. 20–26.
9. Алексеева Е.И., Слепцова Т.В., Валиева С.И. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 4. С. 42–50.
10. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. и др. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 3. С. 88–94.
11. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. и др. Перспективы применения растворимых рецепторов к ФНО-альфа в терапии ювенильных артритов // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7. № 5. С. 51–57.
12. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 51–57.
13. Siddiqui M.A. The efficacy and tolerability of newer biologic agents in rheumatoid arthritis: best current evidence // *Curr. Opin. Rheumatol*. 2007. V. 19. № 3. P. 308–318.
14. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 // *Blood*. 1989. V. 74. P. 1–10.
15. Yoshizaki K., Nakagawa T., Kaieda T. et al. Induction of proliferation and IgG-production in human B leukemic cells by antiimmunoglobulins and T cell factors // *J. Immunol*. 1982. V. 128. P. 1296–1301.
16. Veldhoen M., Hocking J.R., Atkins J.C. et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells // *Immunity*. 2006. V. 24. P. 179–189.
17. Akira S., Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine // *Adv. Immunol*. 1993. V. 54. P. 1–78.

Немаловажный интерес представляет исследование влияния тоцилизумаба на рентгенологические изменения костно-хрящевой ткани суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита [49, 52, 54]. В исследование Y. Inaba и соавт. было включено 20 детей [49]. Все пациенты лечились тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед. Период наблюдения составил, в среднем, 41 мес (11–82). Число суставов с активным артритом в процессе лечения уменьшилось с 3,3 (0–12) до 0,3 (0–4), число лейкоцитов снизилось — с 13,8 до 6,4 тыс. кл. в мм<sup>3</sup>, СОЭ — с 44 до 3 мм/ч, сывороточная концентрация С-реактивного белка — с 6,7 до 0,01 мг/дл. По данным рентгенологического исследования всех крупных суставов выявлено улучшение на фоне лечения тоцилизумабом. Уменьшилась частота выявления окколосуставного остеопороза (исходно у 84%, через 41 мес — у 30% детей), утолщения мягких тканей (с 45 до 9%, соответственно), сужения суставных щелей, субхондральных кист и костных эрозий. Только у одного пациента сохранялось 4 сустава с активным артритом и наблюдалось прогрессирование деструктивных изменений после лечения тоцилизумабом.

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

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности применения гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 — препарата тоцилизумаб, свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении взрослых больных с ревматоидным артритом и детей с различными вариантами ювенильного артрита. Препарат индуцирует развитие ремиссии болезни, высокоэффективен в качестве монотерапии, обеспечивает торможение костно-хрящевой деструкции, не вызывает тяжелых осложнений и очень перспективен для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита.



18. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // *FEBS Lett.* 1988. V. 232. P. 347–350.
19. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. V. 13. P. 2585–2593.
20. Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A., Hardwick A.J. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1991. V. 69. P. 1465–1469.
21. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. P. 1271–1276.
22. Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C. et al. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. P. 9035–9039.
23. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // *Eur. J. Immunol.* 1990. V. 20. P. 1927–1931.
24. Tsigos C., Papankolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // *Neuroendocrinology.* 1997. V. 66. P. 54–62.
25. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // *Diabetes Obes. Metab.* 2005. V. 7. P. 729–736.
26. Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // *Autoimmun. Rev.* 2008. V. 7. P. 223–228.
27. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 11924–11928.
28. Cronstein B.N. Interleukin-6: a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 2007. V. 65. Suppl. 1. S. 11–15.
29. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008. V. 181. P. 151–160.
30. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-Pl-en.pdf> [accessed 2009 Mar 23].
31. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp> [accessed 2008 Sep 24].
32. Mihara M., Kasutani K., Okazaki M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family // *Int. Immunopharmacol.* 2005. V. 5. № 12. P. 1731–1740.
33. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study // *J. Rheumatology.* 2003. V. 30. № 7. P. 1426–1435.
34. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50. № 6. P. 1761–1769.
35. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab // *ANN. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. № 9. P. 1162–1167.
36. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy // *Mod. Rheumatol.* 2009. V. 19. № 1. P. 12–19.
37. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. V. 69. № 1. P. 88–96.
38. Sebba A.I., Calvo A., Li X. et al. Tocilizumab monotherapy improves quality of life compared with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: «The AMBITION study [abstract no. FRI0174] // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. V. 67. Suppl II. P. 342.
39. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. № 9. P. 2817–2829.
40. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial // *Lancet.* 2008. V. 371. № 9617. P. 987–997.
41. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study // *Arthritis Rheum.* 2008. V. 58. № 10. P. 2968–2980.
42. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. V. 67. № 11. P. 1516–1523.
43. Kremer J.M., Fleischmann R.M., Halland A.M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the LITHE study. 72 nd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the 44 th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. San Francisco, 2008. Abstract L14.
44. Oldfield V., Dhillon S., Plosker L.G. Tocilizumab: a review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis // *Drugs.* 2009. V. 69. № 5. P. 609–632.
45. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* 1995. V. 38. P. 727–735.
46. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. № 10. P. 1580–1584.
47. Yamanaka H., Nishimoto N., Inoue E. et al. Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in comparison to those in an observational cohort of Japanese patients and a Japanese population database [abstract no. OP0228] // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. Suppl II. P. 122.
48. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. V. 66. № 66. Suppl. II. P. 550.
49. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 715.
50. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 720.
51. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // *Lancet.* 2008. V. 371. P. 998–1006.
52. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 818–825.
53. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 118.
54. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRI0462] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 506.
55. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548] // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. V. 68. Suppl. 3. P. 719.
56. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A., Lovell D.J., Felson D.T., Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // *Arthritis Rheum.* 1997. V. 40. P. 1202–1209.

С.В. Сидоренко<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1</sup>, И.С. Королева<sup>2</sup>, В.К. Таточенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ детских инфекций, Москва

<sup>2</sup> Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

<sup>3</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России

## Контактная информация:

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9. тел.: (812) 234-99-56

Статья поступила: 28.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

62

В обзоре проведен анализ данных о распространенности и микробном пейзаже пневмококковых инфекций в мире и в России, основанный как на результатах собственных исследований, так и на данных литературных источников. Оценены перспективы внедрения массовой вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у детей, начиная с возраста 2 мес, и прогноз ее возможной эффективности в зависимости от спектра серотипов, включенных в конъюгированные вакцины.

**Ключевые слова:** дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, профилактика.

Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) — постоянные спутники человека, начиная с первых дней после рождения и до глубокой старости. Благодаря наличию антител, полученных трансплацентарно от матери во время беременности, до 1–2-месячного возраста ребенок, как правило, мало восприимчив к инфекции. По мере снижения эффективности врожденных факторов иммунной резистентности, устойчивость ребен-

ка к возбудителям инфекции снижается. Практически неизбежной становится колонизация верхних дыхательных путей пневмококками, возрастает вероятность развития клинически выраженных инфекций. Пневмококки способны вызывать широкий круг заболеваний. К относительно легким относят острый отит, синусит, к более тяжелым — пневмонии, к наиболее тяжелым — менингиты и сепсис.

S.V. Sidorenko<sup>1</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1</sup>, I.S. Korolyova<sup>2</sup>, V.K. Tatochenko<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Central Scientific Center of Epidemiology, Moscow

<sup>3</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Pneumococcal infection and modern opportunities of its prophylaxis — epidemiological review of situation in the world and Russia

This review analyzes the data on prevalence and microbe picture of pneumococcal infections in the world and in Russia, based on the results of the proper studies and the literature data. The perspectives of introduction of mass vaccinoprophyllaxis of pneumococcal infections in children starting from the age of 2 months old and prognosis of its effectiveness depending on serotype spectrum, included in conjugated vaccines, are estimated.

**Key words:** children, pneumococcal infection, vaccination, prophylaxis.

Острый средний отит — наиболее частая бактериальная инфекция верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 до 18 мес [1]. Пневмококки вызывают до 50% случаев этого заболевания, далее следуют *Haemophilus influenzae* (15–30%) и *Moraxella catarrhalis* (5–15%) [2]. Крайне редко пневмококки вызывают артриты, перитониты, а также инфекции кожи и мягких тканей. Случаи, при которых возбудитель удается выделить из крови (бактериемия), объединяют в группу инвазивных инфекций. Пневмококковая бактериемия является одной из частых причин высокой лихорадки и общего тяжелого состояния у детей при отсутствии явных очагов инфекции.

К важнейшим факторам вирулентности пневмококков относится полисахаридная капсула, препятствующая фагоцитозу. В зависимости от особенностей ее строения выделяют 91 серотип пневмококков. Серотип пневмококков во многом определяет уровень вирулентности микроорганизмов, их способность индуцировать воспалительную реакцию и специфические клинические проявления инфекции. В недавно опубликованных результатах когортного исследования было показано, что в сравнении с серотипом 1 летальность при инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами 31, 11A, 35F, 17F, 3, 16F, 19F, 15B и 10A, статистически значимо выше [3]. Кроме того, известно, что частота распространения отдельных серотипов в различных географических регионах различается [4].

Формирование типоспецифического иммунитета после первого контакта с пневмококком определенного серотипа предотвращает повторную колонизацию и развитие клинически выраженного заболевания. Принято считать, что типоспецифический иммунитет не защищает от инфицирования другими серотипами пневмококков. Приведенную точку зрения подвергают сомнению результаты недавнего эпидемиологического исследования, косвенно свидетельствующие о возможности формирования в ходе носительства видоспецифического иммунитета, не зависящего от серотипа пневмококка [5].

Из-за значительного разнообразия серотипов пневмококковые инфекции развиваются в любом возрасте, однако их наибольшую частоту отмечают среди детей в возрасте до 2-х лет и у пожилых людей в возрасте старше 65 лет. Близкий контакт между детьми в дошкольных учреждениях является одним из основных факторов распространения пневмококковой инфекции. Колонизация слизистой оболочки дыхательных путей отмечается у 30–50% детей этой возрастной группы [6–8]. В пожилом возрасте, на фоне сопутствующих заболеваний неспецифическая резистентность снижается и вероятность развития заболеваний при инфицировании теми серотипами пневмококков, к которым отсутствует специфический иммунитет, возрастает.

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций [9]. Подавляющее большинство из них связано с врожденными или приобретенными иммунодефицитными заболеваниями (ВИЧ-инфекцией, первичными иммунодефицитными состояниями, онкогематологическими заболеваниями и др.). Иногда к факторам риска причисляют также недоношенность, курение

табака (как пассивное, так и активное), ранний перевод на смешанное и/или искусственное вскармливание [1].

По оценке экспертов ВОЗ, ежегодно в мире от пневмонии, менингита или сепсиса умирают около 1 млн детей в возрасте до 5 лет [10]. В развивающихся странах на пневмонии приходится до 25% всей детской смертности [11]. Попытки внедрить системы эпидемиологического надзора в развивающихся странах с высоким уровнем смертности от пневмококковых инфекций предпринимаются при значительной международной поддержке.

Оценка заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями для многих стран представляет собой сложную задачу, так как для получения корректных данных необходимы четкая система регистрации заболеваний и доступность качественной микробиологической диагностики. Общей проблемой для всех систем наблюдения за инвазивными пневмококковыми инфекциями является полнота собираемой информации, которая зависит, в первую очередь от индивидуальной мотивации сотрудников лаборатории и/или клиницистов и практически не зависит от типа регистрации (пассивной или активной).

Активное наблюдение предполагает постоянный анализ лабораторных и клинических данных независимыми экспертами и выявление случаев на основании стандартных критериев. Показано, что при проведении активного наблюдения за распространением инвазивных пневмококковых инфекций удается выявить в 2 раза больше случаев инфицирования, чем при пассивной их регистрации [12]. Однако в настоящее время подавляющее большинство существующих в мире систем наблюдения являются именно пассивными.

Анализ принятых в странах Европейского Союза подходов к наблюдению за инвазивными пневмококковыми инфекциями представлен в работе [13]. Необходимым требованием является наличие стандартного определения случая инвазивной пневмококковой инфекции. В подавляющем большинстве системы наблюдения предполагают наличие центральной референтной лаборатории, которая осуществляет сбор информации не только о случаях заболеваний, но и о выделенных штаммах пневмококков для их последующего детального изучения. Регистрация инвазивных пневмококковых инфекций является обязательной только в 9 странах Евросоюза [13].

В США с 1995 г. в рамках сотрудничества Центра по контролю над заболеваниями (CDC) и местных органов здравоохранения функционирует система активного наблюдения за инвазивными инфекциями — Active Bacterial Core Surveillance. В рамках указанной системы ведется наблюдение и за инвазивными пневмококковыми инфекциями. Система основана на добровольном заполнении в лабораториях регистрационных форм по каждому случаю выделения пневмококков из стерильных локусов и отправке выделенных изолятов в центральные референтные лаборатории. Особенностью системы является то, что в дополнение к информации, предоставляемой лабораториями, в регистрационные формы сотрудниками CDC вносятся подробная информация о пациентах, течении заболевания, предшествующей вакцинации и другие данные. Сотрудники CDC также проводят регулярный аудит лабораторий и лечебных

учреждений на предмет полноты регистрации инвазивных пневмококковых инфекций.

В период с 2003 по 2007 г. при финансовой поддержке (затрачено 9,5 млн долларов США) Глобального альянса за вакцины и иммунизацию (GAVI) и в сотрудничестве с ВОЗ в 15 развивающихся странах (Кения, Уганда, Танзания, Эфиопия, Шри Ланка, Непал, Индия, Вьетнам, Таиланд, Бангладеш, Того, Буркина Фасо, Пакистан, Мозамбик, Нигерия) было проведено исследование по оценке распространенности тяжелых пневмококковых инфекций (Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan — PneumoADIP) среди лиц разных возрастов [14–34]. У пациентов, подходящих под стандартные определения менингита, пневмонии и тяжелой бактериальной инфекции, осуществляли взятие образцов крови и/или цереброспинальной жидкости для культуральных, серологических и молекулярных исследований. Всего в ходе работы было получено 191 тыс. образцов крови и 34 тыс. — цереброспинальной жидкости. Положительный результат (обнаружение пневмококковой инфекции) был получен в 0,1–2,3% и 0,8–19,4% образцов, соответственно. Выделенные штаммы пневмококков направляли в центральные лаборатории для более детальных исследований.

Анализ описания систем наблюдения за пневмококковыми инфекциями позволяет утверждать, что кроме субъективных и организационных факторов полнота собираемой информации зависит от общего уровня здравоохранения и, в первую очередь, клинической микробиологии. Вполне очевидно, что если в рутинной диагностической практике редко производится посев крови на стерильность или для этого используют недостаточно качественные среды, то данные о частоте инвазивных инфекций окажутся значительно заниженными. Сведения о заболеваемости наиболее тяжелыми (инвазивными) инфекциями существенно варьирует в зависимости от дизайна исследований и географического региона. Наиболее полные (хотя далеко не исчерпывающие) данные по эпидемиологии пневмококковых инфекций получены в Западной Европе и Северной Америке.

В структуре пневмококковых инвазивных инфекций менингиты представляются наиболее четко очерченной нозологической формой. Средняя частота пневмококковых менингитов в странах Западной Европы среди детей в возрасте до 2-х лет составляет 8,7 случая на 100 тыс. детского населения [35]. В США, до внедрения в медицинскую практику конъюгированной пневмококковой вакцины частота пневмококковых менингитов у детей в возрасте до 2 лет составляла 10,2 случая на 100 тыс. детей [36]. Заболеваемость пневмококковым менингитом в развивающихся странах по данным исследования GAVI варьировала от 3 до 48,7 случаев на 100 тыс. [14]. Следует отметить, что в большинстве стран в исследование были включены пациенты в возрасте до 15 лет, в нескольких странах — до 5 лет, и только в отдельных — лица всех возрастов.

В Российской Федерации обязательной регистрации подлежат только случаи менингококковой инфекции. Однако ряд учреждений проводят исследования по эпидемиологии всех бактериальных менингитов, что позволяет получить определенную информацию и о распространенности пневмококковых менингитов. С 2002 г.

сбор информации, предоставляемой на добровольной основе Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, проводит Российский центр по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами при Центральном НИИ эпидемиологии (г. Москва). В 2007 г. отчетные формы были представлены из 43 регионов Российской Федерации. Эпидемиология и этиология бактериальных менингитов изучается также в Научно-исследовательском институте детских инфекций (г. Санкт-Петербург).

К сожалению, данные представляемые в информационно-аналитических обзорах и других публикациях этих учреждений сложно сравнивать с данными международной статистики. В период 2003–2007 гг. в Москве и Санкт-Петербурге на пневмококковые менингиты приходилось от 3,7% до 27,7% всех бактериальных менингитов. Однако заболеваемость пневмококковыми менингитами в различных возрастных группах изучена недостаточно. Данные о заболеваемости пневмококковыми менингитами в наиболее уязвимой категории — среди детей в возрасте до 2-х лет, отсутствуют. В работе Белошицкого Г.В. и соавт. приведены данные только о серогрупповом составе пневмококков, вызывающих менингиты, при этом дифференцировка серотипов в пределах таких важных групп как 6, 9, 19 и 23 не проводилась [37, 38].

Полнота выявления других инвазивных пневмококковых инфекций в значительно большей степени зависит от микробиологической диагностики (назначения исследований на гемокультуру) и эффективности системы наблюдения. В Германии исследования крови на гемокультуру проводятся более чем в 90% случаев при менингите и сепсисе и менее чем в 50% случаев при пневмонии или лихорадке без явного очага инфекции [39]. Специальные исследования показывают, что в этой стране инвазивные инфекции встречаются в 1,8 раз чаще, чем регистрируются [40]. В США, где функционирует наиболее совершенная система наблюдения, частота выявления менингитов практически такая же, как и в Западной Европе, однако общая частота выявления инвазивных пневмококковых инфекций значительно выше.

В Российской Федерации реальные данные о частоте инвазивных пневмококковых инфекций отсутствуют. В некоторых регионах введен учет пневмококковых пневмоний, септицемии и менингита. Однако среди эпидемиологов и клиницистов понятие «инвазивная пневмококковая инфекция» до сих пор не распространено. В системе эпидемиологического надзора в Российской Федерации отсутствует определение случая инвазивной пневмококковой инфекции.

Однако даже наиболее эффективные системы наблюдения за инвазивными пневмококковыми инфекциями, основанные на классических методах выявления пневмококков в стерильных жидкостях и тканях, не полностью отражают истинную частоту этой патологии.

Очевидно, что определенная часть детей с высокой лихорадкой и без явных очагов инфекции, не госпитализируется и получает антибактериальную терапию амбулаторно. Как уже отмечалось выше, даже в развитых странах далеко не всем детям с диагнозом пневмония или с высокой лихорадкой назначают исследования на гемокультуру, а в случае предшествовавшего приме-



нения антибиотиков результаты исследования, скорее всего, будут отрицательными.

Перспективы более полного учета инвазивных пневмококковых инфекций связаны с применением альтернативных методов детекции возбудителя в биологических образцах из стерильных локусов. К таким методам относится детекция пневмококковых антигенов в цереброспинальной жидкости или в моче в реакции латекс-агглютинации или иммунохроматографически. Однако наиболее перспективным методом представляется детекция нуклеиновых кислот пневмококков с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В одном из исследований использование этого метода позволило выявить в 5 раз больше случаев инвазивных пневмококковых инфекций в сравнении с культуральным методом [41].

Оценка заболеваемости пневмококковыми пневмониями крайне затруднительна, что связано с трудностями этиологической диагностики и организационными сложностями в регистрации случаев, не потребовавших госпитализации. В ряде стран имеются данные об общей частоте внебольничных пневмоний без расшифровки этиологии.

В США, в «довакцинальный» период среди детей в возрасте до 2-х лет ежегодно отмечали около 1250 случаев госпитализации (на 100 тыс.) с диагнозом «пневмония», а среди детей в возрасте от 2 до 4-х лет — 410 случаев на 100 тыс. [42]. В Европе данные о частоте пневмоний доступны только в некоторых странах у взрослых. Так, в Испании, Франции и Великобритании этот показатель в начале XXI века варьировал от 160 до 1080 [43], а в Германии от 370 до 1010 случаев на 100 тыс. [44].

Результаты оценки этиологической роли пневмококков в развитии пневмоний, полученные в отдельных исследованиях, варьируют в широком диапазоне. Как правило, этиологическую структуру удается расшифровать не более чем в 60% случаев, при этом среди расшифрованных случаев на пневмококки приходится от 11 до 60% [43]. Известны также некоторые возрастные закономерности этиологии внебольничных пневмоний. В возрасте до 4–5 лет преобладают пневмококки, в более позднем возрасте возрастает роль атипичных патогенов (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*). В зрелом возрасте роль пневмококков в качестве причины пневмонии вновь возрастает.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Норвегии в «довакцинальный» период, частота госпитализации детей в возрасте до 2 лет по поводу пневмонии составляла 421 случай, детей в возрасте до 5 лет — 328 случаев на 100 тыс. детей этих возрастных групп [45]. В Японии частота пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет составила 1970 случаев на 100 тыс., при этом частота пневмококковой бактериемии составила 9,2 случая на 100 тыс. детей этого возраста [46].

На основании экстраполяции данных о заболеваемости пневмонией и вероятной этиологии этой нозологической формы В.К. Таточенко приводит следующие расчетные данные о распространенности пневмококковых инфекций в России. Частота пневмококковых пневмоний у детей в возрасте от 1 мес до 15 лет составляет 490 случаев, а в возрасте от 1 месяца до 4-х лет — 1060 случаев на 100 тыс. детского населения этого возраста.

Данные о частоте отдельных нозологических форм пневмококковых инфекций даже в географически близких регионах значительно различаются. Кроме таких объективных факторов, как социально-экономические и бытовые условия, возможной причиной указанных различий могут быть особенности организации проведения отдельных исследований и систем наблюдения за пневмококковыми инфекциями. Наиболее полные данные о частоте пневмококковых инфекций удастся получить при функционировании систем активного наблюдения. Информативность таких систем резко возрастает по мере удлинения сроков наблюдения.

Учитывая актуальность пневмококковых инфекций для здоровья человечества как биологического вида, ряд международных организаций (Глобальный альянс за вакцины и иммунизацию, Фонд вакцин) при поддержке ВОЗ инициировали и финансировали работу по оценке общего бремени тяжелых пневмококковых инфекций: менингита, пневмонии и инвазивных инфекций без явного очага у детей до 5 лет. Результаты этой работы были опубликованы в сентябре 2009 г. [47]. Исследование основано на тщательном анализе всех доступных данных по частоте указанных пневмококковых инфекций, их статистической обработке и экстраполяции результатов на различные географические регионы.

Как следует из представленных данных, по показателю смертности при пневмококковых инфекциях Российская Федерация отнесена к европейскому региону, являющемуся наиболее благополучным (смертность менее 10 на 100 тыс. детей). В то же время, в цитируемой работе как отдельная страна Российская Федерация не упоминается, в списке работ ссылки на отечественные исследования не приводятся. Согласно методологии, принятой исследователями, при отсутствии данных из какого-либо региона, осуществляется экстраполяция данных из ближайшего региона, сходного по социально-экономическим условиям. Можно предположить, что на Российскую Федерацию были экстраполированы данные по Европе. Насколько такая экстраполяция правомерна для всей территории России — неясно, поскольку многие регионы Российской Федерации граничат со странами, в которых частота пневмококковых инфекций значительно выше, чем в Европе. Следует также учесть значительную неоднородность регионов Российской Федерации по социально-экономическим условиям.

Высокая социальная значимость пневмококковых инфекций требует разработки и реализации профилактических мероприятий. Мировой опыт показывает, что наиболее надежным и эффективным средством профилактики является вакцинация. Потребность в антипневмококковых вакцинах стала особенно заметной в последние десятилетия на фоне быстрого распространения антибактериальной резистентности пневмококков. Главной движущей силой в распространении резистентности является массовое применение антибиотиков, прежде всего по таким показаниям, как респираторные инфекции у детей. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости. Результаты многих исследований свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых

инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [1, 48]. Первой антипневмококковой вакциной была 14-валентная полисахаридная вакцина, вошедшая в медицинскую практику в 1977 г.; в 1983 г. в практику была внедрена 23-валентная полисахаридная вакцина (PPV23). В состав PPV23 входят очищенные капсульные полисахариды наиболее распространенных серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F). К основным недостаткам этой вакцины относят низкую иммуногенность у детей в возрасте до 2-х лет, которые являются одним из наиболее уязвимых контингентов, а также неспособность вакцины индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам.

Указанных недостатков удалось избежать при создании конъюгированных вакцин, и первой из них — пневмококковой конъюгированной полисахаридной 7-валентной вакцины (ПКВ7). В состав этой вакцины входят капсульные полисахариды серотипов 4, 6B, 9V, 14, 19F и 23F, а также олигосахарид серотипа 18C, конъюгированные с белком CRM197 нетоксигенных коринебактерий дифтерии. Благодаря конъюгированию полисахаридов с белком вакцина индуцирует Т-зависимый иммунный ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет, начиная с первых месяцев жизни.

Наиболее полно эффективность ПКВ7 документирована в США, где эта вакцина доступна с 2000 г. Опыт применения ПКВ7 показал, что эффективность вакцины превзошла самые смелые ожидания.

Наиболее важным результатом массовой вакцинации оказалось снижение частоты самых тяжелых пневмококковых инфекций — менингитов и инвазивных инфекций в целом. Так, в период с 1998–1999 по 2004–2005 гг. в США общая частота пневмококковых менингитов снизилась с 1,13 до 0,79 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость среди детей в возрасте до 2-х лет снизилась на 64% (с 10,16 до 3,66 случаев на 100 тыс.) [36]. Вполне естественно, что снижение заболеваемости происходило, в основном, за счет инфекций, вызываемых серотипами пневмококков, включенными в состав ПКВ7 («вакцинные серотипы»). В то же время, наблюдали некоторый подъем заболеваемости за счет так называемых «невакцинных» серотипов.

Снижение заболеваемости касалось и всей группы инвазивных пневмококковых инфекций. В довакцинальный период у детей в возрасте до 5-ти лет заболеваемость была на уровне около 100 случаев на 100 тыс., после внедрения вакцины этот показатель снизился до 22–23 случаев [49]. Как и при менингитах, снижение произошло, в основном, за счет «вакцинных» серотипов и сопровождалось некоторым увеличением заболеваемости, вызываемой «невакцинными» серотипами (в основном серотипом 19A). Заболеваемость пневмонией после внедрения вакцинации также снизилась [50].

Несмотря на то, что ПКВ7 применялась в США только у детей, оказалось, что массовая вакцинация обеспечивает и так называемый «популяционный» эффект. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями было выявлено и в других возрастных группах, прежде всего, среди пожилых лиц. Среди лиц в возрасте старше 65 лет после начала массовой вак-

цинации общая частота инвазивных пневмококковых инфекций снизилась на 37%, при этом частота заболеваний, вызываемых «вакцинными» серотипами, снизилась на 92%, при некотором повышении частоты заболеваний, вызываемых «невакцинными» серотипами. Снижение заболеваемости в старших возрастных группах населения, скорее всего, связано со снижением частоты носительства пневмококков у детей, которые являются источником инфекции для своих пожилых родственников [51]. Не менее важным непрямым эффектом массовой вакцинации детей оказалось снижение частоты антибактериальной резистентности пневмококков, выявленное в Канаде и в некоторых других регионах. Частота развития устойчивости к пенициллину после начала кампании по вакцинации детей снизилась с 14 до 4,6%, а к макролидам — с 8,8 до 5,8% [52].

Применение ПКВ7 оказало комплексный эффект на эпидемиологию пневмококковых инфекций в странах, где эта вакцина использовалась для универсальной вакцинации. Ключевым моментом является снижение частоты носительства пневмококков (прежде всего, «вакцинных» серотипов) среди детей младших возрастных групп. Это приводит к непосредственному снижению риска развития инфекции у привитых детей и за счет снижения вероятности колонизации оказывает не прямой эффект на риск развития заболевания у непривитых, как детей, так и взрослых.

В странах Европейского Союза ПКВ7 доступна с 2001 г., а ее широкое применение в большинстве стран началось с 2005 г. По состоянию на декабрь 2009 г. ПКВ7 применяется в 24 из 32 стран Евросоюза, при этом в 22 странах вакцина включена в национальные календари прививок, а вакцинация финансируется государством. В 9 странах государство финансирует применение вакцины только у детей, относящихся к группам риска [53]. К настоящему времени появились первые данные об эффективности вакцины в некоторых странах [54].

В то же время, в практике применения ПКВ7 существует несколько спорных моментов. Прежде всего, обсуждается вопрос о том, насколько полно вакцина покрывает серотипы, циркулирующие в каждом конкретном географическом регионе, и как это может отразиться на эффективности вакцинации. Несмотря на очевидную важность исследований по мониторингу распространения отдельных серотипов, эксперты ВОЗ считают, что отсутствие таких данных не является препятствием для внедрения ПКВ7 в отдельных странах [55].

Вторым сложным вопросом является изменение серотипового состава пневмококков, наблюдаемое после начала массовой иммунизации. Как уже отмечалось выше, на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми «вакцинными» серотипами, отмечается возрастание роли «невакцинных» серотипов, то есть наблюдается эффект «замещения». В настоящее время этот прирост мало влияет на общее снижение заболеваемости, однако определенное беспокойство вызывает распространение отдельных серотипов (главным образом, серотипа 19A), характеризующихся множественной антибактериальной резистентностью [56–58].

Наиболее логичным решением этой проблемы является изменение состава вакцины в зависимости от меняющегося серотипового состава. В конце марта 2009 г.

# Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО  
МНОГОЛЕТНИМ  
ОПЫТОМ**



## **ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

**обеспечивающая:**

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов<sup>1</sup>
- подтверждённый профиль безопасности<sup>2</sup>
- экономические преимущества для семьи и общества<sup>3</sup>

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. *Vaccine*. 2007; 25: 3816-3826

**Горячая линия 8 800 200 90 90**

[www.pneumococc.ru](http://www.pneumococc.ru) • [www.prevenar.ru](http://www.prevenar.ru)



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



в Евросоюзе была зарегистрирована 10-валентная конъюгированная вакцина, в состав которой помимо основных 7 серотипов дополнительно включены полисахариды серотипов 1, 5 и 7F. В качестве белков-носителей в 10-валентной вакцине используются три белка: протеин Д, полученный из нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячный и дифтерийный анатоксины. На сегодняшний день отсутствуют сведения о результативности использования данной вакцины в программах массовой иммунизации детей.

В декабре 2009 г. в Европе и Канаде зарегистрирована и лицензирована для использования у детей 13-валентная пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (ПКВ13). Она создана на основе ПКВ7 с применением того же белка-носителя CRM197. В состав ПКВ13, помимо серотипов ПКВ7 (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), вошли также полисахариды серотипов 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А. Включение в состав 13-валентной вакцины серотипа 19А представляется особенно важным, учитывая его возрастающую роль как возбудителя инвазивных пневмококковых инфекций и повышенную способность к формированию антибиотикорезистентности.

Несмотря на отсутствие надежных данных о распространенности в России основных нозологических форм пневмококковых инфекций, есть все основания полагать, что

по этим показателям наша страна вряд ли существенно отличается от близких по социально-экономическому уровню стран Восточной и Западной Европы. Имеющиеся ограниченные данные и расчеты подтверждают крайне негативное влияние пневмококковых инфекций на здоровье детей Российской Федерации.

Следует признать, что в вопросе профилактики пневмококковых инфекций Россия существенно отстала от других стран. Разрешенная к применению в нашей стране 23-валентная полисахаридная вакцина не обеспечивает защиту самого уязвимого контингента — детей в возрасте до 2-х лет. Регистрация вакцины ПКВ7 в России в январе 2009 г. открывает новые возможности повышения эффективности профилактики пневмококковых инфекций.

Таким образом, высокая профилактическая эффективность может быть получена лишь при массовой вакцинации и охвате подавляющей части детей. Для реализации этой задачи ПКВ7 должна быть включена в национальный календарь прививок. Поэтапное внедрение вакцины (например, начиная с детей, относящихся к категориям повышенного риска), не может обеспечить реального популяционного эффекта. Отсутствие в настоящее время исчерпывающих данных о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории РФ, не является препятствием для начала массовой вакцинации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper // *Wkly Epidemiol Rec.* 2007. V. 82, № 12. P. 93–104.
2. Eskola J., Takala A.K., Kela E. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland // *JAMA.* 1992. V. 268, № 23. P. 3323–3327.
3. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study // *PLoS Med.* 2009. V. 6, № 5. P. 81.
4. Доступно на: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu99.pdf>.
5. Granat S.M., Ollgren J., Herva E. et al. Epidemiological Evidence for Serotype-Independent Acquired Immunity to Pneumococcal Carriage // *J. Infect Dis.* 2009.
6. Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings // *Clin Infect Dis.* 2004. V. 38, № 5. P. 632–639.
7. Syrogiannopoulos G.A., Grivea I.N., Davies T.A. et al. Antimicrobial use and colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece during the first 2 years of life // *Clin Infect Dis.* 2000. V. 31, № 4. P. 887–893.
8. Nunes S., Sa-Leao R., Carrico J. et al. Trends in drug resistance, serotypes, and molecular types of *Streptococcus pneumoniae* colonizing preschool-age children attending day care centers in Lisbon, Portugal: a summary of 4 years of annual surveillance // *J. Clin. Microbiol.* 2005. V. 43, № 3. P. 1285–1293.
9. Alter S.J. Pneumococcal infections // *Pediatr. Rev.* 2009. V. 30, № 5. P. 155–164.
10. WHO. Pneumococcal vaccines Weekly Epidemiol Record. 2003. V. 4. P. 110–119.
11. Williams B.G., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections // *Lancet Infect Dis.* 2002. V. 2, № 1. P. 25–32.
12. Vergison A., Tuerlinckx D., Verhaegen J. et al. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough // *Pediatrics.* 2006. V. 118, № 3. P. 801–809.
13. Pebody R.G., Hellenbrand W., D'Ancona F. et al. Pneumococcal disease surveillance in Europe // *Eurosurveillance.* 2006. V. 11, № 9. P. 171–177.
14. Levine B.S., Cherian T., Hajjeh R. et al. Progress and Future Challenges in Coordinated Surveillance and Detection of Pneumococcal and Hib Disease in Developing Countries // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 33–36.
15. Amos B., Kisakye A., Makewa D. et al. Behind the Data: Establishing the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 162–171.
16. Anh B.D., Kilgore B.E., Slack B.E. et al. Surveillance of Pneumococcal Associated Disease among Hospitalized Children in Khanh Hoa Province, Vietnam // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 57–64.
17. Arifeen B.E., Saha B.K., Rahman S. et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 103–113.
18. Baggett B.C., Peruski B.F., Olsen B.J. et al. Incidence of Pneumococcal Bacteremia Requiring Hospitalization in Rural Thailand // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 65–74.
19. Batuwanthudawe R., Karunaratne K., Dassanayake M. et al. Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Colombo, Sri Lanka // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 136–140.
20. Deloria Knoll M., Jennifer B.C., Muhib Farzana B.B. et al. Standardizing Surveillance of Pneumococcal Disease // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 37–48.
21. Falade A.G., Lagunju B.A., Bakare B.A. et al. Invasive Pneumococcal Disease in Children Aged < 5 Years Admitted to 3 Urban Hospitals in Ibadan, Nigeria // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48 № 2. P. 190–196.



22. Kisakye A., Makumbi I., Nansera D. et al. Surveillance for *Streptococcus pneumoniae* Meningitis in Children Aged < 5 Years: Implications for Immunization in Uganda // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 153–161.
23. Stephen B.P., Brooks B.A., Samir B.K. et al. Use of Multiple Surveillance Modalities to Assess the Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* Infection in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 97–102.
24. Mendsaikhan J., Watt James B.P., Mansoor O. et al. Childhood Bacterial Meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia 2002–2004 // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 141–146.
25. Jennifer B.C., Samir B.K., Falade Adegoke B.G. et al. Enhanced Diagnosis of Pneumococcal Meningitis with Use of the Binax NOW Immunochromatographic Test of *Streptococcus pneumoniae* Antigen: A Multisite Study // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 49–56.
26. Mudhune S., Wamae M. Report on Invasive Disease and Meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 147–152.
27. Naheed A., Samir B.K., Breiman Robert B.F. Multihospital Surveillance of Pneumonia Burden among Children Aged < 5 Years Hospitalized for Pneumonia in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 82–89.
28. Roca A., Bassat Q., Morais L. et al. Surveillance of Acute Bacterial Meningitis among Children Admitted to a District Hospital in Rural Mozambique // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 172–180.
29. Samir B.K., Khan Naila B.Z. et al. Neurodevelopmental Sequelae in Pneumococcal Meningitis Cases in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 90–96.
30. Samir B.K., Naheed A., Arifeen Shams B.E. et al. Surveillance for Invasive *Streptococcus pneumoniae* Disease among Hospitalized Children in Bangladesh: Antimicrobial Susceptibility and Serotype Distribution // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 75–81.
31. Shah B.S., Deloria Knoll M., Sharma B.R. et al. Invasive Pneumococcal Disease in Kanti Children's Hospital, Nepal, as Observed by the South Asian Pneumococcal Alliance Network // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 123–128.
32. Traore Y., Tameklo Tsidi B.A. et al. Incidence, Seasonality, Age Distribution, and Mortality of Pneumococcal Meningitis in Burkina Faso and Togo // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 181–189.
33. Williams Eleri B.J., Thorson S., Maskey M. et al. Hospital Based Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease among Young Children in Urban Nepal // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 114–122.
34. Zaidi Anita B.M., Khan H., Lasi R. et al. Surveillance of Pneumococcal Meningitis among Children in Sindh, Southern Pakistan // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 129–135.
35. Jefferson T., Ferroni E., Curtale F. et al. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old // *Lancet Infect. Dis*. 2006. V. 6, № 7. P. 405–410.
36. Hsu H.E., Shutt K.A., Moore M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis // *N. Engl. J. Med*. 2009. V. 360, № 3. P. 244–256.
37. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Чистякова Г.Г. Эпидемиологические особенности менингитов, обусловленных *S. pneumoniae* // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. Т. 3. С. 28–30.
38. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Кошкина Н.И. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. Т. 2, № 21. С. 6.
39. Ruggeberg J.U., Ketteler K., MacKenzie C.R. et al. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease // *Infection*. 2004. V. 32, № 2. P. 78–81.
40. Reinert R.R., Haupts S., Linden M. et al. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2005. V. 11, № 12. P. 985–991.
41. Azzari C., Moriondo M., Indolfi G. et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children // *J. Med. Microbiol.* 2008. V. 57, № 10. P. 1205–1212.
42. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997–2006 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009. V. 58, № 1. P. 1–4.
43. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network // *Semin Respir Crit Care Med.* 2009. V. 30, № 2. P. 127–135.
44. Schnoor M., Hedicke J., Dalhoff K. et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia // *J. Infect.* 2007. V. 55, № 3. P. 233–239.
45. Senstad A.C., Suren P., Brauteset L. et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway // *Acta Paediatr.* 2009. V. 98, № 2. P. 332–336.
46. Ogita J., Ishiwada N., Kurosaki T. et al. [Incidence of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia, among children in Chiba City, Japan] // *Kansenshogaku Zasshi*. 2008. V. 82, № 6. P. 624–627.
47. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates // *Lancet*. 2009. V. 374, № 9693. P. 893–902.
48. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R. et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I // *Clin Infect. Dis*. 2000. V. 30. № 1. P. 100–121.
49. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — eight states, 1998–2005 // *MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep.* 2008. V. 57, № 6. P. 144–148.
50. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet*. 2007. V. 369, № 9568. P. 1179–1186.
51. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003 // *MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep.* 2005. P. 54, № 36. P. 893–897.
52. Tyrrell G.J., Lovgren M., Chui N. et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006 // *Vaccine*. 2009. V. 27, № 27. P. 3553–3560.
53. De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007 // *Euro Surveill.* 2009. V. 14, № 12.
54. De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007 // *Eurosurveillance*. 2009. V. 14, № 12. P. 1–6.
55. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2007. V. 82, № 12. P. 93–104.
56. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001–2006 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2007. V. 56, № 41. P. 1077–1080.
57. Sa-Leao R., Nunes S., Brito-Avo A. et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotype carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Clin Microbiol Infect.* 2009. V. 15, № 11. P. 1002–1007.
58. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae* // *Clinical Microbiology and Infection*. 2009. V. 15, № 3. P. 7–11.

Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин, М.В. Галилей

Самарский государственный медицинский университет

## Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях

### Контактная информация:

Бородулин Борис Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета

Адрес: 443099, Самара, ул. Степана Разина, д. 51–1, тел.: (846) 332-57-35

Статья поступила: 15.09.2007 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Обзор литературы посвящен характеристике методов туберкулинодиагностики и проблеме выявления инфицированности микобактериями туберкулеза в условиях массовой вакцинации детей БЦЖ.

**Ключевые слова:** дети, туберкулин, проба Манту, инфицированность, микобактерия туберкулеза.

Медицина располагает двумя основными путями прижизненной диагностики туберкулеза среди детского и подросткового населения: выявление по обращаемости и при проверочных осмотрах [1–4]. При массовых обследованиях детского населения на туберкулез в России применяется туберкулинодиагностика — специфический тест для диагностики туберкулеза. При этом используется единая внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (2 ТЕ) очищенного туберкулина (ППД-Л) в стандартном разведении для внутрикожного применения. Со времени создания туберкулина и по сегодняшний день туберкулинодиагностика остается практически единственным методом массового проверочного обследования детей на инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) [1–4]. Это положение закреплено и в методических документах (приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).

Кожная проба с туберкулином (очищенным белковым дериватом — Purified Protein Derivative — PPD) является единственным широко применяющимся во всем мире методом диагностики латентного туберкулеза. Положительный результат пробы обусловлен развитием Т клеточной иммунной реакции у людей, инфицированных МБТ [5, 6].

В 1890 г. Р. Кох впервые сообщил о реакции инфицированных МБТ морских свинок на введение убитых нагреванием микобактерий или их экстрактов. Этот же ученый впервые (в 1890–1891 гг.) приготовил и применил на практике туберкулин — препарат, получивший название альт-туберкулин Коха. В то время альт-туберкулин содержал примеси от среды (пептоны, глицерин, соли и т.д.), где выращивались МБТ, с которыми связывали возникновение неспецифических реакций. Кроме того, препарат альт-туберкулина не поддается точной стандартизации. В этой связи в современной отечественной фтизиатрии препарат практически не применяется.

Ye.A. Borodulina, Ye.A. Amosova, B.Ye. Borodulin, M.V. Galiley

Samara State Medical University

## Diagnostics with tuberculin in children in modern conditions

The literature review is dedicated to the characteristics of methods of diagnostics with tuberculin and the problems of contamination with mycobacterium tuberculosis in conditions of mass vaccinations of children with BCG.

**Key words:** children, tuberculin, Mantoux test, contamination, mycobacterium tuberculosis.

История развития методов туберкулинодиагностики начинается с 1907 г., когда Пирке предложил применять туберкулин путем скарификации поверхностного слоя эпидермиса специальным бором. Е. Моро (1909) рекомендовал применять накожно туберкулиновую мазь. Ш. Манту в 1909 г. предложил внутрикожную пробу с туберкулином. Ф. Петрушка (1913) видоизменил пробу Пирке — скарификацию кожи стали производить оспопрививательным ланцетом. В 1935 г. была предложена градуированная скарификационная проба (Гринчара–Карпиловского) в модификации Н. Шмелева. Внутрикожный метод введения туберкулина применяется в России с 1965 г.

В 1940 г. F. Seibert и J. Glenn получили туберкулин (PPD-S), который в дальнейшем приняли за международный стандарт. Единица его активности (1 ТЕ) соответствует 0,00002 мг вещества. **Очищенный туберкулин** (ППД, *англ.* PPD) изготавливают из смеси убитых нагреванием фильтратов культуры МБТ человеческого и бычьего видов, очищенных ультрафильтрацией, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром.

В СССР очищенный туберкулин был приготовлен в 1939 г. в Ленинградском институте вакцин и сывороток. В начале 60-х годов завершено создание отечественного очищенного туберкулина и его стандартизации в туберкулиновых единицах (ТЕ) по отношению к международному стандарту. Таким препаратом явился белковый дериват, созданный М.А. Линниковой и Б.А. Лянда-Геллер, — PPD-L из фильтрата культур человеческого и бычьего типа, который утвержден в 1963 г. в качестве национального стандарта с международной единицей активности (1 ТЕ) в 0,00006 мг чистого препарата. Дозы туберкулина, соответствующие международным единицам, отработаны в Государственном контрольном институте им. Л.А. Тарасевича и коллективом НИИ туберкулеза МЗ СССР.

За международную единицу принято количество туберкулина, которое можно вводить без опасения вызвать у испытуемых слишком сильные реакции и способное выявить 80–90% положительных реакций у спонтанно инфицированных туберкулезом лиц. Международная единица содержит 0,00002 мг чистого препарата PPD-L и 0,000008 мг буферных солей. Эталон стандарта сухого очищенного туберкулина хранится в Копенгагенском государственном институте сывороток и в США. Весовое соотношение международного стандарта PPD-S и национального стандарта PPD-L — 1:3. При этом соотношении достигается эквивалент полного аллергического ответа.

**Аллерген туберкулезный очищенный жидкий (очищенный туберкулин в стандартном разведении) для пробы Манту** — готовые к употреблению растворы туберкулина. Препарат представляет собой раствор туберкулезного аллергена в 0,85% растворе натрия хлорида с фосфатным буфером и твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом-консервантом; бесцветная прозрачная жидкость. Препарат выпускают в ампулах в виде раствора, содержащего 2 ТЕ ППД-Л в 0,1 мл. Возможен выпуск 5 ТЕ, 10 ТЕ в 0,1 мл и других дозировок препарата. Срок годности — 1 год. Выпуск готовых к употреблению разведений ППД-Л (модификация М.А. Линниковой) позволяет использовать **для массовой туберкулинодиагностики** стандартный по активности препарат и избежать ошибок при разведении туберкулина на местах его применения. Туберкулин — **гаптен**, поэтому **не может вызвать инфицирование**. К постановке пробы привлекаются специально обученные медицинские сестры.

Несмотря на длительный срок применения туберкулина с диагностической целью, сущность и механизм его действия остаются спорными. Туберкулин не является подлинным токсином, его нельзя назвать и антигеном, так как после его введения в организм не образуются специфические антитела. Большинство исследователей считают его **гаптеном**, т.е. неполным антигеном. Он способен вызывать ответную реакцию только у людей, предварительно sensibilizированных МБТ или вакциной БЦЖ. У этих пациентов на месте внутрикожного введения туберкулина развивается специфическая **реакция замедленного типа** в виде инфильтрата. Патоморфологически инфильтрат характеризуется отеком всех слоев кожи с мононуклеарной и гистиоцитарной реакцией.

Туберкулиновые пробы относятся к иммунологическим реакциям гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), так как их результат продолжителен в sensibilizированном организме. Организм, ткани и клетки, способные реагировать реакциями гиперчувствительности, называют sensibilizированными, т.е. имеющими повышенную чувствительность к данному агенту [7–10].

РГЗТ была одной из первых иммунологических реакций, использованных для диагностики туберкулеза, поэтому она довольно хорошо изучена. В ее основе лежит специфическое иммунное воспаление, которое развивают неспецифические клетки — макрофаги. Для этого макрофаги должны быть активированы специфическими Т-хелперами, а организм — sensibilizирован. Благодаря этому появляются Th-клетки, специфически распознающие этот антиген. Пусковым моментом для включения специфического иммунного ответа при туберкулезе является взаимодействие Т-хелпера с антигенпредставляющей клеткой, на поверхности которой присутствует антигенный пептид, комплексированный с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса [11–12].

После контакта с антигенпредставляющими клетками Т-хелперные клетки начинают синтезировать и выделять различные комбинации цитокинов, активирующие макрофаги. В ответ макрофаги развивают реакции респираторного взрыва и дегрануляции, секретируют NO<sup>–</sup> и его метаболиты. Это способствует разрушению не только инфекта, но и собственной ткани. В результате, на месте проникновения инфекта (антигена, гаптена) развивается локальное воспаление, выражающееся в формировании ограниченной плотной припухлости.

Реакции замедленного типа могут развиваться только в том организме, в котором имеется многочисленная популяция специфических для данного антигена Т-лимфоцитов хелперов — Th1 (т.е. в инфицированном, вакцинированном, sensibilizированном организме). Дифференцировка Т-хелперов контролируется преимущественно цитокинами ИЛ 2 (способствует развитию Th1) и ИЛ 4 (стимулирует дифференцировку Th2). Ключевыми цитокинами, продуцируемыми Th1, являются ИЛ 2 и интерферон (ИФН) γ [13, 14]. В результате Th1 выполняют функции хелперов реакций клеточного типа, в том числе реализуемых при участии макрофагов (РГЗТ) и цитотоксических лимфоцитов. Th2 вырабатывают комплекс цитокинов, в котором доминируют ИЛ 4, 5, 6. При этом ИЛ 4 служит фактором роста В-клеток, способствует выработке IgE (аллергических антител) и реализации других процессов, участвующих в формировании аллергических реакций; ИЛ 5 является фактором роста и дифференцировки эозинофилов и фактором роста В-клеток. Среди широкого спектра эффектов ИЛ 6 — поддержка развития и пролиферации В-клеток и их потом-

ков — плазматических клеток, образующих антитела. Таким образом, Th2 являются хелперами гуморального иммунного ответа и способствуют развитию аллергических реакций. Между Th1 и Th2 существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием их продуктов — соответственно, ИФН  $\gamma$  и ИЛ 4 или ИЛ 10. Поэтому возникающий перевес одного типа хелперов над другим в дальнейшем закрепляется, что определяет преобладающую форму иммунного ответа [8, 13, 15–17]. Хотя оба вида лимфоцитарной реакции участвуют в формировании воспалительного ответа организма, Th1-профиль цитокинов более свойственен инфицированным туберкулезом лицам. Для больных прогрессирующим активным туберкулезом характерно повышенное содержание ИЛ 4 и сниженное ИФН  $\gamma$ , что ассоциируется с иммуносупрессией и прогрессированием болезни [18, 19].

В последние годы внимание обращено на роль дендритных клеток в процессе формирования гранулемы [20]. Дендритные клетки относят к числу антигенпредставляющих клеток; они играют центральную роль в инициации первичного иммунного ответа. Однако их роль в формировании гранулематозной воспалительной реакции при туберкулезе остается еще мало изученной. При постановке туберкулиновой пробы участие дендритных клеток в запуске ответа, возможно, имеет основное значение. В последнее десятилетие развитие новых методов диагностики (Т — spot TB, Quanti FERON-TB Gold) с измерением количества ИФН  $\gamma$  в плазме крови после инкубации со специфическими антигенами ESAT-6 и CFP-10 не привело к принципиальным изменениям в алгоритме диагностики инфицирования МБТ у детей. Чувствительность методов оценивается авторами неоднозначно. Эти тесты имеют существенные недостатки: высокую стоимость, потребность в оснащенной лаборатории, необходимость манипуляции с кровью, трудности внутривенного взятия крови у детей.

В настоящее время проходит испытание препарат «Диаскинтест», который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10 — ESAT-6 и при введении внутривенно должен давать ответ только в случае инфицирования МБТ человеческого вида.

Таким образом, внутрикожная туберкулиновая проба Манту с 2 туберкулиновыми 2 ТЕ очищенного туберкулина (ППД-Л) в стандартном разведении остается в настоящее время единственным массовым методом выявления раннего периода туберкулезной инфекции и заболевания. Проба Манту — результат ответа иммунной системы организма, sensibilizированного к антигенам МБТ по типу РГЗТ. Положительный результат указывает на наличие в организме иммунокомпетентных клеток, sensibilizированных к антигенам МБТ.

40-летний период применения ППД-Л ставит вопросы о строгой специфичности проб. Все они обусловлены наличием вакцинации БЦЖ в нашей стране. В случае отсутствия вакцинации положительная проба свидетельствует об инфицировании ребенка из окружающей среды, и проблемы дифференциальной диагностики с поствакцинальной аллергией отпадают.

В странах, где проводится вакцинация БЦЖ (Россия относится к их числу), существуют трудности в интерпретации результатов туберкулинодиагностики. На первом году жизни (при первой постановке пробы) положительный результат свидетельствует, как правило, об эффективности вакцинации. Угасание пробы в последующие годы говорит о снижении вакцинального эффекта штамма БЦЖ. В связи с большим распространением больных

туберкулезом и неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в стране, в настоящее время нельзя отказаться от вакцинации БЦЖ, которая снижает смертность и частоту развития осложненных форм туберкулеза у детей раннего возраста при инфицировании МБТ человеческого вида.

Положительный результат у привитого БЦЖ организма может указывать как на sensibilizацию, полученную в результате вакцинации, так и на попадание инфекции в организм ребенка от больного бактериовыделителя. В связи с этим встает вопрос о дифференциальной диагностике инфекционной и вакцинальной аллергии.

#### **Признаками поствакцинальной аллергии при пробе Манту с 2 ТЕ являются:**

- наличие вакцинации в анамнезе;
- соответствие между размером поствакцинального рубца и папулой (в норме размер папулы при пробе Манту может лишь в 2 раза превышать размер поствакцинального рубца, например, при рубце 2 мм размер папулы 4–5 мм, при рубце 5 мм — до 10 мм);
- размер папулы менее 11 мм;
- снижение размера папулы (угасание иммунитета) при ежегодной постановке проб;
- неяркая гиперемия на месте введения туберкулина, плоская папула, нечетко очерченная, бесследно исчезающая через несколько дней.

Имеются данные о влиянии различных факторов на выраженность чувствительности к туберкулину. Так, увеличение кратности ревакцинаций БЦЖ влечет за собой нарастание числа положительных кожных туберкулиновых проб, что затрудняет дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной туберкулезной аллергии. Доказано, что уменьшение частоты ревакцинаций приводит к снижению числа положительных проб Манту с 2 ТЕ в 2 раза, гиперергических проб Манту с 2 ТЕ — в 7 раз. В результате, обнаруживается истинный уровень инфицированности МБТ, что делает возможным полноценный охват ревакцинацией БЦЖ подростков. Предложено для повышения эффективности туберкулинодиагностики в эпидемиологически благоприятных регионах проводить однократную ревакцинацию БЦЖ в 14 лет, в других регионах — в 7 и 14 лет [21].

Выраженность результата пробы Манту с 2 ТЕ зависит также от величины поствакцинального рубца БЦЖ: чем он меньше, тем ниже чувствительность к туберкулину. При оценке кожных туберкулиновых проб для дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной туберкулезной аллергии необходимо учитывать величину послепрививочных знаков [1, 5, 22].

На интенсивность пробы Манту с 2 ТЕ оказывают влияние вирулентность и массивность инфекции, степень естественной сопротивляемости организма, функциональное состояние нейроэндокринной системы, внешние условия жизни. Ведут к нарастанию выраженности пробы вирусный гепатит, грипп, ожирение, вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка. Снижению манифестации пробы Манту способствуют детские инфекционные болезни, саркоидоз, мононуклеоз, заболевания почек, новообразования, прием глюкокортикоидных гормонов, антигистаминных препаратов, наличие лихорадки, *menses*. Выраженность пробы Манту резко снижается при белковом голодании и авитаминозе [9, 6, 23, 24]. Замечено, что частота отрицательных проб Манту уменьшается в 3 года и в 7 лет. Эти периоды совпадают с вакцинацией детей против коклюша, дифтерии, столбняка, кори, гепатита. В период от 1 дня до 10 мес после названных прививок происходит усиление пробы Манту с 2 ТЕ [22]. Темпы



прироста инфицированности увеличиваются с возрастом [3, 21]. В связи с этим предлагается пересмотреть критерии «виража», инфицированности и поствакцинальной аллергии, а также изменить и оценку гиперергии в эпидемиологически неблагоприятных районах, уменьшив его с 17 до 15 мм [24, 25].

При исследовании чувствительности к туберкулину у детей и подростков, больных туберкулезом, внимание в основном уделяется уровню чувствительности на момент выявления заболевания. Врач-педиатр планирует проведение скрининга на выявление туберкулеза у детей, начиная с возраста 12 мес — 1 раз в год. В одно и то же время года, лучше осенью, на внутренней поверхности предплечья (в четные годы — правое предплечье, в нечетные — левое) строго внутрикожно вводят 0,1 мл туберкулина 2 ТЕ. Неорганизованным детям пробу Манту с 2 ТЕ делают в процедурном кабинете поликлиники. Если ребенок ходит в ясли, детский сад, школу, пробу ставят там. Результаты пробы фиксируются в форме № 063/у, № 0267/у и в истории ребенка — форма № 112/у (серия, номер, дата выпуска туберкулина, дата проведения пробы, размер инфильтрата в мм). Пробу делают до проведения прививок (АКДС, кори и т.д.); если после них, — то не ранее чем через 4 нед.

Противопоказаниями к постановке пробы Манту 2 ТЕ являются кожные заболевания, аллергические состояния (ревматизм, бронхиальная астма и др.), эпилепсия (ставится градуированная проба), острые и хронические инфекционные заболевания в период обострения, включая 2 мес реконвалесценции.

Результаты пробы оцениваются через 72 ч путем измерения поперечного размера инфильтрата прозрачной миллиметровой линейкой, отрицательной проба считается при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или уколочной реакции (0–1 мм), сомнительной — при инфильтрате 2–4 мм или только гиперемии, положительной — если инфильтрат достигает 5–17 мм у детей и до 21 мм — у взрослых, гиперергической — при инфильтрате более 17 мм (21 мм) либо при наличии везикуло-некротической реакции при любом размере инфильтрата. Положительная туберкулиновая проба свидетельствует о специфической сенсибилизации организма МБТ, что возможно в результате вакцинации БЦЖ либо при инфицировании.

Критерием инфицирования является «вираж», т.е. переход ранее отрицательных проб в положительные (5 мм и более). В условиях внутрикожной вакцинации БЦЖ, когда «вираж» туберкулиновой пробы насаивается на поствакцинальную аллергию, врачу общей практики необходимо уметь провести дифференциальную диагностику между ними.

В настоящее время недостаточно данных о динамике пробы Манту с 2 ТЕ, предшествующей развитию у детей и подростков локального туберкулеза [5, 23–25]; у детей и подростков больных туберкулезом интерпретировать результаты туберкулинового теста довольно трудно [26]. Риск заболевания при наличии гиперергии в 8–10 раз выше, чем при нормергических реакциях. Активный туберкулез у детей и подростков выявляется чаще при высокой чувствительности к туберкулину [1, 2].

При туберкулезе у 37% детей раннего и дошкольного возраста случаев регистрируются гиперергические пробы Манту с 2 ТЕ и выявляются туберкулезный контакт [21, 25]. У 60% больных туберкулезом подростков наблюдаются сомнительные пробы Манту с 2 ТЕ. У большинства больных первичным локальным туберкулезом в возрасте до 7 лет отмечается низкая чувствительность

к туберкулину. При активном туберкулезе у большинства детей имеется высокая и выше средней чувствительность к туберкулину. При активном туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов она — чаще высокая, а при туберкулезной интоксикации — выше средней. Лишь при неактивных формах туберкулеза органов дыхания отмечается средняя и ниже средней чувствительность к туберкулину. При обследовании детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации высокая чувствительность к туберкулину является одним из критериев активности процесса [3, 4, 26].

В литературе много противоречивых данных о чувствительности к туберкулину детей с аллергическими заболеваниями [27, 28]. Изучение уровня общего IgE у детей с atopическими заболеваниями показало, что при отрицательной и сомнительной реакциях пробы Манту среднее значение IgE составило 737 и 600 МЕ/мл, при гиперергической туберкулиновой чувствительности этот показатель был наименьшим — 90 МЕ/мл. Поэтому нельзя объяснять наличие высокой и гиперергической туберкулиновой чувствительности повышенным аллергическим фоном организма [28]. По некоторым данным, существует обратная зависимость между аллергическим состоянием и реактивностью к туберкулину, проявляющаяся меньшей выраженностью кожной реакции к туберкулину у пациентов с atopическими заболеваниями, чем без atopии. Положительные реакции на туберкулин являлись своего рода прогностическим показателем более низкой частоты астмы, уровня IgE и профиля цитокинов типа Th2 [27–30].

Для постановки диагноза необходима оценка динамики кожной чувствительности к туберкулину в сочетании с клинико-рентгенологическими и клинико-лабораторными исследованиями, а не отдельно взятая проба Манту [21, 25]. В соответствии с приказом Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» при наличии достоверных данных о динамике чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л выделяют следующие группы: 1-я группа — **неинфицированные** дети и подростки: а) с отрицательной реакцией; б) с поствакцинальной аллергией; 2-я группа — **инфицированные** дети и подростки. Об инфицированности свидетельствуют следующие признаки: а) впервые положительная проба Манту с 2 ТЕ (папула 5 мм и более), не связанная с иммунизацией вакциной БЦЖ («вираж»); б) стойко (на протяжении 4–5 лет) сохраняющаяся реакция с инфильтратом 12 мм и более; в) резкое увеличение чувствительности к туберкулину (на 6 мм и более) в течение одного года (у туберкулиноположительных детей и подростков); г) постепенное, в течение нескольких лет, усиление чувствительности к туберкулину с образованием инфильтрата размером 12 мм и более.

Дети из 2-й группы, а также в неясных случаях, должны быть направлены к фтизиатру. К фтизиатру направляются дети из следующих групп риска: длительно и часто болеющие респираторными заболеваниями, больные сахарным диабетом, длительно получающие гормоны, иммунодепрессанты, при наличии симптомов, схожих с туберкулезом, субфебрилитетом, длительными интоксикациями, параспецифическими реакциями (эритемные пятна на голенях, кератоконъюнктивит, фликтена, двустороннее симметричное увеличение периферических лимфатических узлов более 5–6 групп), коклюшеподобным, битональным кашлем, отставанием в развитии и т.д.; при выявлении у ребенка контакта с больным активной формой туберкулеза. В направлении обязательно указы-

ваются жалобы ребенка, данные объективного осмотра, сведения о контакте, о вакцинации, динамику туберкулиновых проб по годам, условия жизни ребенка, наличие хронических заболеваний, аллергии, результаты предшествующей терапии, результаты клинических анализов крови и мочи.

К сожалению, в настоящее время в связи с трудностью интерпретации проб нередко наблюдаются случаи как гиподиагностики, так и гипердиагностики. Возникают сложности в определении характера чувствительности, когда проба носит медленно нарастающий характер

(на низких цифрах — от 5 до 12 мм) и особенно при монотонных результатах. Возникает вопрос: как расценивать результат? Актуальность этой проблемы усугубляется тем, что из года в год становится все больше детей с неподдающимися интерпретации результатами пробы Манту. Таким образом, в условиях массовой вакцинации БЦЖ (92–95% всех новорожденных) необходимы совершенствование и, возможно, поиск новых доступных, эффективных стандартизированных методов выявления инфицирования МБТ, имеющих высокую чувствительность и специфичность.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Митинская Л. А. Туберкулинодиагностика (лекция) // Проблемы туберкулеза. 1998. 3. С. 76–77.
2. Янченко Е. Н., Греймер М. С. Туберкулез у детей и подростков. СПб., 1999. С. 15–19.
3. Бородулин Б. Е., Бородулина Е. А. Фтизиатрия. М.: Академия, 2004. 240 с.
4. Аксенова В. А., Клевню Н. И., Лебедева Л. В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации / Туберкулез в России, год 2007. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. М., 2007. С. 210.
5. Яворский К. М. и др. Проблемы и особенности противотуберкулезной работы среди детского населения // Проблемы туберкулеза. 1998. № 6. С. 10–12.
6. Ferrara G., Losi M. et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study // *Lancet*. 2006. № 367. P. 1328–1334.
7. Адо А. Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. 428 с.
8. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей / Под ред. Р. М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 623 с.
9. Comstock G., Livesay V., Woolpert S. The prognosis of a tuberculin reaction in childhood and adolescence // *Am J Epidemiol*. 1974. 99 (2). P. 431–438.
10. Lee E., Holzman R. Evolution and current use of the tuberculin test // *Clin Infect Diseases*. 2002. 34 (3). P. 365–370.
11. Germain R., Castellino F., Han R. et al. Processing and presentation of endocytically acquired protein antigens by MHC class II and class I molecules // *Immunol Rev*. 1996. 151 (1). P. 5–30.
12. Nicholson L., Kichroo V. T cell recognition of self and altered self antigens // *Crit Rev Immunol*. 1997. № 17. P. 449–462.
13. McDyer J., Hackley M., Walsh T. et al. Patients with multi drug-resistant tuberculosis with low CD4+ T-cell counts have impaired Th1 responses // *J Immunol*. 1997. № 158. P. 492–500.
14. Madariaga L., Amurrio C., Martin G. et al. *Mycobacterium tuberculosis* detection of anti-interferon- gamma autoantibodies in subjects infected by *Mycobacterium tuberculosis* // *Int J Tuberc Lung Disease*. 1998. № 1. P. 62–68.
15. Reiner S., Seder R. T helper cell differentiation in immune response // *Curr Opin Immunol*. 1995. № 7. P. 360–366.
16. Mossmann T., Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more // *Immunol Today*. 1996. № 17. P. 138–146.
17. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm // *Immunol Today*. 1997. № 18. P. 263–266.
18. Klinger K., Tchou-Wong K., Brandli O. et al. Effects of *Micobacteria* on regulation of apoptosis in mononuclear phagocytes // *Infection Immunoty*. 1997. № 65. P. 5272–5278.
19. Condos R., Rom W., Liu Y., Schluger N. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. № 157. P. 729–735.
20. Чучалин А. Г. Новые данные иммунных реакций при туберкулезе // *Русский медицинский журнал*. 2004. 12 (2). С. 88–90.
21. Аксенова В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза. 2002. № 1. С. 6–9.
22. Гусева Е. М., Ефимова Э. П., Степакина Т. Т. и др. Туберкулиновая чувствительность у детей раннего и дошкольного возраста // Проблемы туберкулеза. 2001. № 1. С. 15–17.
23. Сиренко И. А., Подопригора Н. М., Марченко О. Ю. и др. Инфицированность туберкулезом детей и характер туберкулиновой чувствительности у инфицированных // Проблемы туберкулеза. 2004. № 3. С. 13–14.
24. Фирсова В. А. Итоги научных исследований подросткового отделения Центрального НИИ туберкулеза РАМН за 20 лет // Проблемы туберкулеза. 2001. № 1. С. 55–58.
25. Овсянкина Е. С. Совершенствование выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков из групп риска на эпидемически неблагоприятных территориях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993. 48 с.
26. Kimura M., Converse P. Comparison between a whole blood interferon-γ release assay and tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection among patients at risk for tuberculosis exposure // *J Infect Diseases*. 1999. 179 (5). P. 1297–1300.
27. Shirakawa H., Enomoto T., Shimazu S., Hopkin J. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder // *Science*. 1997. № 5296. P. 77–79.
28. Бородулин Б. Е., Бородулина Е. А. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с atopическими заболеваниями // Проблемы туберкулеза. 2006. № 1. С. 9–13.
29. Smith E., Thomsen Y., Andersen P. Tuberculosis among children in Denmark // *Intern J Tuberc Lung Dis*. 2001. 5 (11). P. 67–68.
30. Von Mutius E. Role of immunisations and infections for the development of atopy // *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1999. № 8. P. 649–652.

NYCOMED

# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Препараты зарегистрированы в РФ

УРФУ/10899

## Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**  
по 250–500 мл 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней, не менее 3 недель
- **Реабилитационный период:**  
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель
- **Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза:**  
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:  
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.  
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Применение будесонида у детей дошкольного возраста

### Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 08.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Бронхиальная астма остается широко распространенным заболеванием среди детей как младшего, так и старшего возраста. Ингаляционные кортикостероиды являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы у детей всех возрастов. В статье освещен вопрос применения будесонида (Пульмикорт) у дошкольников. Приведены данные различных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность использования как турбухалера, так и небулированной формы препарата.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, будесонид.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов. Ключевым звеном этой болезни является сужение просвета бронхов — бронхиальная обструкция, обусловленная специфическими иммунопатологическими (сенсibilизация и аллергия) или неспецифическими механизмами, что проявляется повторяющимися эпизодами одышки, свистящих хрипов, чувством заложенности в груди и кашлем [1]. Бронхиальная обструкция может быть обратима частично или полностью, спонтанно или под влиянием лечения.

Бронхиальная астма на протяжении многих лет остается широко распространенным заболеванием среди детей

как младшего, так и старшего возраста. В США бронхиальная астма является наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте до 18 лет. По данным National Center for Health Statistics в 2008 году в США насчитывалось примерно 7 млн детей в возрасте от 0 до 18 лет (10% всего детского населения), страдающих бронхиальной астмой. Из них около 4,5 млн детей отмечали приступы затруднения дыхания в течение года, около 1 млн обращались за экстренной медицинской помощью при ухудшении состояния и более 200 тыс. были госпитализированы [2].

Частота обострений бронхиальной астмы, несмотря на достигнутые успехи в лечении, остается высокой. Ухудшения состояния обычно возникают вследствие

Ye.A. Vishnyova, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoyeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseyeva, K.Ye. Efendiyeva

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

## Budesonide treatment in children preschool age

Bronchial asthma remains disease with wide prevalence in children different age. Inhalation corticosteroids are medications of first line of therapy in children. The article describes the ways of treatment with budesonide (Pulmicort) in children preschool age. The data from different studies prove the effectiveness and safety of treatment with as turbuhaler, as nebulizer form of this drug.

**Key words:** children, bronchial asthma, inhalational corticosteroids, budesonide.



неадекватности базисной терапии или воздействия триггеров (респираторная инфекция, контакт с аллергенами и раздражающими газами, чрезмерная физическая и эмоциональная нагрузка, изменения погоды и т.д.). Тяжелые обострения, как правило, связаны с недооценкой состояния, неправильными действиями в начале периода обострения и неправильным его лечением. У 10–13% детей, которым оказана экстренная медицинская помощь, в течение примерно 2 последующих недель отмечают рецидивы болезни [3, 4]. Процент повторных госпитализаций детей с бронхиальной астмой составляет 23% в течение 3 мес, 33% — в течение 6 мес, 43% — в течение года и 51% — в течение 2-х лет после первого эпизода терапии в стационаре вследствие обострения бронхиальной астмы. Эти данные свидетельствуют о корреляции риска возможной повторной госпитализации по поводу бронхиальной астмы и числа предыдущих госпитализаций по этой же причине [5–7].

Таким образом, обращения за экстренной медицинской помощью, повторные госпитализации являются важной медико-социальной проблемой и определяющей частью экономической составляющей данной патологии [8].

Своевременное начало лечения больных с бронхиальной астмой с применением противовоспалительных препаратов способствует снижению тяжести течения болезни, уменьшает риск развития тяжелых обострений. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) общепризнанно являются препаратами первой линии в терапии бронхиальной астмы у детей всех возрастов [9]. Под воздействием ИГКС отмечается купирование воспаления в слизистой оболочке бронхов, сопровождающееся уменьшением гиперреактивности, уменьшением частоты приступов бронхиальной астмы. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что использование ИГКС позволяет снизить риск возникновения неотложных состояний и госпитализаций более чем на 50% по сравнению с другими препаратами, применяющимися при астме [6, 10–13]. При назначении ИГКС детям используются различные способы доставки лекарственного средства: порошковые ингаляторы — аэролайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы, небулайзеры. Выбор конкретного средства зависит как от возможности пациента эффективно и правильно использовать назначенный препарат, так и самого лекарственного вещества. Серьезную проблему нередко представляет лечение обострений бронхиальной астмы у детей раннего возраста, которым трудно освоить технику использования дозирующего ингалятора, требующую координации дыхания и ингаляции.

Результаты исследования, проведенного у детей в возрасте от 3 мес до 18 лет и их родителей, в котором проверялась техника использования ИГКС с различными способами доставки лекарственного вещества (небулайзер, дозированный аэрозоль, порошковый ингалятор), показали, что именно небулайзеры применяются корректно наиболее часто по сравнению с другими методами [14]. Небулайзер — это ингаляционное устройство, предназначенное для распыления аэрозоля с особо мелкодисперсными частицами. Существует два типа небулайзеров — ультразвуковые и компрессорные. Необходимо помнить, что для применения масляных растворов и суспензий ультразвуковой аппарат не пригоден. Использование небулайзера не требует координации

ингаляции с дыханием и позволяет создать высокие концентрации лекарственного вещества в легких. У детей небулайзеры можно применять с первых месяцев жизни. Для введения бронхолитиков небулайзеры используют при приступе бронхиальной астмы любой тяжести. При этом кривая дозы достигает пика быстрее, чем при использовании дозирующего ингалятора, что обеспечивает более выраженный бронходилатирующий эффект. К преимуществам небулайзерной терапии можно также отнести возможность использования высоких доз лекарственного вещества, непрерывную его подачу с помощью компрессора, отсутствие фреона, который может усилить бронхиальную реактивность, быстрое поступление лекарственного вещества в бронхиальное дерево, портативность устройства.

Единственным ИГКС, разрешенным к применению у детей с 6-месячного возраста, является будесонид (Пульмикорт, Астра Зенека, Швеция) в суспензии для ингаляций. Общеизвестно, что именно среди этой категории детей фиксируется наибольшее число госпитализаций и особенно высока частота обращений за экстренной медицинской помощью.

Назначение суспензии будесонида в ингаляциях через небулайзер детям после госпитализации или обращения за экстренной помощью в связи с обострением бронхиальной астмы снижает риск возникновения последующего ухудшения течения болезни, особенно у детей в возрасте 4-х лет и младше [15]. Об этом свидетельствует исследование, проведенное в 2000–2002 гг. в США, с длительным ретроспективным анализом базы данных PharMetrics Patient-Centric Database (PharMetrics Inc., США). В исследовании участвовали 10 176 детей в возрасте до 8 лет, у которых был зафиксирован случай обращения за экстренной медицинской помощью или госпитализация. В ходе исследования проводилось изучение риска возникновения рецидива болезни — подсчитывалось число обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций в период 31–180 дней после зафиксированного случая обострения. Дети получали различную противоастматическую терапию. Оценка вероятности развития повторного обострения у детей, получивших будесонид, составила 32%, что было вдвое ниже (68%), чем у детей, не получавших небулированную форму препарата. Среди пациентов в возрасте младше 4 лет только у 12% было отмечено развитие последующего обострения в течение периода наблюдения, по сравнению с 18% в группе детей, не использовавших небулайзер. Такая же тенденция выявлена у 5–8-летних детей: только 9% из них, получавших суспензию будесонида, отметили ухудшение состояния, по сравнению с 12% детей этого возраста, не получавшими ИГКС через небулайзер. Риск повторных обострений и связанных с ним обращений за экстренной медицинской помощью и госпитализаций снизился на 52% у детей в возрасте 5–8 лет — отношение шансов составило 0,48 (95% ДИ 0,16–1,46) и на 62% среди детей в возрасте младше 4 лет — отношение шансов 0,38 (95% ДИ 0,21–0,70), использовавших небулированную форму будесонида, по сравнению с теми, кто получал ИГКС без применения небулайзера. Применение кромонов, оральных глюкокортикостероидов и агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов было связано с достоверно более высоким риском возникновения повторных обострений.

Таким образом, в исследовании выявлено, что только очень небольшому числу детей была назначена адекватная базисная противоастматическая терапия в течение 30 дней после эпизода обострения болезни и оказания экстренной медицинской помощи.

Ретроспективный анализ показал, что лечение с использованием всех доз небулированного будесонида значительно улучшало показатели «число дней без приема препаратов скорой помощи» ( $p < 0,008$ ) и «число дней с отсутствием симптомов» в сравнении с плацебо ( $p < 0,028$ ) [16]. Будесонид в суспензии в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки значительно улучшал показатель «число дней с достигнутым контролем астмы» ( $p = 0,015$ ). Также была отмечена тенденция к значимому различию в показателе «число дней с отсутствием симптомов» между группами детей, получавших небулированный будесонид 1,0 мг однократно в сутки или плацебо ( $p = 0,054$ ). Будесонид в суспензии для ингаляций эффективен в дозах 0,25–1,0 мг у младенцев и детей младшего возраста с астмой среднетяжелой степени; однократное суточное дозирование является полезной терапией выбора у таких пациентов. Более того, улучшения в функции легких и симптомах астмы после приема небулированного будесонида 2 раза в сутки были одинаковыми у детей в возрасте 4 лет и старше и у детей младшего возраста [17].

Обширный опыт показал, что небулированный будесонид эффективен у детей с астмой всех степеней тяжести. Международные руководства ведения астмы (GINA, 2007, 2008) рекомендуют небулайзерную стероидную терапию в качестве терапии выбора у детей любого возраста с персистирующей астмой и в качестве одной из предпочтительных терапий выбора у всех младенцев и большинства детей с астмой тяжелой степени. Основные результаты по изучению эффективности и безопасности будесонида у детей с астмой обобщены в нескольких обзорах литературы [18, 19].

Многочисленные исследования применения этой формы доставки будесонида у детей подтверждают эффективность и безопасность препарата. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании 163 ребенка (средний возраст 9,9 лет) с астмой легкой степени, которые ранее не получали ингаляционных стероидов, использовали будесонид турбухалер в дозе 100 или 200 мкг однократно в сутки или 100 мкг 2 раза в сутки, или плацебо в течение 12 нед [20]. Все три режима лечения значительно снижали падение объема форсированного выдоха за 1 сек ( $ОФВ_1$ ) после выполнения физической нагрузки в сравнении с плацебо. Использование дозировки 100 мкг 2 раза в сутки также способствовало значительному уменьшению бронхиальной реактивности на метахолин. Таким образом, это исследование показало, что терапия даже низкой дозой будесонида имеет бронхопротективный эффект в отношении астмы физического усилия у детей с астмой легкой степени. В данном исследовании среднее значение  $ОФВ_1$  на исходном уровне было равно 103% от должного и поэтому лечение с использованием будесонида показало только незначительное улучшение функции легких у этих детей.

Исследование HEICA (Хельсинкское исследование раннего вмешательства при лечении астмы у детей) показало, что непрерывная поддерживающая терапия будесонидом помогает достичь наилучшего контроля астмы у детей

в возрасте 5–10 лет с вновь диагностированной персистирующей астмой легкой степени в отличие от прерывистой терапии будесонидом или регулярного использования натрия кромогликата, особенно в отношении показателя частоты обострений астмы [21].

В работе [22] 24 ребенка (средний возраст 10,6 лет) с бронхиальной астмой легкой и среднетяжелой степени течения, которые ранее не получали ингаляционных стероидов, были рандомизированы для лечения будесонидом турбухалером в дозах 100 или 400 мкг 2 раза в сутки в течение 8 нед. Функция легких и уровень оксида азота ( $eNO$ ) в выдыхаемом воздухе (маркер воспаления дыхательных путей) измерялись каждые 2 нед в период исследования. Оба режима терапии привели к значительному повышению уровней  $ОФВ_1$  и выраженному снижению  $eNO$  через 8 нед. Однако между двумя лечебными дозами значимых различий выявлено не было [22].

Эффективность однократной суточной терапии с использованием будесонида турбухалера в дозах 200 или 400 мкг оценивалась у 274 детей в возрасте 6–17 лет с астмой среднетяжелой степени, которые ранее получали поддерживающее лечение не менее 2 раз в сутки ингаляционными стероидами [23]. Оба режима дозирования препарата позволили значительно улучшить функцию внешнего дыхания, купировать симптомы астмы и снизить потребность в ежедневном использовании бронходилататоров по сравнению с плацебо. Более того, число пациентов, отказавшихся от исследования, было значительно ( $p < 0,05$ ) меньше при приеме обеих доз будесонида в сравнении с плацебо. Данное исследование показало, что контроль астмы может быть обеспечен при использовании однократной суточной дозы будесонида турбухалера у детей с астмой среднетяжелой степени течения.

Исследование CAMP (Childhood Asthma Management Program — Программа Ведения Астмы у Детей) является наиболее всесторонним исследованием длительного применения противовоспалительной терапии у детей с астмой легкой и среднетяжелой степени [24, 25]. Исходно это исследование было направлено на изучение влияния длительного использования ингаляционных стероидов и недокромила натрия у детей на улучшение показателей роста легких в сравнении с симптоматической терапией. Первичным критерием исхода лечения было изменение  $ОФВ_1$  после приема бронходилататора в период лечения. Симптомы астмы и гиперреактивность дыхательных путей были вторичными критериями оценки эффективности лечения. В этом исследовании 1041 ребенок в возрасте 5–12 лет получали будесонид турбухалер в дозе 200 мкг 2 раза в сутки, или недокромил натрия в дозе 8 мг 2 раза в сутки, или плацебо в течение 4–6 лет. Средняя продолжительность астмы у этих детей была около 5 лет. Примерно 47% пациентов в каждой группе имели астму легкой степени, 53% — астму среднетяжелой степени. Лечение будесонидом продемонстрировало незначительное повышение показателя  $ОФВ_1$  после приема бронходилататора, в сравнении с плацебо (103,2–103,8% от должного значения), но эффект не был статистически значимым. Это можно было отнести на счет необратимого снижения функции легких к моменту включения в исследование, поскольку дети страдали астмой на протяжении, в среднем, 5 лет до начала противовоспалительного лечения. Будесонид,



# Пульмикорт®

## Суспензия

(БУДЕСНИД)



## ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия

### иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС <sup>1-3</sup>
- Эффективнее, чем системные ГКС <sup>4-6</sup>
- Уникальный профиль безопасности <sup>7</sup>
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. <sup>8-10</sup>
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин <sup>8-10</sup>
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций <sup>11</sup>

Имеет противопоказания и побочные эффекты.  
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

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

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания): 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1  
тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98; [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

АстраЗенека

однако, ассоциировался со значительными улучшениями состояния, уменьшением потребности в препаратах скорой помощи и увеличением числа дней без симптомов астмы по сравнению с плацебо. Кроме того, при сравнении с группой плацебо пациентам, получающим будесонид, требовалось значительно меньшее число госпитализаций (2,5 и 4,4%, соответственно;  $p = 0,04$ ), эпизодов неотложной помощи (12 и 22%, соответственно;  $p < 0,001$ ) или курсов назначения пероральных стероидов (70 и 122, соответственно,  $p < 0,001$ ). У этих пациентов было меньшее число дней, в течение которых требовалось назначение дополнительного антиастматического препарата (6,6 и 18,7%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Лечение ИГКС также ассоциировалось со значительным ( $p < 0,001$ ) уменьшением реактивности дыхательных путей в ответ на метахолин в сравнении

с плацебо, тогда как недокромил натрия не показал значимого эффекта.

Таким образом, использование суспензии будесонида (Пульмикорт) для ингаляций у детей в возрасте младше 8 лет статистически значительно снижает риск обращений за экстренной медицинской помощью в связи с обострением болезни и частоту повторных госпитализаций. Будесонид в суспензии для ингаляций эффективен в дозах 0,25–1,0 мг у младенцев и детей младшего возраста с астмой среднетяжелой степени; однократное суточное дозирование является терапией выбора у таких пациентов. Будесонид суспензия значительно уменьшает потребность в препаратах скорой помощи, увеличивает число дней без симптомов заболевания и рекомендован в качестве базисной терапии при различных степенях тяжести бронхиальной астмы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: М-студио, 2008. 240 с.
2. Asthma prevalence, health care use and mortality. National Center for Health Statistics, 2008. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm>.
3. Emerman C.L., Cydulka R.K., Crain E.F. et al. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department // *J Pediatr*. 2001. № 138. P. 318–324.
4. Stevens M.W., Gorelick M.H. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma // *Pediatrics*. 2001. № 107. P. 1357–1362.
5. Bloomberg G.R., Trinka K.M., Fisher E.B. Jr. et al. Hospital readmissions for childhood asthma: a 10-year metropolitan study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2003. 167. P. 1068–1076.
6. Mitchell E.A., Bland J.M., Thompson J.M. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood // *Thorax*. 1994. № 49. P. 33–36.
7. Schaubel D., Johansen H., Mao Y. et al. Risk of preschool asthma: incidence, hospitalization, recurrence, and readmission probability // *J Asthma*. 1996. № 33. P. 97–103.
8. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evaluation of asthma in the United States // *N Engl J Med*. 1992. № 326. P. 862–866.
9. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics — 2002 // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. № 110. P. 141–219.
10. Donahue J.G., Weiss S.T., Livingston J.M. et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma // *JAMA*. 1997. № 277. P. 887–891.
11. Sin D.D., Man S.F. Low-dose inhaled corticosteroid therapy and risk of emergency department visits for asthma // *Arch Intern Med*. 2002. № 162. P. 1591–1595.
12. Stempel D.A., Pinto L., Stanford R.H. The risk of hospitalization in patients with asthma switched from an inhaled corticosteroid to a leukotriene receptor antagonist // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. № 110. P. 39–41.
13. Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. № 107. P. 937–944.
14. Kofman C., Berlinski A., Zaragoza S. et al. Aerosol therapy for pediatric outpatients. // *J Respr Care Pract*. 2004. URL: [http://www.rtmagazine.com/issues/articles/2004-03\\_05.asp](http://www.rtmagazine.com/issues/articles/2004-03_05.asp).
15. McLaughlin T., Leibman C. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications // *Curr Med Res Opin*. 2007. 23 (6). P. 1319–1328.
16. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics*. 1999. 103 (2). P. 414–421.
17. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 1998. № 102. P. 789–796.
18. Szeffler S., Pedersen S. Role of budesonide as maintenance therapy for children with asthma // *Pediatric Pulm*. 2003. 36 (1). P. 13–21.
19. Berger W.E., Shapiro G.G. The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004. № 92. P. 387–400.
20. Jonasson G., Carlsen K.H., Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial // *Arch Dis Child*. 2000. № 83. P. 330–333.
21. Turpeinen M. the HEICA Study Group. Helsinki Early Intervention Childhood Asthma (HEICA) study: Inhaled budesonide halved the number of asthma exacerbations compared with inhaled disodium cromoglycate during 18 months of treatment // *Eur Respir J*. 2000. № 16. P. 311.
22. Storm Van's Gravesande K., Mattes J., Endlicher A. et al. Effect of two doses of budesonide on exhaled nitric oxide and urinary EPX excretion in asthmatic children // *Pneumologie*. 2004. 58 (7). P. 483–488.
23. Shapiro G.G., Mendelson L.M., Pearlman D.S. Once-daily budesonide inhalation powder (Pulmicort Turbuhaler) maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. № 86. P. 633–640.
24. Szeffler S.J., Eigen H. Budesonide inhalation suspension: a nebulized corticosteroid for persistent asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. 109 (4). P. 730–742.
25. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma // *NEJM*. 2006. № 354. P. 1985–1997.



# Видеоконференции: повышение квалификации педиатров и консультации в режиме on-line

В 2005 г. в ММА им. И.М. Сеченова создан факультет послевузовского профессионального образования педиатров (ФППО педиатров). В настоящее время на факультете проводится обучение на 6 кафедрах:

- кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии — зав. кафедрой академик РАМН, профессор А.А. Баранов; зав. курсом — профессор Е.И. Алексеева;
- кафедра аллергологии и клинической иммунологии — зав. кафедрой профессор Л.С. Намазова-Баранова;
- кафедра детской хирургии — зав. кафедрой профессор И.В. Киргизов;
- кафедра гигиены детей и подростков — зав. кафедрой профессор В.Р. Кучма;
- кафедра педиатрии — зав. кафедрой профессор О.К. Ботвиньев;
- кафедра детской эндокринологии с курсами эндокринологии и диабетологии — зав. кафедрой профессор М.В. Шестакова.

Основной клинической базой факультета является ведущее педиатрическое учреждение страны Научный центр здоровья детей РАМН, на базе которого функционируют 4 кафедры факультета.

В 2007 г. Союз педиатров России и НЦЗД РАМН приняли участие в открытом конкурсе по реализации социально значимых проектов в сфере пропаганды здорового образа жизни, охраны здоровья населения и окружающей среды. По результатам конкурса был выигран грант Президента РФ. В настоящее время в учебном корпусе НЦЗД РАМН установлено оборудование для видеоконференцсвязи, которое позволяет реализовывать программы повышения квалификации для врачей различных специальностей без отрыва их от практической деятельности и консультировать больных в режиме on-line. Реализация проекта обеспечивает интеграцию очных и дистанционных форм образования для врачей; повышение качества подготовки и непрерывное профессиональное развитие врачей в системе послевузовского



*Здание факультета послевузовского профессионального образования педиатров (ФППО педиатров), расположенное на территории НЦЗД РАМН*

профессионального образования. Переход на дистанционное образование заметно сократит финансовые расходы лечебно-профилактических учреждений на обучение своих сотрудников, позволит врачам повысить квалификацию и проконсультировать сложных больных с ведущими специалистами различных областей педиатрии.

Союз педиатров России, НЦЗД РАМН, ММА им. И.М. Сеченова приглашают администрации регионов РФ к сотрудничеству по обучению врачей-педиатров с использованием элементов дистанционного образования.

## Контактная информация:

**Алексеева Екатерина Иосифовна** — декан ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,

**тел.** 8 (499) 134-02-97, **e-mail:** alekatya@yandex.ru.

**Чистякова Евгения Геннадьевна** — зам. декана ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,

**тел.** 8 (499) 134-02-98, **e-mail:** chistyakova@nczd.ru.



*Лекцию читает профессор Е.И. Алексеева*



*Слушатели — педиатры Екатеринбурга*

Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.М. Алексеева, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.О. Лисицын

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ во взрослой и детской ревматологической практике

### Контактная информация:

Бзарова Татьяна Маратовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

82

Обзор посвящен безопасности применения анти-ФНО препаратов для лечения ревматических болезней у взрослых и у детей. Приведены данные отдельных, открытых, а также многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований переносимости инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности анти-ФНО терапии во взрослой и детской ревматологической практике.

**Ключевые слова:** дети, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, ингибиторы ФНО, лечение, безопасность, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт.

Ревматоидный артрит — одно из наиболее частых ревматических заболеваний взрослых и детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1].

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежит единовременная активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Предполагается, что на раннем этапе патогенеза ревматоидного артрита происходит неспецифическая реакция воспаления, которая развивается после попадания в сустав некоего гипотетического экзогенного или эндогенного антигена

и в дальнейшем индуцирует аберрантную реакцию синовиальных клеток у генетически предрасположенных индивидуумов. После «обработки» макрофагами и дендритными клетками, антиген находясь на их поверхности в связи с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), презентруется CD4+ Т лимфоцитам. Активированные Т клетки путем прямых межклеточных взаимодействий и выработки цитокинов активируют макрофаги, фибробласты, продукцию регуляторных и провоспалительных цитокинов, стимулирующих рост и пролиферацию тех же Т лимфоцитов, а также моноцитов, синовиоцитов, хондроцитов и других эффектор-

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.M. Alekseyeva, R.V. Denisova, K.B. Isayeva, Ye.G. Chistyakova, A.O. Lisitsyn

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

## Safety of tumor necrosis factor blockers in adult's and children's rheumatologic practice

The article presents the review of a safety of TNF blockers in treatment of rheumatologic diseases in adults and children. Authors give a data on separate, open-labeled, and multicenter double-blinded placebo-controlled studies of tolerance to infliximab, etanercept and adalimumab. The results of studies show high effectiveness and good safety of TNF blockers in adult's and children's rheumatologic practice.

**Key words:** children, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, TNF blockers, treatment, safety, infliximab, adalimumab, etanercept.

ных клеток, непосредственно участвующих в разрушении суставного хряща и кости [1].

На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ) 1, которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [2, 3]. ФНО  $\alpha$  и ИЛ 1 индуцируют выработку друг друга и обладают сходной биологической (провоспалительной) активностью. ИЛ 1, кроме собственного спектра действия, стимулирует продукцию серии провоспалительных (ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 12, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ 4, ИЛ 10, растворимого рецептора ФНО, растворимых антагониста и рецептора ИЛ 1 и др.).

Одним из самых крупных достижений ревматологии XX века является патогенетическое обоснование и применение биологической терапии. Было показано, что ФНО  $\alpha$  является одним из важных цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита, и его блокирование является эффективным методом антиревматической терапии. Центральная роль ФНО  $\alpha$  в развитии событий при ревматоидном артрите явилась основанием для создания препаратов — ингибиторов ФНО  $\alpha$ . На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО  $\alpha$ : инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб.

Одним из первых «биологических агентов», применяемых в ревматологической практике, был инфликсимаб, который представляет собой химерные IgG<sub>1</sub> моноклональные антитела, состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент связывает ФНО  $\alpha$ , а человеческий — обеспечивает эффекторные функции. Проведенные исследования показали, что инфликсимаб подавляет патологические эффекты ФНО  $\alpha$  посредством специфического связывания и нейтрализации как свободного, так и трансмембранного ФНО  $\alpha$ , а также лизиса ФНО-продуцирующих клеток путем фиксации комплемента или за счет антителозависимой цитотоксичности [4, 5].

Позже был разработан новый препарат из группы биологических агентов — адалимумаб, который является препаратом человеческих моноклональных антител к ФНО  $\alpha$ . Адалимумаб представляет собой IgG<sub>1</sub> рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО  $\alpha$ . Адалимумаб может вызывать активацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО  $\alpha$ . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО  $\beta$ ), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM 1 и ICAM 1) [6–10]. Открытие растворимых рецепторов к ФНО  $\alpha$  (pФНО  $\alpha$ -P) позволило использовать их для блокирования биологических эффектов этого цитокина в экспериментальных и клинических условиях. Известны два основных типа молекул ФНО  $\alpha$ -P: p75 и p55. Оба типа молекул существуют в мембрано-связанной и в растворимой формах и являются естественными ингибиторами активности ФНО  $\alpha$ . Клонирование генов ФНО  $\alpha$ -P позволило создать рекомбинантные формы обоих типов рецепторов для применения в клинической практике. Препарат получил название этанерцепт и зарегистрирован по показаниям «ревматоидный артрит» [11–15]. Официально для лечения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) этанерцепт разрешен с 1999 г.

Этанерцепт представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого p75 pФНО  $\alpha$ -P, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG<sub>1</sub>, наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения данного препарата. Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, который в своем составе содержит 25% мышинового белка. Также этанерцепт отличается от инфликсимаба способностью нейтрализовать не только ФНО  $\alpha$ , но и ФНО  $\beta$ . Однако неизвестно, обуславливает ли данное свойство какие-либо терапевтические преимущества. Следует также заметить, что этанерцепт может применяться при ревматоидном артрите в качестве монотерапии, а инфликсимаб — только сочетаться с метотрексатом.

Анализ результатов многочисленных клинических исследований свидетельствует о высокой эффективности инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при лечении взрослых больных с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [16–31]. Широкое применение ингибиторов ФНО  $\alpha$  при ревматоидном и ювенильном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилоартрите и других воспалительных заболеваниях суставов привело к значительному улучшению результатов лечения [32]. Эти препараты позволяют за короткий период времени значительно уменьшить выраженность клинико-лабораторных проявлений заболевания и замедлить костную деструкцию. Отмечено, что они уменьшают потребность больных ревматоидным артритом в срочной медицинской помощи и улучшают их трудоспособность [33]. Появление биологических агентов в арсенале врача-ревматолога значительно изменило прогноз тяжелого инвалидизирующего заболевания.

Однако, применение всех ингибиторов ФНО  $\alpha$ , сопровождается риском развития своеобразного спектра нежелательных реакций, в т.ч. весьма серьезных. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов по данным результатов клинических испытаний и открытых исследований не отличается от групп сравнения, за исключением инъекционных реакций [34]. Обычно они возникают в первые месяцы терапии, длятся 3–5 дней, но крайне редко являются причиной прерывания лечения [35]. Частота прекращения терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  при анкилозирующем артрите вследствие осложнений составляет около 20%, причем преобладающее большинство этих реакций возникает в течение первого года лечения [36].

J. Braun и соавт. выделяют 7 основных типов побочного действия антагонистов ФНО  $\alpha$  [37]:

- 1) инфекции, включая сепсис и туберкулез;
- 2) злокачественные заболевания, в частности, лимфомы;
- 3) гематологическая патология типа анемии и панцитопении;
- 4) демиелинизирующие заболевания и нейропатия;
- 5) ухудшение симптомов застойной сердечной недостаточности;
- 6) продукция аутоантител и развитие аутоиммунных реакций;
- 7) инъекционные (инфузионные) и аллергические реакции.

Характер этих побочных эффектов определяет и противопоказания для применения ингибиторов ФНО  $\alpha$ : онкологические злокачественные заболевания, активные инфекции, демиелинизирующие болезни, выраженная недостаточность кровообращения, значительные цитопении [38]. Эти препараты не рекомендуется назначать также при беременности. Относительными противопоказаниями являются признаки нарушения функций вну-



тренных органов и аллергические реакции на введение белковых препаратов.

Представляет большой интерес выяснить, в какой степени различным антагонистам ФНО  $\alpha$  свойственны побочные эффекты, присущие всем представителям этого класса препаратов, и каковы индивидуальные особенности переносимости каждого из них.

### Инфузионные реакции

Частота инфузионных реакций при применении инфликсимаба по данным исследования ASSERT составляла 11%, тогда как при использовании плацебо 9,3% [39]. Более того, аллергические и анафилактические реакции во время инфузий инфликсимаба могут быть серьезными, требовать проведения интенсивной терапии и вынуждать прекращать лечение [40–44]. К инфузионным реакциям относят: озноб, повышение температуры, головную боль, мышечные боли, артралгии, кожную сыпь [45]. Реже возникают тошнота, отеки, одышка. Во время инфузии возможны также гипотония, боли в груди и животе, бронхоспазм. Лечение ингибиторами ФНО  $\alpha$  может сопровождаться усугублением недостаточности кровообращения [45]. Реакции гиперчувствительности (крапивница, одышка, гипотензия), наблюдавшиеся во время инфузии и в первые 1–2 часа после ее окончания, вынуждают отменять инфликсимаб примерно у 3% пациентов [46].

Во время клинических исследований по безопасности адалимумаба и этанерцепта тяжелые аллергические реакции возникали редко [20–31]. При постмаркетинговом применении препаратов о тяжелых аллергических реакциях, включая анафилаксию, сообщалось также крайне редко [47].

### Инфекционные осложнения

Анализ данных наблюдательных и пострегистрационных исследований свидетельствует об увеличении риска развития бактериальных инфекций на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  [48–56], особенно в течение первых 6 мес [54, 57, 58]. При этом по данным ряда исследований, риск развития инфекционных осложнений выше на фоне лечения инфликсимабом, чем этанерцептом и адалимумабом. Из числа инфекционных осложнений часто развиваются нетяжелые инфекции носоглотки, мочевых путей. Однако регистрируются и более серьезные осложнения. В частности, возможно развитие тяжелых бактериальных, микобактериальных, инвазивных грибковых (диссеминированный или экстрапульмональный гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиомикоз), вирусных или других оппортунистических инфекций. Также есть данные о развитии при применении блокаторов ФНО  $\alpha$  сепсиса, редко — кандидоза, листериоза и пневмоцистной пневмонии. В клинических исследованиях отмечалось развитие пневмоний, пиелонефрита, септического и гнойного артрита, *Herpes zoster* и септицемии. Есть данные о случаях госпитализации пациентов с этими заболеваниями (в том числе с летальным исходом). Большинство тяжелых инфекций развивалось на фоне основного заболевания и применения иммуносупрессивных средств.

Наиболее часто отмечаются острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (17%), насморк (13%), ринит (7,4%), фарингит (10,4%) и простой герпес (12%) [40]. Выраженность большинства этих нежелательных явлений расценивалась как небольшая или умеренная. В двух рандомизированных клинических исследованиях показано, что частота инфекций верхних дыхательных путей у пациентов, получавших инфликсимаб или плацебо, была примерно одинаковой: в голландском исследовании частота такой инфекции составила

14,7 и 13,9%, соответственно [40, 59]. В исследовании, проведенном в Германии, инфекции встречались при использовании плацебо на 16% чаще ( $p = 0,22$ ), чем у пациентов, получавших инфликсимаб [40, 60].

С точки зрения безопасности лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  особенно важное клиническое значение имеет развитие туберкулеза, который в первую очередь связан с реактивацией латентной туберкулезной инфекции [61–67].

Это объясняется важной и многообразной ролью ФНО  $\alpha$  в противоинфекционном иммунитете, реализуемой посредством:

- стимуляции продукции других провоспалительных цитокинов (включая ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 6, ИФН  $\gamma$ ) и хемокинов;
- усиления продукции непосредственных медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, токсических дериватов кислорода и др.;
- влияния на созревание и активацию клеток, участвующих в воспалении (прежде всего нейтрофилов и моноцитов/макрофагов);
- усиления экспрессии молекул адгезии (ICAM 1) на эндотелии, что облегчает миграцию клеток в зону воспаления;
- усиления выработки протеолитических ферментов;
- участия в уничтожении внутриклеточных микроорганизмов — таких, как микобактерия туберкулеза, *Listeria*, *Salmonella* и др.;
- участия (в качестве одного из ключевых факторов) в образовании гранулем и их сохранении [32].

Подавление этих функций ФНО  $\alpha$  его ингибиторами не только тормозит иммуновоспалительный процесс, но приводит также к определенному снижению уровня иммунной защиты организма и к повышению его восприимчивости к различным инфекциям, включая туберкулез [32, 68]. В частности, в исследованиях на мышах показана защитная роль ФНО  $\alpha$  по отношению к туберкулезу: данный цитокин оказался существенным фактором в формировании и сохранении гранулем, ограничивающих распространение микобактерий [69].

Реальная клиническая практика подтвердила теоретические представления. Некоторое время тому назад, в 2001 г., были опубликованы данные о 70 случаях туберкулеза, развившегося у пациентов с различными заболеваниями, получавших инфликсимаб. Подсчитано, в частности, что относительный риск развития туберкулеза у больных ревматоидным артритом, лечившихся инфликсимабом, составлял 19,9 (по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат) [70]. J. Keane и соавт. проанализировали сообщения о 70 случаях развития туберкулеза приблизительно среди 147 тыс. пациентов, лечившихся инфликсимабом [71]. Эта частота значительно превышает фоновые показатели, тем более что 64 из 70 больных были из стран с низкой заболеваемостью туберкулезом. У 40 пациентов были внелегочные проявления болезни, у 48 — заболевание развилось уже после 3-й инфузии инфликсимаба или еще раньше. Существенно, что на фоне терапии этим препаратом частота развития туберкулеза была заметно выше, чем заболеваемость другими серьезными инфекциями. После того, как были усилены меры предосторожности при назначении инфликсимаба, заключающиеся в обязательном обследовании на туберкулез (рентгенография легких и туберкулиновая проба) перед началом лечения, частота развития этого заболевания на фоне терапии инфликсимабом резко сократилась [72].

В настоящее время нет сомнений в том, что при использовании ингибиторов ФНО  $\alpha$  существует определенный



риск развития туберкулеза или обострения его латентных форм [32]. S. Ehlers высказывает гипотезу, что опасность реактивации латентного туберкулеза возникает при общем угнетении активности ФНО  $\alpha$  более чем на 70–90% [32, 73].

Ряд исследователей находят, что ревматоидному артриту по сравнению с невоспалительными болезнями свойствен больший риск развития инфекций, что выявлялось даже до введения в практику глюкокортикоидов [74]. Поэтому нельзя исключить, что и без применения ингибиторов ФНО  $\alpha$  туберкулез у больных ревматоидным артритом развивается чаще, чем в популяции, но при назначении данных препаратов, особенно инфликсимаба, эта частота значительно возрастает [32]. Своеобразно, что при развитии туберкулеза на фоне назначения ингибиторов ФНО  $\alpha$  приблизительно в половине случаев речь идет о внелегочных или диссеминированных формах заболевания, хотя в общей популяции не менее чем в 80% случаев туберкулез проявляется только легочным поражением. Так, в регистре BIOBADASER [96] при применении всех 3-х ингибиторов ФНО  $\alpha$  у 5198 пациентов, легочный туберкулез отмечался у 6 пациентов, диссеминированный — у 6, туберкулез почек — у 1 больного.

По мнению большинства современных ревматологов, клинический эффект различных ингибиторов ФНО  $\alpha$  у больных ревматоидным артритом существенно не различается. В то же время вопрос о риске развития туберкулеза неоднозначен. Так, в Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 [131] указано, что риск развития активного туберкулеза (или реактивация латентного туберкулеза) отмечен при применении всех блокаторов ФНО. Этот риск увеличивается при применении кортикостероидов. Описано большее число случаев реактивации латентного туберкулеза при лечении инфликсимабом и адалимумабом, чем этанерцептом (категория доказательности С). Это может быть связано как с различиями в механизме действия и кинетики препаратов (антитела и растворимый рецептор), так и с различиями в сравниваемых популяциях в разных странах, а также с тем, что данные поступали только из регистров и добровольностью репортирования о данных случаях. Прямых сравнений ингибиторов ФНО по оценке развития активного туберкулеза не проводилось. Таким образом, адекватных данных по сравнению частоты реактивации латентного туберкулеза при лечении разными ингибиторами ФНО нет.

Среди 297 пациентов Российского регистра развитие туберкулеза у взрослых больных ревматоидным артритом к 46-й неделе после начала лечения инфликсимабом было отмечено у 4 больных, что составило 1,3%. У двоих до лечения инфликсимабом проба Манту не проводилась, и у одного из них клинические проявления туберкулеза были обнаружены уже после второй инфузии, а у другого — после пятой. У остальных двух больных результаты пробы Манту составляли 2 и 5 мм, и туберкулез развился у них после 4-й и 8-й инфузии препарата соответственно [32, 81].

В связи с этим для обеспечения противотуберкулезной безопасности на первый план выходит адекватный и тщательный противотуберкулезный скрининг у пациентов, у которых планируется назначение ингибиторов ФНО, или у больных, которые уже лечатся этими препаратами. Важность этого фактора проанализирована в целом ряде публикаций.

В частности, в упоминавшемся ранее регистре BIOBADASER [96] продемонстрировано, что при введении адекватного противотуберкулезного скрининга

частота развития туберкулеза снизилась более чем на 60% и достигла популяционного уровня после внедрения рекомендаций по скринингу туберкулеза и не отличалась значимо от такового среди населения Испании в целом. При этом разница в частоте возникновения туберкулеза при лечении различными ингибиторами ФНО не отмечалась.

В итальянском регистре LOHREN [134] также подчеркивается важность проведения адекватного скрининга. Из 1064 пациентов активный туберкулез развился только у 5 пациентов: 3 — получали инфликсимаб (частота встречаемости — 3,71/1000 пациентов-лет, 0,07–7,34) (все случаи — внелегочные); 1 — адалимумаб (частота встречаемости — 1,91/1000 пациентов-лет, 0,00–5,65) (внелегочный); 1 — этанерцепт (частота встречаемости — 2,33/1000 пациентов-лет, 0,00–6,88) (легочный). Разницы в частоте возникновения туберкулеза у больных, лечившихся различными ингибиторами ФНО, не отмечалось.

Проведение скрининга перед началом терапии адалимумабом позволило снизить частоту развития активного туберкулеза на 75% (с 1,3 случая на 100 пациентов-лет до 0,33 случая на 100 пациентов-лет) [132].

Выраженное снижение частоты развития туберкулеза при проведении скрининга отмечалось также и в других исследованиях.

В Турции продемонстрировано снижение частоты развития активного туберкулеза у больных, получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$  до и после внедрения обновленных рекомендаций по скринингу туберкулеза, предусматривавших более раннее начало и большую длительность профилактической терапии латентного туберкулеза. 507 пациентов (629 пациентов-лет) получали ингибиторы ФНО  $\alpha$  до внедрения новых рекомендаций и 583 (233 пациентов-года) после внедрения этих рекомендаций. Активный туберкулез отмечался у 8 пациентов, включенных в исследование, до внедрения обновленных рекомендаций. Никто из этих больных не получал профилактическую терапию при латентном туберкулезе.

В ряде регистров продемонстрирована меньшая частота развития туберкулеза у больных, лечившихся этанерцептом, чем при лечении адалимумабом и инфликсимабом. Однако, при подробном анализе этих данных видно, что в них присутствуют те ограничения, о которых ранее упоминалось в Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases [131]. В частности, добровольность репортирования, отсутствие адекватного скрининга и профилактического лечения. Именно эти факты не позволяют сделать строгие выводы о сравнительной безопасности блокаторов ФНО  $\alpha$ , но дополнительно подчеркивают необходимость внедрения жесткого противотуберкулезного скрининга в реальную клиническую практику.

В работе F. Tubach и соавт. [88] проанализированы частота и риск развития туберкулеза у пациентов, получавших блокаторы ФНО во Франции за 3-летний период (2004–2007 гг.). За указанный период туберкулезная инфекция была диагностирована у 69 пациентов. Из них у 40 — с ревматоидным артритом, у 18 — со спондилоартритом, у 9 — с воспалительными заболеваниями кишечника, у 1 — с псориазом и у 1 — с болезнью Бехчета. Из этих пациентов 5 получали этанерцепт (препарат растворимых рецепторов ФНО  $\alpha$ ), а остальные — препараты моноклональных антител к ФНО  $\alpha$ : инфликсимаб ( $n = 36$ ) и адалимумаб ( $n = 28$ ). Общая частота возникновения туберкулеза, скорректированная по полу и возрасту, в данной популяции больных составила 116,7 случаев на 100 тыс. пациентов-лет. В целом, стандартизованное соотношение заболеваемости (standardized incidence ratio — SIR) соста-

вило 12,2 (95% доверительный интервал — ДИ 9,7–15,5). Однако показатели SIR были значительно выше для терапии инфликсимабом (SIR = 18,6; 95% ДИ 13,4–25,8) или адалимумабом (SIR = 29,3; 95% ДИ 20,3–42,4), чем для терапии этанерцептом (SIR = 1,8; 95% ДИ 0,7–4,3). При анализе методом «случай-контроль» оказалось, что использование инфликсимаба или адалимумаба сопровождается повышением риска туберкулезной инфекции в сравнении с этанерцептом в 13,3 (95% ДИ 2,6–69,0) и в 17,1 (95% ДИ 3,6–80,6) раза, соответственно. Дополнительными факторами риска возникновения туберкулезной инфекции являлись возраст, первый год анти-ФНО терапии и происхождение из областей, эндемичных по туберкулезу [88]. В то же время обращает на себя внимание, что, помимо добровольности репортирования, данные по определению факторов риска туберкулеза до начала анти-ФНО терапии были доступны у 51 пациента. У 34 (66,7%) отмечался как минимум один фактор риска латентного туберкулеза. Согласно французским руководствам (туберкулиновая кожная проба 5 мм, данные рентгенографии, нелеченный или леченный ранее туберкулез), 26 из 46 (56,5%) пациентов должны были получать профилактическое лечение. Ни один из больных не получал адекватного профилактического лечения в соответствии с французскими рекомендациями. Кроме того, число пациентов, лечившихся адалимумабом, в этом регистре намного меньше, чем получающих другие два препарата: основной анализ по 57 711 пациентов-годам проводился в период 2004–2006 гг., когда адалимумаб получали только 18% больных, в то время как этанерцепт — 51% и инфликсимаб — 31%. Эти данные несколько ограничивают достоверность статистического анализа. Безусловный интерес представляет собой и риск развития туберкулеза в зависимости от патологии. Как уже упоминалось ранее, ревматоидный артрит уже сам по себе является фактором риска для возникновения туберкулеза. Этот факт подтвержден и в ряде наблюдений [135]: наибольшая частота развития туберкулеза отмечена при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника. В то время как при спондилоартритах и псориазе она ниже. К сожалению, в статье не приведен анализ частоты развития туберкулеза в зависимости от диагноза и конкретного препарата.

Аналогичные закономерности были продемонстрированы W. Dixon и соавт. на большом материале Британского регистра. В этом исследовании 9882 больных лечились ингибиторами ФНО  $\alpha$  и 2883 — традиционными противовоспалительными базисными препаратами. За время наблюдения (до августа 2007 г.) было диагностировано 29 случаев туберкулеза, причем только среди получавших ингибиторы ФНО  $\alpha$ . Частота развития туберкулеза на 100 тыс. пациентов-лет составила для адалимумаба 171, для инфликсимаба — 103 и для этанерцепта — 39. Таким образом, по сравнению с лечением этанерцептом риск заболевания туберкулезом при назначении адалимумаба оказался выше в 4 раза, а при назначении инфликсимаба — в 2,8 раза. В тоже время, и в этой статье не упоминается, проводился ли скрининг и профилактическая терапия данным больным.

Следует отметить, что в США по требованию Агентства по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) официальные предостережения о риске развития туберкулеза и необходимости проведения скрининга внесены для всех ингибиторов ФНО  $\alpha$  [138].

Таким образом, если вопрос о сравнительной безопасности ингибиторов ФНО  $\alpha$  требует дальнейшего, более тщательного изучения (возможно, в контролируемых исследованиях), то важность противотуберкулезного скрининга и превентивного лечения ясно продемонстрирована.

В исследовании J. Perez и соавт., проведенном в Северной Америке и странах Европы у 11 439 больных ревматоидным артритом, такой скрининг заключался в целенаправленном изучении анамнеза, проведении пробы Манту и — у большинства пациентов — рентгенографии грудной клетки. Для оценки результатов пробы Манту использовались нормы, принятые в соответствующих странах. Если эта проба оказывалась положительной или исследователь считал реальным риск активации латентного туберкулеза по каким-либо иным соображениям, то с профилактической целью назначался изониазид. Следование этим правилам и повышенная осторожность относительно туберкулеза привели к снижению частоты его развития на фоне терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  на 85% [93]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [94].

R. Aggarwal и соавт. лечили этанерцептом 84 больных с положительной пробой Манту. Размеры папулы колебались от 6 до 50 мм (в среднем 21,5 мм); 78 из 84 пациентам проводилась противотуберкулезная профилактика: изониазидом — у 76 больных, рифампицином — у 1, комбинацией рифампицина и пиразинамида — у 1 пациента. Шесть человек не получали профилактику в связи с различными противопоказаниями. Средняя продолжительность терапии этанерцептом составила 24,6 мес (196 пациентов-лет). Ни у одного из больных с наличием туберкулезной инфекции не развился активный туберкулез [95].

В процессе терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  соответствующая осторожность должна сохраняться постоянно, т. к. на фоне их назначения возможно не только обострение латентного процесса, но и развитие новых случаев туберкулеза. Как уже отмечалось, определенный риск туберкулезной инфекции сохраняется и после отмены терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$ . При наличии активного туберкулеза данные препараты противопоказаны. Однако для пациентов, перенесших это заболевание в прошлом, лечение ингибиторами ФНО  $\alpha$  возможно на фоне длительного применения противотуберкулезных препаратов, в частности, изониазида. То же относится к больным, у которых нет указания на ранее перенесенный туберкулез, но проба Манту оказалась положительной. В подобных случаях предполагается латентный туберкулез и, в соответствии с одной из предлагаемых схем, назначается изониазид по 300 мг в сутки в течение 9 мес за 2 нед до первого введения ингибитора ФНО  $\alpha$ . В России проба Манту считается положительной, если диаметр папулы составляет 5 мм и более [32]. А для обследования перед началом лечения рекомендована следующая схема [136]:

- сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;
- проба Манту с 2 ТЕ. При отрицательной реакции (менее 5 мм) следует повторить пробу Манту через 7–21 день.

Некоторые авторы сомневались в целесообразности проведения пробы Манту у лиц, которые ранее получали противотуберкулезную вакцинацию БЦЖ. Действительно, у таких лиц эта проба в течение ряда лет может быть положительной, хотя размеры папулы бывают обычно не столь велики, как при заболевании туберкулезом. Однако более важно, что через 10 лет после вакцинации БЦЖ проба Манту становится отрицательной и поэтому может использоваться в диагностических целях без ограничений. Многие ревматологи считают, что при лечении ингибиторами ФНО  $\alpha$  пробу Манту следует проводить один раз в 6 мес [32]. На сегодняшний день имеется ряд более точных и современных методов диагностики латент-

ного и активного туберкулеза. В частности в Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 [131] отмечена высокая диагностическая точность при применении  $\gamma$ -интерферона, вырабатываемого в ответ на воздействие секреторных антигенов *M. tuberculosis* (квантифероновый тест).

В соответствии с практикой испанского регистра BIOBADASER J. Gomez-Reino и соавт. рекомендуют в случае отрицательной пробы Манту проводить ее повторно через неделю и при положительном результате назначать лечение изониазидом [96]. Некоторые авторы, однако, сомневаются в целесообразности такой практики [32].

Высказывались также опасения, что в результате терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  кожные туберкулиновые реакции у части больных могут стать ложноотрицательными. С другой стороны, В. Joven и соавт., наблюдая 61 больного ревматоидным артритом в течение 54 нед, выявили, что инфликсимаб, напротив, не снижает, а несколько повышает реактивность по отношению к туберкулину. У наблюдаемых ими пациентов с исходной положительной туберкулиновой пробой диаметр кожной инфильтрации после лечения увеличился в среднем на 4 мм. Авторы объясняют это тем, что больным активным ревматоидным артритом якобы свойственна определенная степень клеточной анергии, которая устраняется успешной терапией инфликсимабом [32, 97].

Таким образом, перед назначением любого ингибитора ФНО  $\alpha$  необходимо оценить возможный риск развития туберкулеза и при необходимости провести сопутствующее профилактическое лечение [32]. С практической точки зрения важно учитывать выявленные различия анти-ФНО препаратов, в том числе и для определения необходимости химиопрофилактики с целью предупреждения реактивации латентной туберкулезной инфекции у пациентов на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  [88]. Исследований влияния ингибиторов ФНО  $\alpha$  на течение гепатитов В и С не много [35]. Применение блокаторов ФНО  $\alpha$  может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов, являющихся его носителями. Описаны несколько случаев летального исхода вследствие реактивации вируса гепатита В при применении блокаторов ФНО  $\alpha$ . В большинстве случаев активизация HBV наблюдалась у больных, получающих помимо блокаторов ФНО  $\alpha$ , сопутствующую иммуносупрессивную терапию. Пациенты, относящиеся к группе риска по гепатиту В, должны быть тщательно обследованы на предмет наличия у них HBV перед назначением ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Вопрос о назначении носителям HBV блокаторов ФНО  $\alpha$  должен решаться с учетом возможного риска для пациента. В случае назначения терапии ингибиторов ФНО носителю HBV пациент должен находиться под тщательным наблюдением на протяжении всего курса терапии и несколько месяцев после его завершения. Если на фоне применения ингибиторов ФНО  $\alpha$  произошла реактивация вируса гепатита В, необходимо прекратить лечение и начать соответствующую противовирусную терапию.

Вместе с тем, есть данные, что ингибиторы ФНО  $\alpha$  могут, с одной стороны, замедлять клиренс вируса гепатита В, а с другой стороны — подавлять воспаление печени, вызванное вирусом гепатита С [98–100]. Имеются также данные о благоприятном влиянии этанерцепта (в комбинации с ИФН  $\alpha$  и рибавирином) на течение HCV [101, 102]. Тем не менее, у носителей вируса гепатита С на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  необходимо более тщательно мониторировать уровень печеночных ферментов.

Таким образом, перед назначением ингибиторов ФНО  $\alpha$  требуется тщательное обследование пациента для исклю-

чения хронических инфекций, особенно туберкулеза, вирусных гепатитов и ВИЧ. Особого внимания требуют больные, у которых во время лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  развилась новая инфекция. В случае развития тяжелой инфекции или сепсиса лечение прекращают и применяют соответствующие противомикробные или антимикотические препараты до стабилизации инфекционного процесса. Следует с особой осторожностью применять антицитокиновые препараты у пациентов с рекуррентными инфекциями, преморбидными состояниями, при применении иммуносупрессантов в виду повышения у этого контингента больных склонности к развитию инфекций.

Всех пациентов при развитии лихорадки, недомогания, уменьшения массы тела, гипергидроза, кашля, одышки и/или инфильтратов в легких или других признаков системного заболевания тяжелой степени (с шоком или без) следует немедленно обследовать на предмет выявления возбудителей оппортунистических инфекций. Ввиду повышенного риска развития гистоплазмоза или других инвазивных грибковых инфекций проводят эмпирическую антимикотическую терапию до определения возбудителя. Рекомендуется прекратить применение блокатора ФНО  $\alpha$  при развитии тяжелой грибковой инфекции до тех пор, пока инфекционный процесс не будет контролируемым.

В целом же частота инфекционных осложнений при применении ингибиторов ФНО  $\alpha$  в сравнении с базисной терапией требует дальнейшего изучения.

В одной из последних работ Dixon с соавт. [137] было показано, что в период терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  риск возникновения тяжелой инфекции не превышает таковой для базисных противовоспалительных препаратов. Достоверной разницы между различными ингибиторами ФНО в частоте возникновения туберкулезной инфекции не отмечалось.

### Демиелинизирующие заболевания

Связь между лечением ингибиторами ФНО  $\alpha$  и развитием демиелинизирующих заболеваний нервной системы весьма вероятна, хотя и не является строго доказанной. В частности, сообщалось о единичных случаях появления или обострения клинических симптомов и/или радиологических признаков демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз. Среди 77152 пациентов, лечившихся этанерцептом, выявлено 17 случаев развития демиелинизирующих заболеваний, что составляет 31 случай на 100 тыс. пациентов-лет, в то время как в общей популяции частота этой патологии составляет 4–6 случаев на 100 тыс. пациентов-лет. [103]. В мета-анализе Burmester с соавт. [135] оценивалась безопасность применения адалимумаба на протяжении 10 лет у 19041 пациента, которые его получали в 36 глобальных клинических исследованиях при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, ювенильном ревматоидном артрите, псориазе и болезни Крона. Случаев демиелинизирующих заболеваний у детей не выявлено. Частота развития демиелинизирующих заболеваний при ревматоидном артрите составила 0,05 на 100 пациентов-лет. В связи с этим назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями в анамнезе не рекомендуется.

### Сердечно-сосудистая система

В Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 [131] отмечено, что терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$  у пациентов с диагнозом иным, чем ревматоидный артрит и выраженной хро-



нической сердечной недостаточностью связана с повышением заболеваемости/смертности (инфликсимаб) или отсутствием эффективности (этанерцепт).

В мета-анализе Burmester с соавт. [135], упомянутом выше, частота развития застойной сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом, лечившихся адалимумабом, составила 0,23 на 100 пациентов-лет, при анкилозирующем спондилите — 0,16 на 100 пациентов-лет. При других заболеваниях, в том числе и при ювенильном ревматоидном артрите, не отмечалась.

По данным контролируемых исследований, лечение инфликсимабом (особенно в высоких дозах) у пациентов с застойной сердечной недостаточностью может приводить к декомпенсации этого заболевания [104]. В то же время, по данным F. Wolfe и K. Michaud, риск развития этого осложнения у пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся инфликсимабом (3,1%), ниже, чем у больных, не получавших лечение этим препаратом (3,8%;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем, по современным стандартам применение инфликсимаба у пациентов с ревматическими заболеваниями с признаками сердечной недостаточности должно проводиться с особой осторожностью и соответствовать следующим принципам: больным с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II класс по NYHA) следует провести эхокардиографическое исследование; пациенты с нормальной фракцией выброса ( $> 50\%$ ) могут получать терапию инфликсимабом с тщательным мониторингом клинических проявлений; у пациентов с развившейся сердечной недостаточностью терапию следует прервать; не использовать высокие дозы инфликсимаба.

Учитывая фундаментальную роль ФНО  $\alpha$  в развитии сердечной недостаточности [104], было проведено 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследования (RENAISSANCE и RECOVER), в которых оценивалась эффективность этанерцепта при этой патологии [105, 106]. В обоих исследованиях отмечена небольшая тенденция к увеличению летальности у пациентов, получавших этанерцепт. Однако при суммарной оценке результатов этих исследований (исследование RENEWAL) связи между лечением этанерцептом, риском летальности и развитием декомпенсации сердечной деятельности не отмечено. Таким образом, хотя роль ингибиторов ФНО (за исключением инфликсимаба в высоких дозах) в развитии сердечной недостаточности не доказана [107], у пациентов с сердечной недостаточностью или снижением фракции выброса левого желудочка рекомендуется назначать этанерцепт с осторожностью и избегать назначения высоких доз ингибиторов ФНО  $\alpha$ .

Другой аспект этой проблемы связан с высоким риском развития раннего атеросклеротического поражения сосудов и связанных с ним осложнений (инфаркта миокарда и инсульта) у больных ревматоидным артритом [108, 109]. В связи с этим привлекают к себе внимание данные о том, что на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  наблюдается снижение риска развития кардиоваскулярных катастроф [110, 111], в первую очередь у пациентов, «отвечающих» на лечение этими препаратами [112].

#### Гепатотоксичность

По данным ряда авторов риск гепатотоксических реакций на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  минимальный, причем большинство случаев описано на фоне применения инфликсимаба. В Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 [131] отмечено, что повышение печеночных ферментов более чем на 0,01% выше нормы при лечении адалимумабом, инфликсимабом и этанерцептом отмечалось у 3,5–4,9% пациентов. Согласно анализу базы

данных CORRONA повышение печеночных ферментов на фоне лечения ингибиторами ФНО наблюдается в 17,6%: чаще при применении инфликсимаба, реже — адалимумаба и не отмечалось при применении этанерцепта [113]. По данным других авторов при анкилозирующем артрите довольно часто (в 40% случаев) применение инфликсимаба сопровождается повышением активности трансаминаз в сыворотке крови, однако значительное повышение (в 3 раза и более) отмечается только у 6% пациентов [32]. Эти изменения не зависят от величины дозы препарата, не устраняются при удлинении промежутков между отдельными инфузиями и обычно проходят после прекращения терапии. В этих случаях по мере продолжения лечения обычно не наблюдается нарастания лабораторных изменений, увеличения размеров печени и других признаков значительного повреждения органа. Более опасны, хотя и редки, случаи гепатотоксичности, возникающие без предшествующего повышения ферментов печени (описаны гепатит, в т.ч. аутоиммунный, холестаз, печеночная недостаточность, приводившие в отдельных случаях к смерти или необходимости трансплантации печени). У пациентов с ЮРА повышение активности трансаминаз было незначительным, подобным у больных, получавших плацебо, и, преимущественно, возникало при сочетанном применении ингибиторов ФНО  $\alpha$  с метотрексатом.

#### Гематологические нарушения

При лечении блокаторами ФНО  $\alpha$  описаны редкие случаи панцитопении, включая апластическую анемию. Частота развития цитопений у больных, получающих инфликсимаб, по-видимому, невелика [32]. В 2000 г. ЕМА (Европейское медицинское агентство) опубликовало предостережение о возникновении случаев апластической анемии и панцитопении (иногда с фатальным исходом) при лечении этанерцептом [139]. Эти случаи возникали редко (1 из 1000 пациентов или реже — 1 из 10 000 пациентов) у пациентов с ревматоидным артритом. Тем не менее, ЕМА рекомендует соблюдать осторожность при назначении этанерцепта больным с дискразиями крови. В опубликованных исследованиях сообщалось только об 1 случае развития лейкопении после 3-й инфузии препарата (число лейкоцитов снизилось до 2600 в 1 мкл); лечение было прекращено [60]. Однако даже редкое развитие цитопении является основанием для мониторинга числа лейкоцитов, особенно при комбинированной терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  и миелотоксичными препаратами [35].

При назначении адалимумаба нежелательные явления со стороны системы кроветворения, включая клинически значимые тромбоцитопению, лейкопению, регистрировали нечасто; связь их с адалимумабом остается невыясненной.

Пациенты должны быть немедленно проконсультированы врачом при появлении на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  симптомов нарушений со стороны крови (стойкая лихорадка, кровоподтеки, кровоточивость, бледность кожных покровов). При подтверждении выраженных изменений со стороны состава крови следует рассмотреть вопрос об отмене антицитокиновой терапии.

#### Аутоиммунные реакции

На фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  может наблюдаться развитие аутоиммунных серологических реакций (появление антинуклеарного фактора, анти-ДНК, антител к кардиолипину, нуклеосомам и гистону), очень редко — волчаночноподобных синдромов [114, 115]. В целом аутоиммунные реакции существенно чаще возникают на фоне лечения инфликсимабом, чем этанерцептом



и адалимумабом [35]. Примерно у 50% пациентов, получающих инфликсимаб, обнаруживаются антинуклеарные антитела в сыворотке крови, а у 20% — антитела к нативной ДНК. Возможны, хотя и редки, клинически выраженные волчаночноподобные реакции: фоточувствительный дерматит, артрит; описаны единичные случаи развития системной красной волчанки.

В исследовании ATTRACT антинуклеарные антитела были обнаружены у 60% пациентов с ревматоидным артритом [18], а в исследовании ASSERT — у 40,7% с анкилозирующим спондилитом [116]. Клиническое значение этих наблюдений точно не известно. В исследовании эффективности и безопасности инфликсимаба, проводившемся в Германии, в связи с развитием клинических проявлений, которые связывались с появлением антинуклеарных антител, лечение было прекращено у 4 пациентов (в одном случае установлен диагноз люпус-дерматита, в трех — артрита, ассоциированного с антинуклеарными антителами) [117].

### Злокачественные новообразования

Данные, касающиеся риска развития злокачественных новообразований (в первую очередь лимфом) на фоне лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$ , противоречивы. Это связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, у пациентов с ревматоидным артритом, которым показано назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$ , риск развития лимфом выше, чем в популяции [118, 119]. Во-вторых, некоторые препараты, применяемые в комбинации с ингибиторами ФНО  $\alpha$  для лечения ревматоидного артрита, также обладают способностью увеличивать риск возникновения лимфом [120].

В мета-анализе Burmester с соавт. [135] показано, что при применении адалимумаба на протяжении 10 лет у 19 041 пациента в 36 глобальных клинических исследованиях, общая частота возникновения злокачественных новообразований была такой же, как ожидаемая частота для популяции в целом.

Частота возникновения лимфом при ревматоидном артрите составила 0,12 на 100 пациентов-лет при болезни Крона, 0,08 — при анкилозирующем спондилите, 0,02 — при псориазическом артрите. При ювенильном артрите лимфом и других злокачественных заболеваний не отмечалось.

Продолжается тщательный анализ частоты развития злокачественных опухолей (особенно лимфом) у пациентов, получающих ингибиторы ФНО  $\alpha$ . Этот анализ затрудняется тем, что при ревматоидном артрите и болезни Крона частота лимфом выше популяционной вне связи с какой-либо терапией. Поэтому для решения вопроса о лекарственных онкогенных воздействиях необходимо точное знание спонтанной частоты различных опухолей в конкретном регионе (которая не везде регистрируется). К настоящему времени известно одно сообщение из Южной Швеции о повышении частоты развития лимфом у пациентов с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб и этанерцепт, по сравнению с больными, не получавшими этих препаратов [121]. Однако аналогичный анализ, проведенный в других регионах Швеции на значительно большем материале, не подтвердил этих данных [122]. В течение длительных открытых клинических исследований эффективности и безопасности адалимумаба общая частота возникновения злокачественных новообразований была аналогична таковой, которую можно было бы ожидать для общей популяции с такими же возрастными, половыми и расовыми параметрами. В постмаркетинговой практике очень редко при применении адалимумаба сообщалось о развитии гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы, при этом большинство пациентов ранее получали терапию инфликсимабом

в комбинации с азатиоприном или 6-меркаптопурином по поводу болезни Крона. Причинная связь между развитием гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы и применением адалимумаба остается невыясненной.

При анкилозирующем спондилите частота лимфопролиферативных заболеваний не повышается, поэтому заметить нарастание гематологических опухолей бывает проще. Хотя до настоящего времени настораживающих сообщений не опубликовано. Общая численность пациентов, получавших плацебо, и длительность наблюдения за ними были меньше численности и срока наблюдения за пациентами, лечившимися блокаторами ФНО  $\alpha$ , что не позволяет сделать определенные выводы. Следует учитывать, что общая длительность применения ингибиторов ФНО  $\alpha$  при анкилозирующем спондилите составляет всего 4–5 лет [36].

Анализ данных наблюдательных исследований свидетельствует о том, что лечение ингибиторами ФНО  $\alpha$  ассоциируется с небольшим увеличением риска меланомы и других злокачественных новообразований кожи (в 2,2 и 1,5 раза, соответственно) [123]. Комбинированная терапия ингибиторами ФНО  $\alpha$  и циклофосфамидом не рекомендуется, поскольку это может приводить к увеличению риска развития опухолей [124]. Таким образом, вопрос о назначении ингибиторов ФНО  $\alpha$  у пациентов с риском развития злокачественных новообразований должен решаться индивидуально.

### Редкие побочные эффекты

В последнее время появились сообщения о возможности развития гиперкератоза кожи и псориазоподобного дерматита на фоне применения инфликсимаба и других ингибиторов ФНО  $\alpha$  у пациентов с различными заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и др.).

Американские авторы сообщают о 52-летней пациентке, страдающей анкилозирующим спондилитом, у которой после инъекции этанерцепта развилась атака увеита. Повторное введение препарата вызвало усугубление глазной симптоматики. После этого препарат был отменен и назначена системная терапия глюкокортикостероидами, приведшая к быстрому разрешению увеита. Авторы приводят также данные литературы: 17 случаев воспалительных заболеваний глаз, в том числе увеит, склерит, миозит орбиты, вероятно, ассоциированных с терапией этанерцептом, причем воспаление развивалось как в ранее интактных, так и воспаленных глазах. Следует ли эти случаи расценивать как парадоксальный ответ на этанерцепт, или это тяжелое осложнение антицитокиновой терапии вследствие обострения инфекционных или каких-то иных процессов остается неясным.

### Безопасность применения ингибиторов ФНО $\alpha$ у детей

В детской ревматологической практике исследований по безопасности использования антицитокиновых препаратов не много.

Следует отметить, что данные о переносимости инфликсимаба при юношеском артрите противоречивы. Большинство авторов считают, что лечение инфликсимабом не более опасно, чем традиционными антиревматическими препаратами. Тем не менее, токсические реакции, в том числе серьезные, при лечении детей инфликсимабом наблюдаются часто. В исследовании E. Suhler и соавт. из 23 пациентов с увеитом, получивших 3 инфузии инфликсимаба по стандартной схеме, у 18 лечение было эффективным, но частота нежелательных явлений была неожиданно высокой: у 2 больных

отмечен волчаночноподобный синдром, у 2 — геморрагический цистит, у 1 — легочная эмболия, у 1 — застойная сердечная недостаточность и у 15 пациентов — появление в сыворотке антинуклеарных антител. Описаны побочные эффекты у детей с юношеским артритом, в том числе анафилактическая реакция.

В двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, проводившемся в 34 центрах у 122 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮРА, не было получено статистических различий между эффективностью инфликсимаба в дозе 3 мг и 6 мг/кг массы тела. Однако при применении препарата в дозировке 6 мг/кг массы тела побочные эффекты развивались достоверно реже, чем при введении инфликсимаба в дозе 3 мг/кг массы тела. Таким образом, авторы пришли к выводу, что понятие «риск/польза» оправдывает использование инфликсимаба в дозе 6 мг/кг массы тела.

В другом исследовании инфликсимаб назначали 6 пациентам с ювенильным идиопатическим артритом с увеитом, недостаточно контролировавшимся традиционной противовоспалительной терапией. Больные в течение 14 мес лечились инфликсимабом в сочетании с иммунодепрессантами в низких дозах. У всех 6 пациентов назначение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг ассоциировалось с существенным улучшением состояния. Снизилась активность увеита, внутриглазное давление, этим больным удалось снизить дозу или полностью отменить системные глюкокортикоиды, иммуносупрессанты и препараты для лечения глаукомы, а двум детям — провести хирургическое лечение глаз без существенно обострения воспалительного процесса. Ни у одного из пациентов не развилось каких-либо значимых осложнений на фоне лечения инфликсимабом. Данные этого исследования демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость инфликсимаба при ювенильном идиопатическом артрите с увеитом.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на базе ревматологического отделения детского медицинского центра в Цинциннати (штат Огайо, США) D. J. Lovell и соавт., оценили эффективность и безопасность адалимумаба у детей с ювенильным ревматоидным полиартритом. Пациенты с активным ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет, ранее лечившиеся нестероидными противовоспалительными препаратами, были стратифицированы на терапию метотрексатом и получали адалимумаб подкожно раз в 2 нед в дозе 24 мг на 1 м<sup>2</sup> площади поверхности тела (максимальная доза — 40 мг) на протяжении 16 нед. В отличие от инфликсимаба адалимумаб вводят подкожно, что позволяет избегать инфузионных реакций и применять пациентам и их родителям самостоятельно. Следует ожидать также меньшую частоту тяжелых инфекций. Серьезные неблагоприятные события, которые возможно связаны с применением адалимумаба, были отмечены у 14 пациентов. Смертей, злокачественных новообразований, случаев туберкулеза, демиелинизирующих заболеваний или волчаночноподобных реакций не отмечалось.

В исследовании безопасности адалимумаба у 171 пациента в возрасте 4–17 лет с ЮРА, наблюдавшие побочные реакции по частоте и характеру соответствовали таковым у взрослых больных.

В исследовании, проведенном С. С. Вахлярской и соавт. на базе РДКБ (Москва), оценивалась эффективность инфликсимаба у 26 детей с ЮРА (10 мальчиков и 16 девочек) в возрасте от 2 до 16 лет. У 17 пациентов была системная форма болезни, у 7 — полиартрит, у 2 — олигоартрит с тяжелым увеитом. Инфликсимаб применяли

в дозе 3 мг/кг массы тела. Побочные явления в виде анафилактоидных реакций отмечены у 4 из 26 больных. Реакции купировались введением глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов. Других побочных явлений на фоне терапии инфликсимабом не наблюдалось. У некоторых пациентов отмечались респираторные заболевания (с той же частотой, что и до применения инфликсимаба) с неосложненным течением, легко поддающиеся стандартной терапии [127].

В детском отделении Института ревматологии РАМН было проведено исследование эффективности инфликсимаба у детей с юношеским артритом [128]. Препарат назначался только в тех ситуациях, когда возможности иных методов лечения оказались практически исчерпанными. Методика применения препарата была общепринятая для ревматологии. При мониторинге побочных реакций учитывались и специфические эффекты, характерные для детей с ювенильным хроническим артритом и ЮРА, в частности возможность не только позитивного влияния на течение уже имеющегося увеита, но и риск развития такого поражения глаз впервые, особенно после 4-й инфузии. Инфликсимабом было пролечено 7 больных с разными вариантами ювенильного артрита. Было отмечено частое появление нежелательных реакций (табл. 1), которые не позволили продолжить терапию у ряда больных [128]. Однако учет и анализ факторов, способствовавших их развитию, поможет в дальнейшем улучшить переносимость терапии инфликсимабом.

#### Результаты собственных исследований

В ревматологическом отделении НЦЗД РАМН за период 2002–2009 гг. было проведено исследование, целью которого было оценить эффективность и безопасность биологической терапии инфликсимабом у больных различными вариантами ювенильного артрита [129]. В исследование было включено 172 пациента, из них 122 (71%) ребенка с ЮРА и 50 (29%) детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом. В исследование вошло 30 (17%) детей с системным вариантом, 46 (27%) — с полиартикулярным, 46 (27%) — с олигоартикулярным вариантом течения ЮРА. Среди этих пациентов 62 ребенка были с ранним ЮРА и длительностью болезни до 2 лет и 59 детей с поздним ЮРА и длительностью болезни более 2 лет. За время наблюдения нежелательные явления на фоне лечения инфликсимабом были зарегистрированы у 40 (23%) больных (табл. 2). Трансфузионные реакции наблюдались у 30 (17%) больных, из них у 19 — они были не тяжелыми и не потребовали прекращения введения препарата. У 11 пациентов трансфузионные реакции были тяжелыми, что явилось основанием для отмены инфликсимаба.

Отдаленные нежелательные явления (все — инфекционные) отмечались у 10 (5,8%) больных (см. табл. 2). Во всех случаях инфекционные осложнения явились показанием для антибактериальной или противовирусной терапии и для введения внутривенного иммуноглобулина. После купирования осложнений терапия инфликсимабом была продолжена. У 4 больных развился легочный туберкулез: у 3 — локальная форма, в 1 случае — диссеминированный процесс, что явилось основанием для отмены терапии и проведения специфического лечения.

В настоящее время в ревматологическом отделении проводится исследование эффективности и безопасности человеческих антител к ФНО  $\alpha$  адалимумаба у больных ЮРА, резистентных к классическим иммунодепрессантам и с вторичной неэффективностью инфликсимаба [130]. Лечение адалимумабом проводится у 35 больных с различными вариантами ювенильного артрита

**Таблица 1.** Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне терапии инфликсимабом [128]

Пациент	Нежелательные явления (НЯ)	Время возникновения	Дополнительные факторы, способствовавшие развитию НЯ
№ 1	Кандидозный стоматит	Через 1 мес после 3-й инфузии	Перенесенная кишечная инфекция неустановленной этиологии
№ 2	<i>Acne vulgaris</i>	Через 2 мес после 2-й инфузии	Пубертатный возраст
	Генерализованная токсикодермия*	После 5-й инфузии	Обнаружение элементов контагиозного моллюска
№ 3	Транзиторное повышение трансаминаз	После 2-й инфузии	Антибиотикотерапия, острые респираторные инфекции
№ 4	Головокружение	Во время инфузии	Сопутствующая энцефалопатия
№ 5	Аллергический дерматит*	Через 4 дня после инфузии	Одновременное возобновление терапии метотрексатом
№ 6	Инфузионные осложнения (отек лица, тахикардия, затруднение дыхания, бронхоспазм) *	Во время 4-й инфузии	
№ 7	Выраженный кандидоз слизистых*	Через 4 дня после 1-й инфузии	Высокая доза глюкокортикоидов

Примечание.

\* Побочные реакции, послужившие причиной отмены инфликсимаба.

и увеитом. Адалимумаб назначается в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. В течение 1,5 лет наблюдения серьезных нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не зафиксировано. Болезненность во время введения препарата отмечали 30 больных, а у 17 пациентов в течение первых суток сохранялась гиперемия в месте инъекции. Инфекционных осложнений и туберкулеза не зафиксировано.

### Заключение

Проведенный анализ безопасности ингибиторов ФНО  $\alpha$  показал, что в условиях анти-ФНО терапии повышается риск развития инфекций, в частности, туберкулеза, что указывает на необходимость проведения тщательного обследования пациента перед началом антицитокиновой терапии на предмет выявления этого заболевания. Всем пациентам обязательно проведение пробы Манту, а при необходимости — пробы Манту с различными разведениями туберкулина и диаскин-теста, а также рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки. В случае положительной реакции Манту необходима консультация фтизиатра и решение вопроса о проведении химиопрофилактики в течение 1–3 мес с возможным последующим назначением ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Для раннего выявления туберкулезной инфицированности больным, получающим ингибиторы ФНО  $\alpha$ , целесообразно 1 раз в 6 мес проводить пробу Манту и рентгенографию органов грудной клетки, а при необходимости компьютерную томографию легких. Повышение риска развития лимфом на фоне анти-ФНО терапии не доказано. Необходимо отметить, что у больных ревматоидным артритом риск развития лимфопролиферативных процессов выше, чем в популяции. В целом лечение блокаторами ФНО  $\alpha$  можно считать не более опасным, чем традиционными антиревматическими препаратами. Яркий и быстрый ответ на применение инфликсимаба сравним с эффектом глюко-

кортикоидов. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба для лечения взрослых больных с ревматоидным артритом и детей с ЮРА. Положительные эффекты ингибиторов ФНО  $\alpha$ , существенно превосходят недостатки этой терапии. Кроме того, традиционные противоревматические препараты также могут вызывать побочные реакции даже с большей частотой и неблагоприятными последствиями, чем ингибиторы ФНО  $\alpha$  [35]. Биологическая анти-ФНО терапия является перспективным направлением во взрослой и детской ревматологической практике.

**Таблица 2.** Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне лечения инфликсимабом ( $n = 172$ )

Нежелательные явления	Частота, абс. (%)
<b>Трансфузионные реакции</b>	<b>30 (17,4)</b>
• не тяжелые	19 (11,0)
• тяжелые	11 (6,3)
<b>Отдаленные побочные реакции</b>	<b>10 (5,8)</b>
• туберкулез	4 (2,3)
• бронхит	1 (0,58)
• пневмония	2 (1,2)
• <i>Herpes labialis</i>	2 (1,2)
• кандидоз	1 (0,58)
• стрептодермия	1 (0,58)
<b>Всего</b>	<b>40 (23,3)</b>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2 nd ed // New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Brenann F.M., Maini R.N., Feldman M. TNF alpha — a pivotal role in rheumatoid arthritis? // *Brit.J. Rheumatol.* 1992. V. 31. P. 293–298.
3. Arend W.P., Dayer J.M. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1995. V. 38. P. 151–160.
4. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha // *Arthritis Rheum.* 1993. V. 36. P. 1681–1690.
5. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* 1994. V. 344. P. 1105–1110.
6. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adahmumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adahmumab in Rheumatoid Arthritis) // *J Rheumatol.* 2003. V. 30. P. 2563–2571.
7. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. № 1. P. 35–45.
8. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adahmumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50 P. 1400–1411.
9. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adahmumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann Rheum Dis.* 2004. V. 63. P. 508–516.
10. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchhn C.T. et al. Adahmumab for the treatment of patients with moderately to severely active psonatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 3279–3289.
11. Garrison L., McDonnell N.D. Etanercept. Therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 1999. V. 58. P. 165–169.
12. Goldenberg M.M. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis // *Clin Ther.* 1999. V. 21. P. 75–87.
13. Moreland L.W., Margolies G., Heck L.W. et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 1996. V. 23. P. 1849–1855.
14. Moreland L.W., Scott M.D., Baumgarther W. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // *New Engl J Med.* 1997. — 337. P. 141–147.
15. Weinblatt M., Kremer J., Bankhurst A. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patient, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // *New Engl J Med.* 1999. V. 340. P. 253–259.
16. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1998. V. 41. P. 1552–1563.
17. Maini R.N., St. Clair E.W., Breedveld F.C. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial // *Lancet.* 1999. V. 354. P. 932–939.
18. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N Engl J Med.* 2000. V. 343. P. 1594–1602.
19. Bredveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2004. V. 63. P. 149–155.
20. Brandt J., Kariouзов A., Listing J. et al. Six months results of a German double-blind placebo controlled, phase-III clinical trial of Etanercept in active ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* 2002. V. 46. P. 429.
21. Calin A., Dijkmans B., Emery P. et al. Assessments of disease activating and functionality by Enbrel-treated ankylosing spondylitis patients in multicenter, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. P. 172.
22. Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Etanercept (Enbrel) improves signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results of a phase 3 multicenter clinical trial // *Ann Rheum Dis.* 2003. V. 62. P. 65.
23. Gorman J.D., Sack K.E., Davis J.C. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  // *New Engl J Med.* 2002. V. 346. P. 1349–1356.
24. Van der Heijde D., Dougados M., Davic J.C. et al. The effects of etanercept on patient-reported outcomes for subjects with ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* 2003. 48. P. 174.
25. Lovell D., Giannini E., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *New Engl J Med.* 2003. 48. P. 218–236.
26. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* 2006. 54. P. 26–37.
27. Burmester G.R., Manette X., Montecucco C.M. et al. Adahmumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial // *Ann Rheum Dis.* Published Online First 20 March 2007 doi: 10.1136/ard. — 2006.066761.
28. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adahmumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50. P. 1400–1411.
29. Moreland L.W., Cohen S.B., Baumgartner S.W. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2001. V. 28. P. 1238–1244.
30. Schiff M., van de Putte L.B., Breedveld F.C. et al. Rates of infection in adahmumab rheumatoid arthritis clinical trials // *Ann Rheum Dis.* 2003. V. 62. Suppl. I. P. 184.
31. Schiff M.H., Gelhorn A.J., Chartash E. et al. Malignancies in rheumatoid arthritis (RA) clinical trials with adahmumab (HUMIRA) // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. Suppl. 9. S700.
32. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  // *РМЖ. Ревматология.* 2009, Т. 17, № 21, С. 1438–1442.
33. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. V. 65. suppl. II. P. 176.
34. Dhillon S., Lyseng–Williamson K.A., Scott L.J. Etanercept. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis // *Drugs.* 2007. V. 67. P. 1211–1241.
35. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  при ревматоидном артрите // *Ревматология РМЖ.* 2008. Том 16, № 24, С. 1602–1609.
36. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилит: новые возможности и перспективы фармакотерапии // *Фарматека.* 2006. № 6. С. 26–31.
37. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* 2006. V. 65. № 3. P. 316–20.
38. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Безопасность терапии адалимумабом // *Научно-практическая ревматология.* 2008. № 2. С. 60–63.
39. van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondilitis. Results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT) // *Arthritis Rhum.* 2005. V. 52. P. 582–591.
40. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты) // *Научно-практическая ревматология.* 2006. № 4. С. 11–20.
41. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis // *American College of Rheumatology 66 th Annual Scientific Meeting, October 24–25. 2002. New Orleans, LA. Abstract LB12.*



42. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* 2002. V. 46. P.481.
43. Crandall W.V., Mackner L.M. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and predictive model // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. V. 17. P. 75–84.
44. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* 2005. 52. P. 548–553.
45. Годзенко А.А. Антицитокиновая терапия серонегативных спондилоартритов // *Трудный пациент.* 2006. № 5.
46. Румянцев О.А., Кузин А.В., Бунчук Н.В. Применение ремикейда при анкилозирующем спондилоартрите // *Клиническая фармакология и терапия.* 2004. 13 (1). С. 89–93.
47. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience [abstract] // *Ann Rheum Dis.* 2001 №. 60: ii17–ii52. Abstract P176.
48. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study // *Arthritis Rheum.* 2002. № 46. P. 2287–2293.
49. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A. et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003. № 42. P. 617.
50. Crum N.F., Lederman E.R., Wallace M.R. Infections associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists // *Medicine (Baltimore).* 2005. V. 84. P. 291.
51. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. P. 2122.
52. Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 3403.
53. Curtis J.R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56. P. 1125.
54. Curtis J.R., Xi J., Patkar N. et al. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56. P. 4226.
55. Dixon W.G., Watson K., Lunt M. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. P. 2368.
56. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalisation for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. P. 628–634.
57. Askling J., Fore C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists // *Ann Rheum Dis.* 2007. V. 66. P. 1339–1344.
58. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M. et al. Serious infection following antitumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56. P. 2896–2904.
59. van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT) // *Arthritis Rheum.* 2005. 52. P. 582–91.
60. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial // *Lancet.* 2002. V. 359. P. 1187–1193.
61. Козлов П.С., Якушин С.Б., Насонов Е.Л. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2006. V. 8. P. 314–324.
62. Keane J., Gershon S., Wise R.P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *N Engl J Med.* 2001. V. 345. P. 1098.
63. Brassard P., Kezouh A., Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis // *Clin Infect Dis.* 2006. V. 43. P. 717.
64. Wallis R.S., Broder M.S., Wong J.Y. et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists // *Clin Infect Dis.* 2004. V. 38. P. 1261.
65. Wolfe F., Michaud K., Anderson J. et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50. P. 372–379.
66. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSP biologics register (BSRBR) // *Ann Rheum Dis.* 2008. V. 67: (Suppl. II). P. 178.
67. Askling J., Fore C.M., Brandt L. et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden // *Arthritis Rheum.* 2005. 52 (7). P. 1986–1992.
68. Насонов Е.Л., Козлов П.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2006. № 4. P. 1–11.
69. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Immunity.* 1995. № 2. P. 561–72.
70. Hyrich K.L., Silman A.J., Watson K.D. et al. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety // *Ann Rheumatic Disease* 2004; 63 (12). P. 1538–43.
71. Keane J., Gershon S., Wise R. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent // *New Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 1098–1104.
72. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* 2003. V. 62. P. 817–24.
73. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? // *J. Rheumatol.* 2005. V. 32, Suppl. 74. P. 35–39.
74. Baum J. Infection in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 1971. V. 14. P. 135–137.
75. Antolin J., Azahara M., Hernandez C. et al. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab // *Scand. J. Infect. Dis.* 2008. V. 40. P. 677–678.
76. Fleischmann R., Iqbal I., Nandeshwar P. et al. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risk of etanercept // *Drug Saf.* 2002. V. 25. P. 173–197.
77. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. P. 2122–2127.
78. Wallis R.S., Broder M.S., Wong J.Y. et al. Granulomatous infectious diseases associated with TNF antagonists // *Clin. Infect.* 2004. V. 38. P. 1261–1265.
79. Cientifico C. Spanish experience with a registry of adverse events in biological therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. V. 61, Suppl. 1. P. 388.
80. Wolfe F., Michaud K., Anderson J. et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy // *Arthr. Rheum.* 2003. V. 48, Suppl. P. 537–538.
81. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра) // *Терапевтический архив.* 2009. № 8. С. 1–5.
82. Klareskog L., Moreland L.W., Cohen S.B. et al. The safety and efficacy of over seven years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe // *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, Suppl. III. P. 410.
83. G.E.A.R. Rheumatoid Arthritis study group. Portuguese society for rheumatology. Tuberculosis in patients treated with anti-TNF- $\alpha$  therapy. The Portuguese experience // *Ann. Rheum. Dis.*, 2006. V. 65. Suppl. II. P. 498.
84. Seong S.-S., Choi C.-B., Woo J.-H. Incidence of TB in Korean patients with RA: Effects of RA itself and of TNF blockers // *J. Rheumatol.* 2007. V. 34. P. 706.
85. Cush J., Matteson E. (eds.). FDA Advisory Committee Reviews Safety on TNFInhibitors. URL: <http://www.rheumatology.org/research/hotline/09901tnf.html>.

86. Lee J.-H., Slifman N.R., Gershon S.K. et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor antagonists infliximab and etanercept // *Arthr. Rheum.* 2002. V. 46. P. 2565–2570.
87. Ruderman E.M., Markenson J.A. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonists therapy // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. V. 62. Suppl. 1. P. 172–173.
88. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy // *Arthr. Rheum.* 2009. V. 60. P. 1884–1894.
89. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy. Results from the BSR biologics register (BSRBR) // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. V. 67, Suppl. II. P. 178.
90. Mitoma H., Horiuchi T., Tsumamoto H. et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept and adalimumab // *Arthr. Rheum.* 2008. V. 58. P. 1248–1257.
91. Hamdi H., Mariette X., Godot V. et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function by tumor necrosis factor antagonists // *Arthritis Res. Ther.* 2006. V. 8. P. 114.
92. Saliu O.Y., Sofer C., Stein D.S. et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity // *J. Infect. Dis.* 2006. V. 194. P. 486–492.
93. Perez J.L., Kupper H., Spencer-Green G.T. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy in North America and Europe // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. V. 64. P. 86.
94. Kavanaugh A., Tutuncu Z., Sanchez T. The TNF inhibitors in clinical use // *J. Musculoskel. Med.* 2005. Suppl. P. 29–34.
95. Aggarwal R., Manadan A., Poliyedath A. et al. Study of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections // *J. Rheumatol.* 2009. V. 36. P. 914–917.
96. Gomez-Reino J.J., Cormona L., Descalzo M.A., Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection // *Arthr. Rheum.* 2007. V. 57. P. 756–761.
97. Joven B.E., Almodovar R., Galindo M. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. V. 65. P. 699.
98. Guidotti L.G., Ishikawa T., Hobbs M.V. et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes // *Immunity.* 1996. V. 4. P. 25.
99. Guidotti L.G., Ando K., Hobbs M.V. et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994. V. 91. P. 3764.
100. Nelson D.R., Lim H.L., Marousis C.G. et al. Activation of tumor necrosis factor- $\alpha$  system in chronic hepatitis C virus infection // *Dig Dis Sci.* 1997. V. 42. P. 2487.
101. Ferri C., Ferraccioli G., Ferrari D. et al. Safety of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection // *J. Rheumatol.* 2008. V. 35 (10). P. 1944–1949.
102. Marotte H., Fontanges E., Bailly F. et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatologic manifestations associated with hepatitis C virus // *Rheumatology* 2007. V. 46. P. 97–99.
103. Mohan N., Edwards E.T., Cupps T.R. et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy for inflammatory arthritides // *Arthritis Rheum.* 2001. V. 44. P. 2862.
104. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // *Сердечная недостаточность.* 2000. 1 (4). С. 139–143.
105. Mann D., McMurray J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL) // *Circulation.* 2004. V. 109. P. 1594.
106. Anker S.D., Coats A.J. How to Recover from Renaissance? The significance of the results of recover, renaissance, renewal and attach // *Int J Cardiol.* 2002. V. 86. P. 123.
107. Gabriel S.E. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? // *Arthritis Rheum.* 2008. V. 58. P. 637.
108. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // *Вестник РАМН.* 2003. № 7. С. 6–10.
109. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза // *ПМЖ.* 2005. № 13. С. 509–512.
110. Jacobsson L.T., Turesson C., Culfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* 2005. V. 32. P. 1213–1228.
111. Jacobsson L., Turesson C., Nilsson J.-A. et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* 2007. V. 66. P. 670–675.
112. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56. P. 2905–2912.
113. Furst D.E., Sokolove J., Greenberg J. et al. Risk of elevated liver enzyme (LFTs) with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: analysis in 6861 patients with 22552 visits // *Ann Rheum Dis.* 2008. V. 67. Suppl. II. P. 52.
114. Haraoui B., Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents // *Curr Opin Rheumatol.* 2006. V. 18. P. 96–100.
115. Mongey A.-B., Hess E.V. Drug insight: autoimmune effects of medications — what's new? // *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008. V. 4. P. 136–144.
116. van der Heijde D., Dijkman B., Geusens P. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT) // *Arthritis Rheum.* 2005. V. 52. P. 582–591.
117. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2003. V. 48. P. 2224–2233.
118. Georgescu L., Quinn G.C., Schwartzman S. et al. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment // *Semin Arthritis Rheum* 1997. V. 26. P. 794.
119. Gridley G., McLaughlin J.K., Ekblom A. et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis // *J Natl Cancer Inst.* 1993. V. 85. P. 307.
120. Ebeo C.T., Girish M.R., Byrd R.P. et al. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma // *Chest.* 2003. V. 123. P. 2150.
121. Askling J., Foreo C.M., Baecklund E. et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists // *Ann Rheum Dis.* 2005. V. 64 (10). P. 1414–1420.
122. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C. et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas // *Ann Rheum Dis.* 2005. V. 64. P. 699–703.
123. Wolfe W., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study // *Arthritis Rheum.* 2007. V. 56. P. 2886.
124. Stone J.H., Holbrook J.T., Marriott M.A. et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. P. 1608.
125. 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. V. 56. P. 3096–3106.
126. Lovell D.J., Ruperto N., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 68th // Annual Scientific Meeting — October 16–21–2004. — San Antonio — TX. Poster 523.
127. Вахлянская С.С., Кондратенко И.В., Бологов А.А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей // *Педиатрия.* 2008. 87 (2). С. 98–100.
128. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита // *Педиатрия.* 2006. 8 (2). С. 1300–1320.
129. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* 2006. Т. 5. № 2. С. 20–29.
130. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Карагулян Н.А. Адалимумаб: новые возможности лечения ювенильного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* 2009. 8 (3). С. 88–94.





ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

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

Наша миссия — помочь нашим детям  
вернуться к счастливому детству



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

Подробная информация на [www.childhope.ru](http://www.childhope.ru)  
e-mail: [info@childhope.ru](mailto:info@childhope.ru)  
(495) 783 74 42

П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

# Нарушения теплового баланса организма: гипертермия, гипертермические реакции, тепловой удар, солнечный удар

## Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 248-53-41

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

96

Анализируются этиология, ключевые звенья патогенеза и проявления гипертермических состояний: гипертермии, гипертермических реакций, теплового и солнечного ударов; адаптивные и патогенные эффекты при них; принципы и методы их этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** гипертермические состояния, разобщители окислительного фосфорилирования, гипоксия, токсемия.

К гипертермическим состояниям, помимо лихорадки, относят перегревание организма (гипертермию), гипертермические реакции, тепловой удар, солнечный удар.

## I. ГИПЕРТЕРМИЯ

Организм нередко подвергается чрезмерным тепловым воздействиям в быту, в условиях жаркого климата, при различных авариях. Результатом этого может быть развитие синдрома гипертермии: одной из типовых форм расстройств теплового обмена. Чаще всего гипертермия возникает в результате действия высокой температуры окружающей среды. Вместе с тем, и нарушение процессов теплоотдачи организма также может привести к его перегреванию.

**Гипертермия, в отличие от лихорадки, характеризуется расстройством и последующим срывом механизмов системы терморегуляции.** В связи с этим, гипертермия проявляется неконтролируемым (со стороны механизмов терморегуляции организма) **повышением температуры тела выше нормы.**

## Этиология гипертермии

Наиболее частыми причинами гипертермии являются (рис. 1):

- 1) высокая температура окружающей среды. Нередко это наблюдается в регионах земного шара с жарким климатом (в тропических и субтропических климатических зонах, а также в средних широтах в жар-

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Alteration of thermal balance: hyperthermia, hyperthermic reactions, heat stroke, and sunstroke

Author analyzes an etiology, key components of pathogenesis and symptoms of hyperthermic states: hyperthermia, hyperthermic reactions, heat stroke, and sunstroke, adaptive and pathogenic effects, developing in these conditions, and principles of their etiotropic, pathogenetic and symptomatic therapy.

**Key words:** hyperthermic states, disconnectors of oxidative phosphorylation, hypoxia, toxemia.



кое летнее время при сильной инсоляции, особенно при выполнении значительной физической нагрузки в условиях высокой влажности), во время пожаров или аварийных ситуаций, при длительном нахождении в «сухой» или «влажной» бане либо в помещении с высокой температурой. При этом, наиболее уязвимыми являются дети с низкой резистентностью к высокой температуре, больные или истощенные;

- 2) состояния, препятствующие реализации механизмов теплоотдачи организма. Это может быть у детей с расстройствами механизмов терморегуляции (например, в результате повреждения структур гипоталамуса, участвующих в регуляции температуры организма при энцефалитах), а также при нарушении процессов отдачи тепла в окружающую среду (например, у тучных детей, при снижении влагопроницаемости одежды или высокой влажности воздуха);
- 3) разобщители процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях. Этим свойством обладает ряд экзогенных веществ, в том числе — лекарственных (например, 2,4-динитрофенол, дикумарол, олигомицин, амитал, препараты содержащие  $\text{Ca}^{2+}$  и др.). Избыток веществ с таким свойством может образовываться и в самом организме (например, йодсодержащие тиреоидные гормоны, катехоламины, прогестерон, высшие жирные кислоты, термогенины — митохондриальные разобщители). Воздействие разобщителей приводит к нарастанию энергии, выделяющейся в виде тепла. При значительной степени разобщения может накапливаться такое количество тепла, которое организм не способен вывести. Это и приводит к гипертермии. В реальной ситуации указанные выше факторы могут действовать совместно и повышать вероятность возникновения гипертермии.

**Важными условиями, способствующими** развитию гипертермии, являются:

- факторы, снижающие эффективность процессов теплоотдачи (значительная влажность воздуха, воздухо- и влагонепроницаемая одежда);
- воздействия, повышающие активность реакций теплопродукции (интенсивная мышечная работа);
- возраст (легче развивается гипертермия у детей раннего возраста, у которых понижена эффективность системы терморегуляции);
- некоторые формы патологии и заболевания (сердечная недостаточность, эндокринопатии, гипертиреоз, ожирение, вегето-сосудистая дистония).

### Патогенез гипертермии

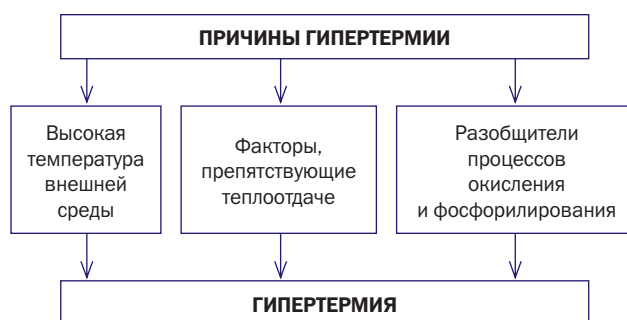
Воздействие на организм различных видов тепла реализуется по-разному. Конвекционное и кондукционное тепло вызывает вначале нагревание кожи, подкожной клетчатки и крови, циркулирующей в этих тканях, и лишь затем — внутренних органов и тканей. Радиационное тепло, к которому относится инфракрасное излучение, прогревает и поверхностные и глубокие ткани одновременно.

**Стадии гипертермии.** Гипертермия, как правило, процесс стадийный. При действии гипертермического фактора в организм включается триада экстренных адаптивных реакций:

- 1) поведенческая («уход» от действия теплового фактора);
- 2) интенсификация процессов теплоотдачи и снижение активности теплопродукции;
- 3) стресс-реакция.

В большинстве случаев указанные реакции препятствуют перегреванию организма и нарушению его жизнедеятельности.

**Рис. 1.** Наиболее частые причины гипертермии



Однако нередко эти механизмы оказываются недостаточными. Это сопровождается перенапряжением и срывом механизмов системы регуляции теплообмена организма с развитием гипертермии. Иначе говоря, перегревание (в отличие от лихорадки) развивается в результате расстройства механизмов терморегуляции. В развитии гипертермии условно выделяют две основные стадии: — компенсации (адаптации) и — декомпенсации (деадаптации) механизмов терморегуляции организма. Иногда выделяют финальную стадию гипертермии — гипертермическую кому.

Механизм развития гипертермии включает комплекс адаптивных и патогенных реакций организма. На начальной стадии доминируют первые, на последующих (если компенсаторные и защитные реакции оказались недостаточными) преобладают процессы повреждения. На каждой из стадий гипертермии в организме развиваются характерные метаболические, физико-химические, структурные и функциональные изменения.

**Стадия компенсации** характеризуется активацией экстренных механизмов адаптации организма к перегреванию. Эти механизмы обеспечивают увеличение теплоотдачи и снижение теплопродукции. В результате, температура тела хотя и повышается, но остается в пределах верхней границы нормального диапазона.

**Проявления гипертермии** в значительной мере определяются температурой окружающей среды. При повышении внешней температуры до 30–31°C наблюдается расширение артериол кожи и подкожной клетчатки. В результате, увеличивается их кровенаполнение и температура поверхностных тканей. Эти изменения направлены на отдачу организмом избытка тепла путем конвекции, теплопроводения и радиации. Однако, по мере повышения температуры окружающей среды, эффективность указанных механизмов теплоотдачи снижается. При внешней температуре, равной 32–33°C и выше, отдача тепла конвекцией и радиацией прекращается. Ведущее значение приобретает теплоотдача путем потоотделения и испарения влаги с поверхности тела и дыхательных путей. При этом испарение 1 мл пота обеспечивает потерю примерно 0,6 ккал тепла. Существенно, что повышенное потоотделение активирует и другие механизмы теплоотдачи в коже. Так, потовые железы, наряду с экскрецией воды, синтезируют и выделяют в кровь калликреин, расщепляющий  $\alpha_2$  глобулин. Это ведет к образованию в крови каллидина, брадикинина и других кининов. Они, в свою очередь, обеспечивают двойные эффекты: расширение артериол кожи и подкожной клетчатки и, одновременно, — потенцирование потоотделения. В целом, учитывая значительную поверхность кожи, эти эффекты кининов увеличивают преимущественно теплоотдачу организма, тормозя нарастание его температуры.

На стадии компенсации изменяются также функции органов и физиологических систем. К этим изменениям относятся:

- увеличение частоты сердечных сокращений и минутного выброса сердца в связи с активацией симпатико-адреналовой системы;
- перераспределение кровотока с развитием феномена его централизации;
- тенденция к повышению АД. Основной причиной этого является повышение сердечного выброса крови;
- уменьшение объема альвеолярной вентиляции, потребления кислорода тканями и выделения ими углекислого газа. В совокупности это свидетельствует о снижении интенсивности окислительных процессов в организме.

На стадии компенсации гипертермии нередко развивается **тепловой неврастенический синдром**. Он характеризуется падением физической активности, вялостью, слабостью и апатией, сонливостью, гиподинамией, нарушениями сна, раздражительностью, головными болями. При внешней температуре 38–39°C температура тела повышается на 1,5–2°C по сравнению с нормой. Это сопровождается:

- расширением артериол и выраженной гиперемией кожи и слизистых оболочек;
- профузным потоотделением и тягостным ощущением жара;
- увеличением ударного и минутного выбросов сердца (в связи с дальнейшей активацией симпатико-адреналовой и гипоталамо-надпочечниковой систем);
- повышением систолического давления; диастолическое давление при этом продолжает снижаться в результате уменьшения тонуса стенок артериол;
- увеличением объема легочной вентиляции, утилизации кислорода и выведения углекислоты, что свидетельствует об увеличении интенсивности окислительного метаболизма, но не (!) о его энергетической эффективности;
- гипоканией и газовым алкалозом в связи с гипервентиляцией легких; при выраженной гипертермии алкалоз быстро сменяется метаболическим ацидозом, что является результатом нарушения кровообращения в тканях, развития циркуляторной и тканевой гипоксии, а также подавления активности ферментов, участвующих в обменных реакциях;

- гипогидратацией и нарастанием вязкости крови, которые являются результатом значительного и длительного потоотделения;
- потерей организмом водорастворимых витаминов;
- повышенным выведением из организма ионов  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и других.

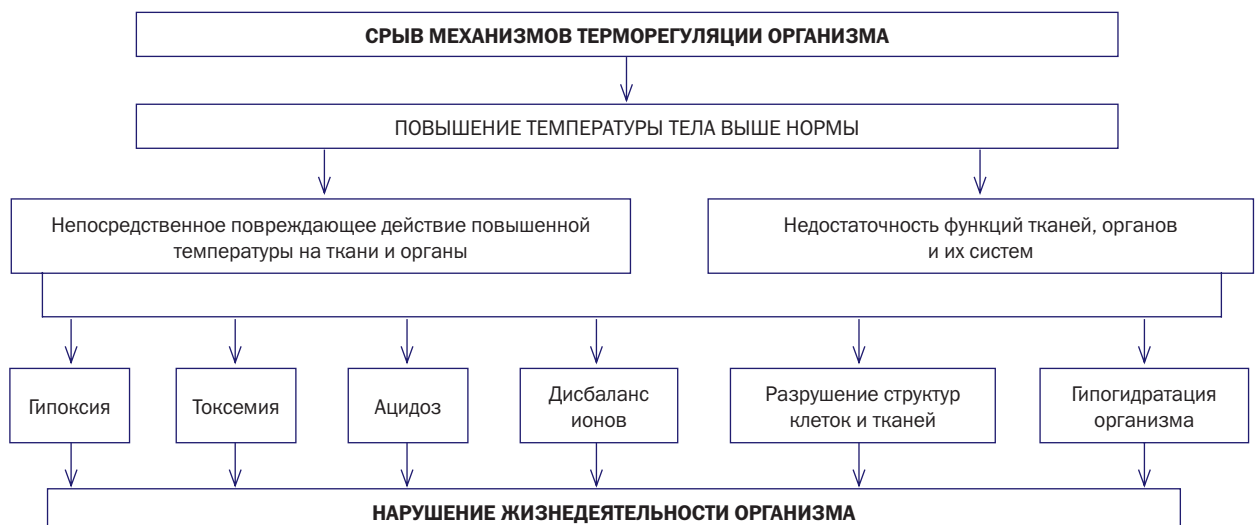
При воздействии избыточного тепла **развивается стресс-реакция**. Она выражается активацией симпатико-адреналовой системы, повышением в крови уровня кетохламинов, кортико- и тиролиберина (что ведет к выбросу в кровь глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов) с развитием определяемых ими адаптивных реакций.

**Стадия декомпенсации** характеризуется срывом и неэффективностью как центральных, так и местных механизмов терморегуляции (рис. 2). Это и **является основным звеном патогенеза гипертермии** на стадии декомпенсации. Температура внутренней среды организма может повыситься до 41–43°C, поскольку тепловая нагрузка значительно преобладает над эффективностью механизмов теплоотдачи. В связи с этим наблюдается сильное покраснение кожи, она становится сухой и горячей. Потоотделение, при этом, уменьшается; нередко отмечается лишь скудный липкий пот. Сухость кожи считают важным признаком нарастающей гипертермии.

**Повышение температуры тела до 42–43°C** характеризуется существенными изменениями функций многих органов и физиологических систем. Особенно усугубляются расстройства функций сердечно-сосудистой системы. В результате этого **развивается гипертермический кардиоваскулярный синдром**. Он характеризуется:

- нарастанием тахикардии;
- снижением ударного выброса сердца (минутный выброс в этих условиях обеспечивается главным образом за счет увеличенной частоты сердечных сокращений);
- кратковременным увеличением систолического давления и стойким снижением диастолического;
- различными расстройствами микроциркуляции;
- признаками сладж-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания белков крови (ДВС-синдром) и фибринолиза;
- развитием ацидоза (при котором увеличивается вентиляция легких и выделение углекислоты, повышается потребление кислорода, снижается диссоциация  $\text{HbO}_2$ , что, в сочетании с циркуляторными расстрой-

Рис. 2. Основные патогенные факторы гипертермии на стадии декомпенсации системы терморегуляции организма



ствами, усугубляет состояние гипоксемии и гипоксии, активирует гликолиз, нарастание расстройств энергообеспечения тканей и степени ацидоза;

- нарастающей гипогидратацией, поскольку организм теряет большое количество жидкости в результате повышенного потоотделения и мочеобразования; при этом потеря 9–10% жидкости сочетается с существенными расстройствами жизнедеятельности. Это состояние обозначают как **«синдром пустынной болезни»**.

Одновременно в организме развиваются существенные **метаболические и физико-химические расстройства**: увеличивается скорость метаболических реакций, теряются ионы  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и другие, выводятся водорастворимые витамины, повышается вязкость крови.

На стадии декомпенсации нарастают **признаки истощения стресс-реакции** и лежащая в основе этого надпочечниковая и тиреоидная недостаточность: наблюдаются гиподинамия, мышечная слабость, снижение сократительной функции миокарда, развитие гипотензии, вплоть до коллапса.

В результате непосредственного патогенного действия тепла на клетки органов и тканей **изменяются структура и функция белков, нуклеиновых кислот, липидов, мембран, кинетика ферментативных реакций**.

В плазме крови **увеличивается концентрация так называемых молекул средней массы** (от 500 до 5000 Да). К ним относятся олигосахариды, полиамины, пептиды, нуклеотиды, глико- и нуклеопротеины. Появляются белки теплового шока. Указанные соединения обладают высокой биологической активностью и цитотоксичностью.

Существенно **модифицируется физико-химическое состояние липидов клеток**, увеличивается текучесть мембранных липидов (в связи с активацией свободнорадикальных и перекисных реакций, а также ферментов лизосом). При этом, в мозге, печени, легких, мышцах значительно повышается содержание продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов). Они выявляются как в первые 2–3 мин от начала воздействия теплового фактора, так и при развитии теплового удара. В последнем случае концентрация указанных агентов возрастает в 8–10 раз по сравнению с нормой. Одновременно с этим регистрируются признаки подавления антиоксидантных ферментов тканей. Это сочетается с нарушениями ультраструктуры и функциональных свойств клеточных мембран.

Интенсивность и степень декомпенсации механизмов терморегуляции на II стадии гипертермии определяется многими факторами. Ведущее значение среди них имеет скорость и величина повышения температуры окружающей среды. Чем они выше, тем быстрее и выраженнее нарастают расстройства жизнедеятельности организма. Так, повышение температуры тела до 42°C при температуре окружающего воздуха 60°C достигается за 6 ч, а при 80°C — за 40 мин.

### Проявления гипертермии

На стадии компенсации общее состояние пациентов обычно удовлетворительное. Наблюдаются слабость, вялость и сонливость, снижение двигательной активности, ощущение жара, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» и потемнение в глазах. Самочувствие при этом существенно ухудшается, развивается нарастающая слабость, сердцебиение, появляется пульсирующая головная боль, формируются ощущение сильной жары и чувство жажды, развивается сухость губ, полости рта

и глотки, отмечается психическое возбуждение и двигательное беспокойство, нередко наблюдаются тошнота и рвота.

**При гипертермической коме** вначале изменяется сознание (развивается оглушенность), а затем оно утрачивается; могут наблюдаться сокращения отдельных мышц, клонические и тетанические судороги, нистагм, расширение зрачков, сменяющееся их сужением.

Гипертермия **может сопровождаться отеком мозга** (особенно часто при гипертермической коме) и его оболочек, альтерацией и гибелью нейронов, дистрофией миокарда, печени, почек, венозной гиперемией и петехиальными кровоизлияниями в мозге, сердце, почках и других органах. У некоторых пациентов развиваются значительные нервно-психические расстройства (бред, галлюцинации, глубокие расстройства дыхания вплоть до его периодических форм).

### Исходы гипертермии

При неблагоприятном течении гипертермии и отсутствии адекватной врачебной помощи пациенты нередко погибают не приходя в сознание в результате крайней степени недостаточности кровообращения, прекращения сердечной деятельности и дыхания (рис. 3). Считается, что критической температурой тела (измеряемой в прямой кишке), приводящей к гибели организма, является 42–44°C. Смерть может наступить и при более низкой температуре. Это определяется тем, что при гипертермии организм подвергается действию не только такого патогенного фактора как чрезмерная температура, но и других факторов, вторично формирующихся в организме: некомпенсированных сдвигов pH, содержания ионов и воды; накопления избытка токсичных продуктов обмена веществ; последствий недостаточной функции органов и физиологических систем: сердечно-сосудистой, внешнего дыхания, крови, почек, печени и других.

## II. ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Гипертермические реакции организма следует отличать как от лихорадки так и от гипертермии.

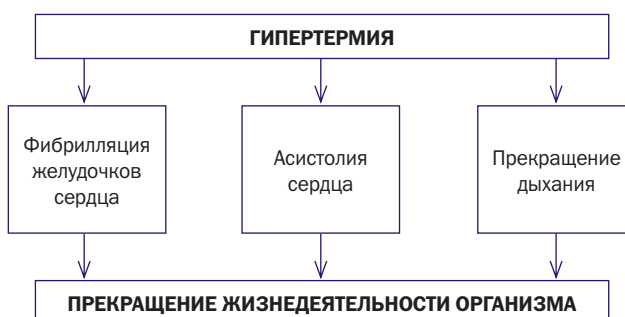
**Причиной** гипертермических реакций являются непирогенные агенты.

**Основной механизм** их развития, как правило, является временное преобладание эффективности процессов теплопродукции в сравнении с процессами теплоотдачи. Существенно, что **механизмы терморегуляции организма при этом сохраняются и функционируют**.

**Проявляются** гипертермические реакции обычно умеренным (в пределах верхней границы нормы или несколько выше нее) повышением температуры тела.

**По происхождению** выделяют гипертермические реакции **эндогенные** (психогенные, нейрогенные, эндокрин-

Рис. 3. Наиболее частые причины смерти при гипертермии



ные, вследствие генетической предрасположенности) и **экзогенные** (лекарственные и нелекарственные) и сочетанные (например, злокачественная гипертермия) (рис. 4).

**Эндогенные гипертермические реакции** подразделяют на психогенные, нейрогенные и эндокринные.

**Психогенные гипертермические реакции** наиболее часто развиваются при значительном психоэмоциональном напряжении (например, при воздействии необычных стрессорных факторов; при сдаче экзаменов; при подготовке и проведении диагностических или лечебных процедур; при некоторых психических и невротических расстройствах, например, истерии). **Главным механизмом** развития психогенных гипертермических реакций является значительная **активация симпатико-адреналовой и тиреоидной систем**.

**Нейрогенные гипертермические реакции** подразделяют на центрогенные и рефлекторные. **Центрогенные** гипертермические реакции развиваются при раздражении нейронов центра теплопродукции (преимущественно — теплопродукции), а также — ассоциированных с ним зон коры и ствола мозга, принимающих участие в процессах регуляции теплового баланса организма. Причинами этого могут быть локальные кровоизлияния, травмы, опухоли, аневризмы в указанных выше участках мозга. Ведущим механизмом развития являются активация нейронов гипоталамуса (центров теплопродукции, симпатической нервной системы, синтезирующих тиролитерин нейросекреторных клеток), а также аденоцитов гипофиза, синтезирующих тиреотропный гормон.

**Рефлекторные** гипертермические реакции возникают при сильном раздражении (как правило, болевом) различных органов и тканей организма: желчных ходов печени и желчевыводящих путей; лоханок почек и мочевыводящих путей при прохождении по ним конкрементов; различных органов при проведении гастроскопии, колоноскопии, лапароскопии, цистоскопии. Основной причиной их является раздражение рефлексогенных зон, вызывающее избыточную активацию симпатико-адреналовой и тиреоидной систем, а главным механизмом: интенсификация метаболических реакций, сочетающаяся с повышенным образованием тепла в организме.

**Эндокринные гипертермические реакции** развиваются при отдельных видах эндокринопатий, например, в результате гиперпродукции катехоламинов при феохромоцитоме и/или гормонов щитовидной железы при различных формах гипертиреозных состояний. Ведущим механизмом их развития являются активация экзотермических процессов метаболизма, в том числе — вследствие образования избытка разобщителей окисления и фосфорилирования (например, высших жирных кислот или ионов кальция) и/или термогенинов.

**Экзогенные гипертермические реакции** дифференцируют на лекарственные и нелекарственные.

Лекарственные гипертермические реакции вызываются лекарственными средствами различных групп, оказывающими, помимо основного эффекта, также и термогенный. К таким средствам относятся симпатомиметики (например, препараты катехоламинов, кофеин, эфедрин, L-ДОФА и другие), лекарственные препараты (например, содержащие тиреоидные гормоны —  $T_4$  или прогестерон), средства, обладающие свойствами разобщения процессов окисления и фосфорилирования (например, содержащие  $Ca^{2+}$ , высшие жирные кислоты, олигомицин).

**Нелекарственные гипертермические реакции** вызываются веществами, обладающими термогенным действием. Примерами таких веществ могут быть 2,4-динитрофенол, цианиды, амитал. Как правило, эти вещества применяются с исследовательскими целями, но чаще попадают в организм случайно или в результате нарушения технологии обращения с ними. Ключевым звеном механизма их развития является стимуляция термогенных процессов в организме через активацию симпатико-адреналовой и/или тиреоидной систем, стимуляцию адрено- или тиреоидных рецепторов, разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

### III. ТЕПЛОВОЙ УДАР

Тепловой удар — своеобразная форма гипертермии. Своеобразие заключается в остром развитии гипертермии с быстрым достижением опасных для жизни значений температуры тела (ректальной) в  $42-43^{\circ}C$ . **Тепловой удар — следствие быстрого истощения и срыва адаптивных терморегуляторных процессов, характерных для стадии компенсации гипертермии.**

#### Причины теплового удара

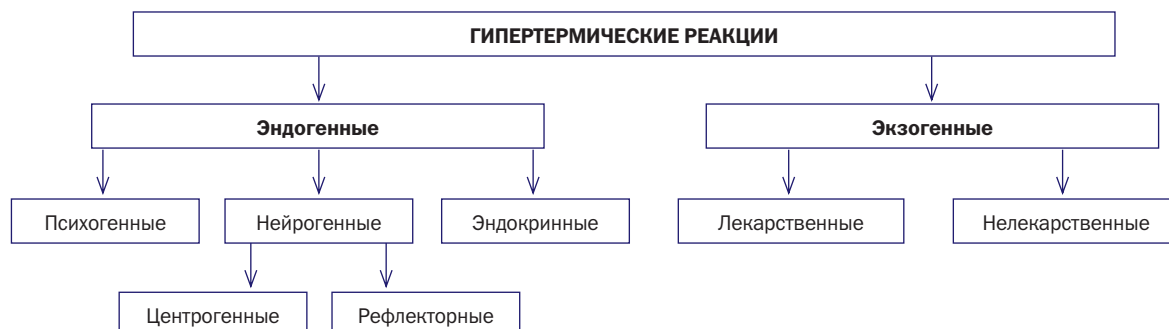
Наиболее частыми причинами теплового удара являются воздействие тепла высокой интенсивности и/или низкая эффективность механизмов адаптации организма к повышенной температуре внешней среды.

#### Патогенез теплового удара

При интенсивном перегревании организма после кратковременной (иногда клинически неопределяемой) стадии компенсации происходит **быстрый срыв механизмов терморегуляции** и интенсивное нарастание температуры тела. Она имеет тенденцию приближаться к температуре внешней среды.

Следовательно, **тепловой удар — это гипертермия с непродолжительной стадией компенсации, которая быстро сменяется стадией декомпенсации.** Тепловой удар во многом сходен со стадией декомпенсации гипер-

Рис. 4. Основные виды гипертермических реакций организма по происхождению





термии, но он характеризуется быстрым истощением адаптивных терморегуляторных механизмов. Тяжесть течения теплового удара, как правило, значительно больше, чем гипертермии. В связи с этим, летальность при тепловом ударе достигает 30%.

Смерть пациентов при тепловом ударе является, в большинстве случаев, результатом острой прогрессирующей интоксикации; сердечной недостаточности или остановки дыхания.

**Интоксикация организма** при тепловом ударе (как и на стадии декомпенсации гипертермии) — существенное и закономерное звено его патогенеза. При этом степень интоксикации коррелирует со степенью нарастания температуры тела. Основные группы токсинов представлены на рис. 5. К ним относят:

- аммиак и его производные (как результат повышенного протеолиза, нарушенной экскреторной функции почек и протеосинтетической функции печени);
- продукты нарушенного липидного обмена (КТ, эпоксиды, липопероксиды, гидроперекиси липидов, их альдегиды и др.);
- избыток молекул средней массы (500–5000 Да): полиамины, олигосахара, олигопептиды, гликопротеины и др.

Интоксикация организма при тепловом ударе, как правило, сопровождается гемолизом эритроцитов; повышением проницаемости стенок микрососудов; нарушениями гемостаза (увеличением вязкости крови, системной гиперкоагуляцией, микротромбозами, синдромом ДВС); расстройством микрогемоциркуляции. О важной роли интоксикации в патогенезе теплового удара свидетельствует факт отставленной во времени смерти пострадавших: большинство из них погибает через несколько часов после прекращения действия чрезмерного тепла, когда температура тела приближается к нормальному диапазону.

**Острая сердечная недостаточность** — закономерно выявляющийся у всех пациентов с гипертермией и тепловым ударом патогенетический фактор. Он является результатом комплекса расстройств: острой дистрофии миокарда, нарушения актомиозинового взаимодействия, недостаточности энергообеспечения кардиомиоцитов, повреждения их мембран и ферментов, дисбаланса ионов и воды в кардиомиоцитах.

Сердечная недостаточность у пациентов с тепловым ударом проявляется прогрессирующим снижением артериального давления, перфузионного давления, скорости кровотока, нарастанием венозного давления, нарушениями органотканевой и микрогемоциркуляции; развитием почечной недостаточности; формированием циркуляторной гипоксии; развитием некомпенсированного ацидоза.

**Остановка дыхания** является результатом прекращения деятельности нейронов дыхательного центра вследствие нарастающего нарушения энергообеспечения нейронов головного мозга, его отека и кровоизлияний в него.

#### IV. СОЛНЕЧНЫЙ УДАР

Солнечный удар является одной из форм гипертермических состояний. Он имеет ряд отличий от гипертермии как по его причине, так по механизмам развития.

##### Причина

Причиной солнечного удара является **прямое воздействие энергии солнечного излучения** на организм. Наибольшее патогенное действие, наряду с другими, оказывает инфракрасная часть солнечной радиации, т.е. радиационное тепло. Последнее, в отличие от конвекционного и кондукционного тепла, одновременно про-

Рис. 5. Факторы интоксикации организма при тепловом ударе



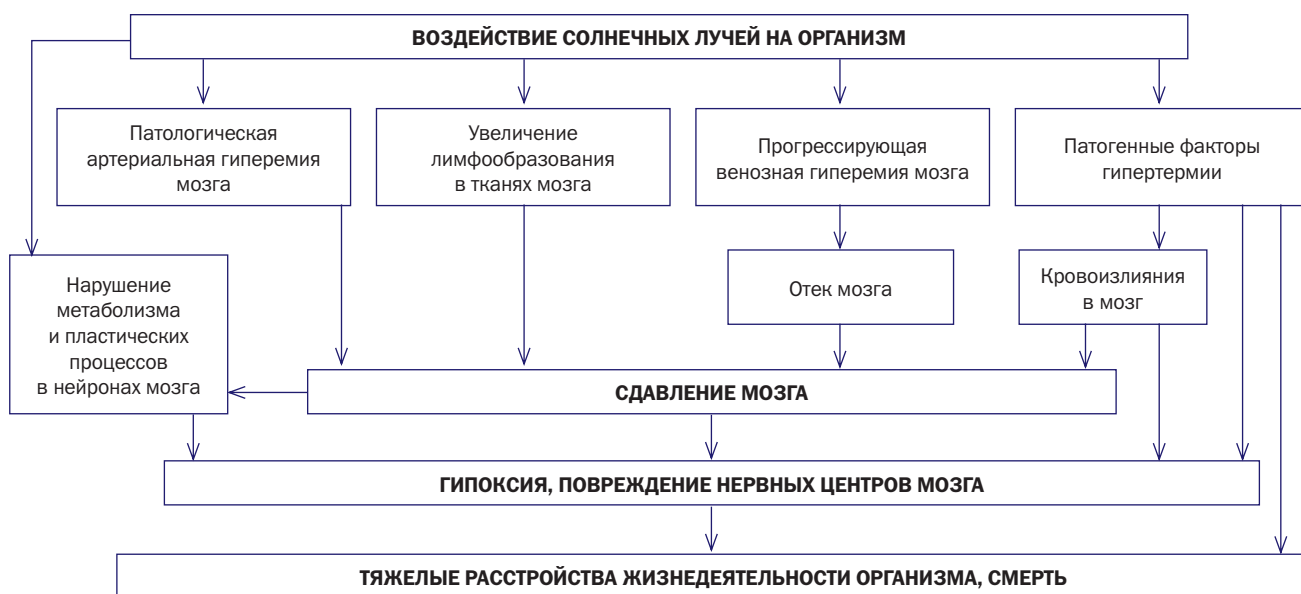
гревает и поверхностные, и глубокие ткани организма. Инфракрасная радиация, действуя на весь организм, интенсивно прогревает и ткань головного мозга, в котором располагаются нейроны центра терморегуляции. В связи с этим, солнечный удар **развивается быстро-точно и чреват смертельным исходом.**

##### Патогенез

Патогенез солнечного удара представляет собой комбинацию механизмов гипертермии и собственно солнечного удара (рис. 6). Ведущим среди этих механизмов является повреждение центральной нервной системы. Оно начинается в результате прогрессирующей артериальной гиперемии вещества головного мозга как следствия перегревания: температура мозга повышается под влиянием инфракрасного (теплового) спектра солнечного света. В связи с этим, непосредственно в его ткани образуется избыток биологически активных веществ: кининов, аденозина, ацетилхолина и других. Длительное действие тепла и веществ с сосудорасширяющим действием приводит к снижению нейро и миогенного тонуса стенок артерий мозга с развитием в нем патологической (!) формы артериальной гиперемии по нейро-мио-паралитическому механизму. Артериальная гиперемия ведет к увеличению кровенаполнения его ткани мозга, а также — к активации (в условиях артериальной гиперемии) лимфообразования в нем и переполнению лимфатических сосудов избытком лимфы. Мозг, находящийся в замкнутом пространстве костного черепа, начинает сдавливаться. Это становится причиной прогрессирующей венозной гиперемии мозга. В свою очередь, венозная гиперемия обуславливает гипоксию и отек мозга, а также мелкоочаговые кровоизлияния в его ткань. В результате, у пациентов появляется очаговая симптоматика в виде различных нейрогенных нарушений чувствительности, движения и вегетативных функций, прогрессирующие нарушения метаболизма, энергетического обеспечения и пластических процессов в нейронах мозга. Это потенцирует декомпенсацию механизмов терморегуляции, расстройства кровообращения, дыхания, функции желез внутренней секреции, крови, других систем и органов. При тяжелых изменениях в мозге пострадавший теряет сознание — у него развивается кома.

Учитывая интенсивное нарастание гипертермии и нарушений жизнедеятельности организма, солнечный удар чреват высокой вероятностью смерти (в связи с нару-

Рис. 6. Ключевые патогенетические факторы солнечного удара



шением функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем), а также развитием параличей, расстройств чувствительности и нервной трофики.

#### Принципы терапии и профилактики гипертермических состояний

Лечение пострадавших организуют с учетом этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов.

**Этиотропная терапия** направлена на прекращение действия причины и факторов риска гипертермии у данного пациента. С этой целью используют различные методы, направленные на прекращение действия высокой температуры, разобщителей окислительного фосфорилирования, факторов, тормозящих теплоотдачу организма.

**Патогенетическая терапия** имеет целью блокаду ключевых механизмов гипертермии и стимуляцию адаптивных процессов (компенсации, защиты, восстановления). Эти цели достигаются путем:

- нормализации функций сердечно-сосудистой системы, дыхания, объема и вязкости крови, механизмов нейрогуморальной регуляции функции потовых желез, коррекции нарушений обмена веществ;
- устранения сдвигов важнейших параметров гомеостаза (рН, осмотического и онкотического давления крови, объема ее циркулирующей фракции и вязкости, артериального давления);
- дезинтоксикации организма (введением плазмозаменителей, буферных растворов, плазмы крови, а также стимуляции экскреторной функции почек по выведению с мочой продуктов нарушенного метаболизма и токсичных соединений, образующихся при гипертермии).

**Симптоматическое лечение** при гипертермических состояниях направлено на устранение неприятных и

тягостных ощущений, усугубляющих состояние пострадавшего («невыносимой» головной боли, повышенной чувствительности кожи и слизистых оболочек к теплу, чувства страха смерти, депрессии и т. п.); лечение осложнений и сопутствующих патологических процессов.

**Профилактика гипертермических состояний** имеет главной целью предотвращение возможности и/или уменьшение степени и длительности воздействия на организм теплового фактора. С этой целью при жизни и работе в условиях жары:

- препятствуют прямому действию солнечных лучей на организм что достигается с помощью тентов, навесов, карнизов и козырьков;
- снабжают жилые и производственные помещения вентиляторами, кондиционерами воздуха, распылителями влаги, душевыми установками;
- организуют находящимся на открытом воздухе периодический отдых в местах, защищенных от прямых солнечных лучей, в комфортных условиях — планируют работу на открытом воздухе в прохладное утреннее и вечернее время, а отдых и работу в помещениях в жаркий период дня;
- организуют рациональный водно-солевой режим.

Потребление жидкости должно быть достаточным для утоления жажды. При этом рекомендуется дробный прием воды в небольших количествах. В связи со значительной потерей массы тела, обусловленной потоотделением и испарением влаги со слизистых оболочек дыхательных путей, рекомендуется питье жидкости, содержащей соли натрия, калия, магния и др., а также употребление пищи, богатой углеводами и белками при сниженном содержании жиров. Это способствует удержанию в организме жидкости, препятствует ее потере и уменьшает потребление воды.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П. Ф. Патофизиология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2006. Т. 1. С. 201–244.
2. Gould B. Pathophysiology for the health profession. 3 th Ed. Elsevier, 2006. P. 18–28, 250–253.

3. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The biologic basis for disease in adults and children. 5 th Ed. Elsevier, 2006. P. 293–309.

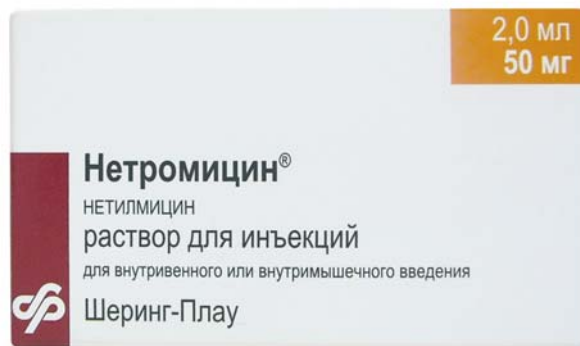
“...мои пациенты – самые маленькие...  
для них жизнь только началась,  
иногда даже раньше ожидаемого срока.  
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

## **Нетромицин® 50 мг** нетилмицин

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



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

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

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

Для медицинских специалистов

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

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

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

Г. Гедике, П.Д. Хотамы, Б. Хайннинг

Клиника общей педиатрии, Берлин  
Медицинский университет, Берлин

## Болезнь Kawasaki — новые данные

### Контактная информация:

Гедике Герхард, доктор наук, профессор, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin

Адрес: 10829, Berlin, Augustenburger Platz 1, e-mail: gerhard.gaedicke@charite.de

Статья поступила: 19.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

*В лекции представлены современные данные о болезни Kawasaki — острого васкулита неясной этиологии, возникающего преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Описаны существующие алгоритмы диагностики и стратификации риска при болезни Kawasaki, освещены современные рекомендации по лечению детей с этим заболеванием и особенностям их ведения после выздоровления.*

**Ключевые слова:** дети, болезнь Kawasaki, диагностика, лечение, осложнения.

104

Болезнь Kawasaki или острый детский лихорадочный кожно-слизисто-железистый синдром — остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможными поражениями коронарных висцеральных и др. артерий. Данный синдром был впервые описан Томисаку Kawasaki в Японии в 1967 г. [1]. Это острый васкулит неясной этиологии, возникающий преимущественно у грудных детей и детей раннего возраста, который с течением времени купируется самостоятельно. Заболевание возникает у детей любой расовой принадлежности, более высокий риск характерен для азиатов. У 15–25% детей в процессе развития заболевания образуются аневризмы или эктазии коронарных артерий, которые могут привести к тромбозам или стенозам коронарных артерий, инфаркту миокарда, разрыву аневризмы, ишемической болезни сердца или внезапной смерти [2, 3]. Болезнь Kawasaki в настоящее время является лидирующей по частоте причиной развития приобретенных заболеваний сердца у детей в США, Японии и других развитых государствах. Ранее наиболее частой причиной сердечной патологии была острая ревматическая лихорадка [4].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость болезнью Kawasaki у детей в возрасте младше 5 лет в Японии составляет 112 на 100 тыс. детей в год [5], тогда как в США этот показатель не превышает 17–18 на 100 тыс. детей [6]. Средний возраст заболевших — 2 года [6]. По данным, полученным при анализе историй болезни стационаров США, наиболее часто болезнь Kawasaki встречается у азиатов и выходцев с островов Тихого океана (32,5 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), реже — у афроамериканцев (16,9 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), еще реже — у латиноамериканцев (11,1 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), и реже всего — у представителей белой расы (9,1 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет) [6]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что заболеваемость болезнью Kawasaki в одной из обширных областей Англии составляет 5,5 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет ежегодно, при этом частота встречаемости патологии у азиатов была более чем в 2 раза выше, чем у представителей белой и негроидной расы [7].

Мальчики болеют на 50% чаще, чем девочки. Около 80–90% случаев заболевания регистрируются у детей в возрасте младше 5 лет, в среднем, в возрасте двух лет [8, 9]. Патология почти не встречается у детей в возрас-

G. Gaedicke, P.J. Hotama, B. Heineking

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Berlin  
Universitätsmedizin Berlin

## Kawasaki disease — an update

*The lecture presents a modern data on Kawasaki disease — an acute vasculitis with unknown etiology, among children younger than 5 years old. The algorithms of diagnostics and risk stratification are described. Authors review modern recommendation on treatment of children with Kawasaki disease and on peculiarities of their management after convalescence.*

**Key words:** children, Kawasaki disease, diagnostics, treatment, complications.



те младше 6 мес (только в 3% случаев из 443 пациентов) [10]. Последние исследования обращают особое внимание на случаи возникновения болезни Kawasaki у детей в возрасте старше 5 лет, т.к. из-за поздней диагностики у них повышается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений заболевания [11–13].

Частота рецидивов болезни Kawasaki в Японии достигает 3%. Описано 10-кратное повышение риска возникновения болезни у детей, имеющих братьев или сестер с болезнью Kawasaki и 2-кратное увеличение риска у детей, чьи родители были больны данной патологией [14, 15]. Увеличение частоты случаев возникновения болезни Kawasaki отмечено в январе и июне-июле.

## ЭТИОЛОГИЯ

Этиология болезни Kawasaki остается неясной, хотя клиника и эпидемиология заболевания свидетельствуют в пользу инфекционного характера заболевания. Болезнь имеет следующие черты, присущие инфекционному процессу: способность купироваться самостоятельно, течение чаще нерезидивирующее, наличие лихорадки, сыпи, энантемы, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии. На инфекционную природу заболевания указывают также и такие особенности, связанные с эпидемиологией заболевания, как возникновение у детей младшего возраста, сезонность (зимне-весенняя), наличие всплеск с волнообразным географическим распространением, явная эпидемиологическая цикличность. При проведении лабораторных тестов выявляется лейкоцитоз со «сдвигом влево», повышение числа лейкоцитов в моче, плеоцитоз, что также характерно для инфекций. Тем не менее, попытки выделить возбудителя с использованием культуральных и серологических методов, также как и заражение животных, не дали положительных результатов. Существует гипотеза, что болезнь Kawasaki вызывается повсеместно распространенным возбудителем, и симптомные формы возникают только у генетически предрасположенных к болезни Kawasaki лиц, в частности у азиатов. Низкая заболеваемость детей первых месяцев жизни может быть объяснена пассивной иммунизацией новорожденных материнскими антителами, взрослые не болеют ввиду наличия у них иммунитета.

Попытки привязать возникновение болезни Kawasaki к последствиям воздействия на организм лекарственных веществ или каких-либо повреждающих агентов — токсинов, пестицидов, химикатов, тяжелых металлов — провалились, несмотря на то, что отмечено сходство в клинике болезни Kawasaki и акродинии (гиперчувствительность к ртути)<sup>1</sup>.

В феврале 2005 г. F. Esper и соавт. высказали предположение о том, что этиологическим фактором болезни Kawasaki является коронавирус [16]. Такие выводы были сделаны на основании исследования с участием детей с болезнью Kawasaki. Из слизи носоглотки почти всех больных при помощи полимеразной цепной реакции

был выделен коронавирус, в то время как в контрольной группе вирус был выделен только у 1 из 22 детей [16]. Тем не менее, пять последующих исследований не подтвердили данную гипотезу.

В недавних публикациях выдвигается другое предположение: иммунная восприимчивость к болезни Kawasaki является скорее олигоклональной (антиген-зависимой, аналогичной к восприимчивости к обычным антигенам), чем поликлональной (характерной для восприимчивости суперантигена); в этом процессе главную роль играют плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин A (IgA) [17–19]. Массивная инфильтрация дыхательных путей плазматическими клетками при болезни Kawasaki сходна с таковой, возникающей при тяжелых вирусных инфекциях, что позволяет предположить, что этиологический фактор (или факторы) болезни Kawasaki проникают в организм через дыхательные пути [19]. Вырабатываемые при этом ферменты, в том числе и металлопротеиназы, способны нарушать целостность стенки артерий, что представляется важным в плане развития аневризм [20]. Важную роль в развитии васкулита, возможно, играют фактор роста сосуда эндотелия (англ. VEGF), фактор активации и хемотаксиса моноцитов (англ. MCAF или MCP-1), фактор некроза опухоли (ФНО) α, а также различные интерлейкины [21–23].

## ДИАГНОСТИКА

Не существует методов диагностики, специфических для болезни Kawasaki. Диагноз основывается на выявлении у больного патогномичных симптомов (табл. 1). Дополнительные клинично-лабораторные данные часто помогают поставить правильный диагноз. Течение болезни Kawasaki может быть разделено на следующие стадии: острая фебрильная, подострая и выздоровление (табл. 2).

Таблица 1. Диагностические критерии болезни Kawasaki

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка в течение 5 дней или более;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Присутствие как минимум 4 из 5 симптомов:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• двусторонняя инъектированность конъюнктив без образования экссудатов;</li> <li>• патологические изменения слизистых оболочек губ и полости рта (эритема, трещины губ, «клубничный» язык, распространенная инъектированность слизистых оболочек полости рта и глотки);</li> <li>• симптомы со стороны конечностей:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• острые (эритема ладоней, подошв; отек кистей, стоп);</li> <li>• подострые (околоногтевое шелушение пальцев рук и ног на 2–3 нед болезни);</li> </ul> </li> <li>• полиморфная эритема;</li> <li>• шейная лимфаденопатия (<math>\geq 1,5</math> см в диаметре), обычно односторонняя.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Синонимы: болезнь Selter-Swift-Feer'a, «вегетативный невроз маленьких детей», трофо-1 дерматоневроз, паралич вегетативной системы, дерматополиневрит, *acrodynia infantilis*, *pink disease* (красная болезнь), *erythroedema* (красный отек) и др. Этиология заболевания неизвестна, возможно, инфекционной природы. Возникновение заболевания характеризуется расстройством общего состояния (угнетенное настроение, беспокойный сон, плохой аппетит), сыпью милиарного типа с последовательным шелушением, главным образом, на ладонях и подошвах, потением, цианозом или краснотой периферических частей (нос, кисти, ступни), гипотонией мышц, ослаблением двигательной способности, наконец, учащением пульса и повышением кровяного давления (прим. ред.).

**Таблица 2.** Клинические стадии болезни Kawasaki

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1–2 нед
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Начиная с 30 дня болезни
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	6–8 нед после начала заболевания

### Основные клинические симптомы

Классические симптомы болезни Kawasaki — лихорадка в течение как минимум 5 дней, возникающая без видимых причин в сочетании с 4 или 5 основными клиническими симптомами: двусторонняя инъецированность конъюнктивы без выделения экссудата; поражение слизистой оболочки губ и ротовой полости по типу эритемы, трещины слизистой оболочки, «клубничный» язык, распространенная инъецированность слизистых оболочек полости рта и глотки (рис. 1); эритема ладоней, подошв, отек кистей и стоп (в острой фазе), околоногтевое шелушение пальцев рук и ног на 2–3 нед болезни (в стадии выздоровления); полиморфная экзантема; шейная лимфаденопатия (более 1,5 см в диаметре), обычно односторонняя [3]. Обычно все перечисленные клинические признаки не проявляются в одно и то же время, и часто требуется внимательное наблюдение пациента в течение нескольких дней для того, чтобы поставить верный диагноз. Больным, у которых выявлена лихорадка, продолжающаяся 5 дней и более, и не менее 4-х главных клинических признаков и поражение коронарных артерий (при двухмерной эхокардиографии — ЭхоКГ, или коронарографии), может быть поставлен диагноз болезни Kawasaki.

**Рис. 1.** Типичное выражение лица больного в острую фазу болезни Kawasaki (красные губы, «клубничный» язык, «сухой» конъюнктивит)



При наличии лихорадки, продолжающейся более 5 дней в сочетании хотя бы с одним из главных клинических признаков, болезнь Kawasaki должна учитываться при проведении дифференциального диагноза.

Для лихорадки характерно ремитирующее течение с высокими пиками и резистентностью к антибиотикам. Температура тела обычно повышается до 39°C, а во многих случаях и выше 40°C. В отсутствии лечения лихорадка продолжается 1–2 нед (в среднем, 11 дней), но может продлиться до 3–4 нед. При условии адекватной терапии температура тела нормализуется в течение 2 дней. Продолжительная лихорадка является фактором риска развития поражений коронарных артерий.

Двусторонняя инъецированность конъюнктивы выявляется у более чем 90% пациентов. Ее можно выявить сразу после начала лихорадки. Чаще поражается конъюнктива глазных яблок, реже — конъюнктива век, отмечается небольшая инъекция лимба (неваскуляризированной зоны вокруг зрачка, непосредственно прилегающей к роговице). Инъецированность обычно не сопровождается нагноением и часто безболезненна. Она не сопровождается отеком конъюнктивы или изъязвлением роговицы. При обследовании в свете щелевой лампы можно обнаружить острый иридоциклит легкой степени или передний увеит. Дети часто жалуются на светобоязнь.

Изменения слизистой оболочки губ и полости рта представлены:

- эритемой, сухостью, появлением трещин, шелушением, кровотечениями из слизистой губ;
- диффузной эритемой слизистой оболочки полости рта и глотки;
- «клубничным языком» с выступающими грибовидными сосочками и эритемой.

Изъязвление слизистой оболочки, появление налета в глотке и пятна Коплика нетипичны для болезни Kawasaki.

Отчетливо выявляются поражения конечностей. Для острой фазы болезни характерна эритема ладоней и подошв или плотные, иногда болезненные уплотнения кистей и стоп, или присутствие сразу обоих признаков. В подострой стадии (в течение 2–3 нед после начала лихорадки) выявляется околоногтевое шелушение пальцев рук и ног, оно может распространяться на ладони и подошвы (рис. 2, 3 А–Б). Через 1–2 мес после начала лихорадки можно заметить глубокие поперечные бороздки на ногтях пациента (линии Бо; рис. 4). Обычно линии

остаются на ногтевой пластине вплоть до полной ее замены, в некоторых случаях ноготь «выпадает».

Эритематозная сыпь обычно появляется на 5 день после начала лихорадки. Сыпь может носить самый различный характер, наиболее часто встречается неспецифическая диффузная макулопапулезная эритема. Возможно появление уртикарной экзантемы, скарлатиноподобной сыпи, различных типов эритемы, реже мелких пустул. Высыпания чаще распространенные, располагаются на туловище и конечностях с усилением в области промежности, где рано начинается шелушение кожи (рис. 5). Шейная лимфаденопатия — еще один часто встречающийся симптом болезни Kawasaki. Обычно лимфоузлы переднего шейного треугольника увеличены с одной сто-

**Рис. 2.** Пластинастое шелушение на кончиках пальцев



**Рис. 3.** Пластинастое отслоение эпидермиса кистей рук (А) и подошвы ног (Б)



**Рис. 4.** Появление линии Бо через 3 мес после острой фазы болезни Kawasaki (публикуется с разрешения проф. Т. Kawasaki)



**Рис. 5.** Полиморфная (в данном случае — кореподобная) эритема туловища





роны. Классическим критерием заболевания является увеличение нескольких лимфоузлов до 1,5 см в диаметре и более. Лимфоузлы плотные на ощупь, неподвижные, не эластичны или слабоэластичны, не содержат гноя (при пункции), покраснения кожи над лимфоузлом не наблюдается.

### Другие признаки заболевания

#### Сердечно-сосудистая симптоматика

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной длительного течения болезни и даже смертности больных. Чаще всего при болезни Kawasaki возникают аневризмы коронарной артерии (в 20–25% случаев при отсутствии лечения, но лишь в 4% случаев, если проводится адекватная терапия) [24]. Другими сердечно-сосудистыми осложнениями заболевания являются миокардит, пролапс клапанов сердца, артериит без образования аневризм, выпотной перикардит. Подобные патологические изменения, обнаруженные при ЭхоКГ, могут значительно помочь в уста-

новлении диагноза болезни Kawasaki при ее атипичном течении или неполном наборе «главных» признаков заболевания.

#### Аневризмы коронарных артерий

Согласно классификации Американской ассоциации сердца, аневризмы разделяются на следующие классы [3, 25]:

- малые (внутренний диаметр < 5 мм);
- средние (внутренний диаметр составляет 5–8 мм);
- гигантские (внутренний диаметр > 8 мм) (рис. 6).

Министерство здравоохранения Японии предлагает считать аневризмой расширение коронарной артерии до 3 мм во внутреннем диаметре у детей в возрасте младше 5 лет и более 4 мм у детей в возрасте 5 лет и старше, а также, если внутренний диаметр сосуда в 1,5 раза превышает диаметр соседнего «референсного» сегмента, или если просвет коронарной артерии имеет неправильную форму [26]. Современные данные о возникновении аномалий коронарных артерий (АКА), как осложнений болезни Kawasaki, основываются именно на этих критериях.

Известны некоторые факторы риска развития аномалий коронарных артерий. Так, в исследовании D. Song и соавт. было показано, что влияние некоторых факторов на риск развития аномалий коронарных артерий зависит от возраста ребенка (анализировались дети в возрасте до 1 года и старше 5 лет с развившимися аномалиями коронарных артерий и без них) [27]. У детей в возрасте младше 1 года аномалии коронарных артерий развиваются чаще в том случае, если клиническая картина болезни Kawasaki неполная. У больных в возрасте старше 5 лет риск возникновения аномалий коронарных артерий повышается, если у них развивается невосприимчивость к внутривенному введению гамма-глобулина, которую можно распознать по наличию более продолжительной лихорадки после введения этого перпарата. К тому же, у таких больных выше оценка риска по шкале Харада (табл. 3).

#### Миокардиты

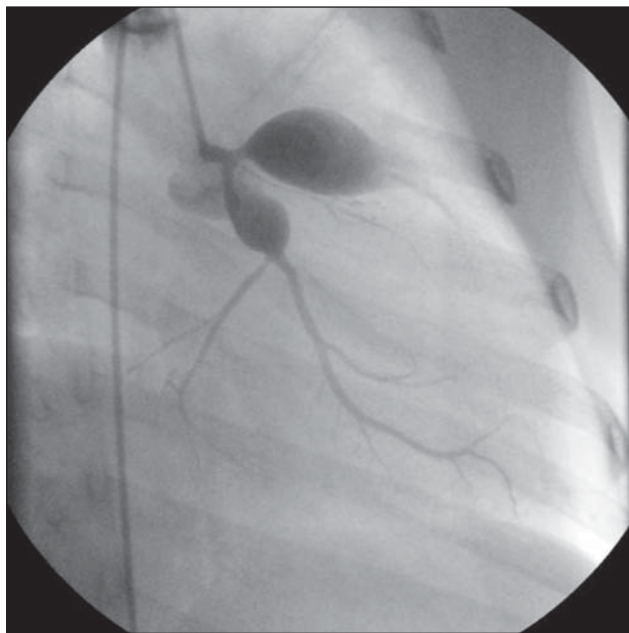
Миокардиты, выявляемые при аутопсии или биопсии миокарда, являются частым признаком болезни Kawasaki. Степень тяжести развившегося миокардита не коррелирует с наличием и отсутствием риска развития аневризмы коронарной артерии [28, 29]. Сократительная активность миокарда быстро восстанавливается после внутривенного введения гамма-глобулина, что позволяет предположить наличие действия на миокард циркулирующих токсинов или активированных цитокинов [30].

#### Пролапс клапанов

Возникновение пролапса митрального клапана после завершения острой стадии заболевания является следствием ишемии миокарда. Тем не менее, описаны случаи позднего возникновения вальвулитов, не связанных с ишемией.

Наличие пролапса аортального клапана впервые было описано H. Nakano и соавт. Это нарушение при проведении ангиографии определялось приблизительно у 5% детей с болезнью Kawasaki, и было обусловлено возникновением вальвулита [31]. Аортальная регургитация с помощью ЭхоКГ выявляется у 4% больных [30].

**Рис. 6.** Коронарная ангиография: визуализация 2-х больших аневризм в ветвях правой коронарной артерии



**Таблица 3.** Шкала Харада

Факторы риска
1. Лейкоцитоз $\geq 12$ тыс. кл/мм <sup>3</sup>
2. Число тромбоцитов $< 35 \times 10^4$ кл/мкл
3. Сывороточный уровень С-реактивного белка $\geq 4$ мг/дл
4. Уровень гематокрита $< 35\%$
5. Уровень сывороточного альбумина $< 3,5$ г/дл
6. Пол: мужской
7. Возраст $\geq 12$ мес



### Поражения других сосудов

Болезнь Kawasaki является причиной васкулитов несердечных артерий среднего диаметра. Системное возникновение аневризм отмечено у 2% больных, в большинстве случаев имеющих и поражение коронарных артерий. Наиболее часто поражаются почечные, мезентериальные, подвздошные, печеночные, селезеночные, подмышечные артерии и сосуды, кровоснабжающие яичники и яички, поджелудочную железу [32, 33].

### Другие симптомы заболевания

В первую неделю болезни возникают артриты и артралгии, в процесс воспаления вовлекается множество суставов, начиная от межфаланговых, заканчивая крупными суставами. После 10 дня болезни также возможно возникновение артритов и артралгий. В этом случае в воспалительный процесс вовлекаются крупные суставы, в частности, коленные и голеностопные.

У детей с болезнью Kawasaki появляется большое количество симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, боль в животе, увеличение размеров печени, желтуха, острый некалькулезный холецистит. Такие симптомы наблюдаются у 15% больных в течение первых 2 нед болезни [34].

Часто при болезни Kawasaki можно наблюдать транзиторную потерю слуха (на 20–35 дБ), который впоследствии почти всегда восстанавливается [35, 36]. Редко возникают отек яичек, инфильтраты в легких, выпот в плевральную полость и гемофагоцитарный синдром. Мочевыделительная система при болезни Kawasaki, как правило, остается интактной, за исключением стерильной лейкоцитурии. В отдельных случаях отмечается развитие острого интерстициального нефрита, выраженной протеинурии и острой почечной недостаточности [37–39].

### Лабораторные исследования

Несмотря на то, что результаты лабораторных исследований неспецифичны (табл. 4), они могут быть полезны при диагностике болезни Kawasaki у больных с недостаточно выраженной клинической симптоматикой.

Лейкоцитоз ( $> 15$  тыс. кл  $\text{мм}^3$ ) с нейтрофильным сдвигом влево обычно проявляется в острой стадии болезни. Появляются маркеры острой фазы воспаления: увеличивается СОЭ и повышается концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови. Нормализация этих показателей происходит к 6–10 нед после начала заболевания. На второй неделе болезни типично выявление тромбоцитоза (500–1000 тыс. кл  $\text{мм}^3$ ), число тромбоцитов продолжает увеличиваться и достигает пика на 3-й нед, а затем постепенно приходит в норму к 8-й нед болезни при отсутствии осложнений.

Анализ экссудата, полученного при пункции суставов у больных с артритом, выявляет повышенное содержание лейкоцитов (125–300 тыс. кл.  $\text{мм}^3$ ), нормальный уровень глюкозы, отсутствие грамотрицательных микроорганизмов [40].

В сыворотке крови детей с болезнью Kawasaki выявляется дислипидемия со снижением уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина AI, и повышением концентрации триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [41–44].

У 10% больных выявляется небольшая гипербилирубинемия, менее чем у 40% больных выявляется небольшое

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований

Лабораторные признаки болезни Kawasaki
Лейкоцитоз ( $\geq 15$ тыс. кл $\text{мм}^3$ )
Маркеры острой фазы воспаления (СРБ $\geq 3,0$ мг/дл или СОЭ $\geq 40$ мм/ч)
Нормоцитарная нормохромная анемия
Пиурия: $\geq 10$ лейкоцитов в поле зрения
Уровень сывороточных трансаминаз $> 50$ Ед/л
Сывороточный альбумин $\leq 3,0$ г/дл
Тромбоцитоз ( $\geq 450$ тыс. кл $\text{мм}^3$ ) после 7-го дня болезни
Лейкоцитоз в цереброспинальной жидкости

или среднее повышение уровня трансаминаз [45]. Для болезни Kawasaki типична гипоальбуминемия, свидетельствующая о наличии более тяжелого и длительного острого периода заболевания.

Микроскопия мочевого осадка выявляет непостоянную стерильную лейкоцитурию, хотя полученная при пункции мочевого пузыря моча не содержит повышенного числа лейкоцитов, что свидетельствует о наличии уретрита. В спинномозговой жидкости обнаруживается плеоцитоз с преобладанием мононуклеаров при нормальном уровне глюкозы и белка.

### ЛЕЧЕНИЕ

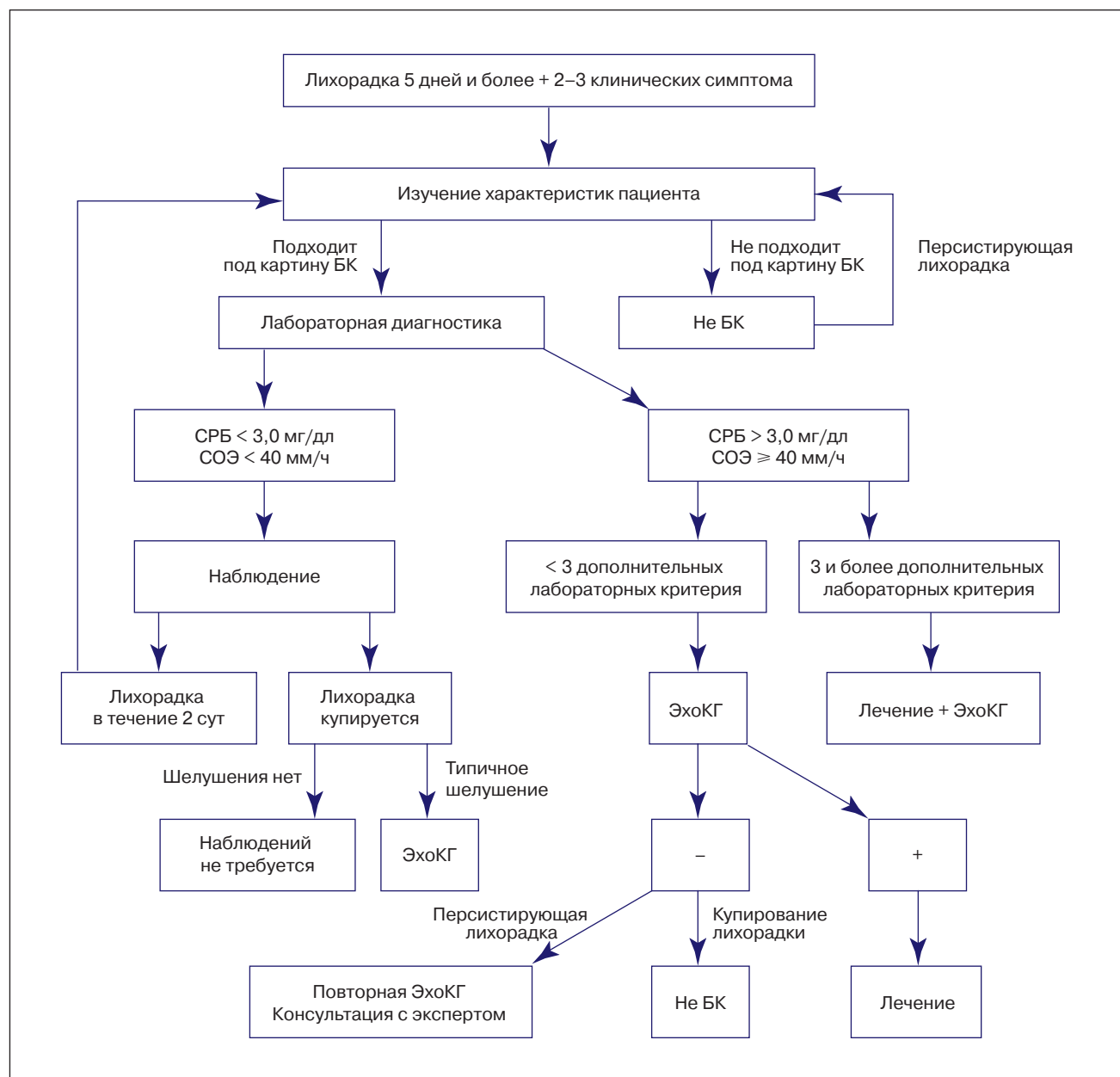
Вовремя установленный диагноз и адекватная терапия являются залогом достижения оптимального результата у детей с болезнью Kawasaki. Препаратом выбора в начале лечения является внутривенное введение иммуноглобулина в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, что позволяет снизить вероятность возникновения аневризм коронарной артерии с 20 до 4% при условии, что лечение начато в первые 10 дней болезни [46]. При отсутствии ответа на терапию внутривенным иммуноглобулином возможно назначение глюкокортикоидов. Некоторые публикации описывают эффективность такого метода, однако целесообразность назначения стероидов все еще является спорной.

Принимая во внимание то, что клиническая картина болезни Kawasaki не всегда полностью соответствует классическим критериям заболевания, был разработан алгоритм, помогающий практическому врачу правильно поставить диагноз и провести лечение таких пациентов (рис. 7) [47].

### Аспирин

Аспирин уже многие годы используется для лечения болезни Kawasaki, т.к. он обладает противовоспалительным (в больших дозах) и антиагрегантным (в малых дозах) эффектом. В острой стадии заболевания аспирин назначается в дозировке 80–100 мг/кг массы тела в сутки в 4 приема, в комбинации с внутривенным введением гамма-глобулина. При отсутствии лихорадки в течение 48–72 ч дозу аспирина снижают для достижения только антиагрегантного эффекта (3–5 мг/кг массы тела в сутки

Рис. 7. Алгоритм диагностики болезни Kawasaki с неполной симптоматикой [52]



Примечание.

БК — болезнь Kawasaki; CRP — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ЭхоКГ — эхокардиография.

в один прием). Аспирин в малых дозах назначают до нормализации уровня маркеров острого воспаления (СОЭ, число тромбоцитов), если в течение 6–8 нед от начала заболевания при ЭхоКГ не было выявлено аневризм коронарных артерий [47].

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что аспирин не способен снижать частоту возникновения аномалий коронарных артерий [48]. В экспериментальном исследовании, выполненном А. С. Lau и соавт., изучалась эволюция аномалий коронарных артерий на модели болезни Kawasaki, которая воспроизводилась путем введения экстракта клеточной мембраны *Lactobacillus casei*

в брюшную полость мышей [49]. Было выявлено, что существуют 3 критические стадии формирования аневризмы. На первой стадии введение экстракта приводило к массивной активации Т-клеток. Активация иммунной системы сопровождалась продукцией ФНО α (вторая стадия), являющегося обязательным участником поражения коронарных артерий у мышей. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Kawasaki также отмечено повышение уровня ФНО α. На третьей стадии ФНО α запускал каскадный механизм активации патологических биохимических реакций, одним из компонентов которого является активация экспрессии гена матриксной метал-

лопротеиназы 9 (ММП 9) в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Продолжительная экспрессия и активация ММП 9 в клетках гладкой мускулатуры приводит к разрушению эластина, что является ключевым моментом формирования аневризмы. Исследование показало, что аспирин в терапевтических концентрациях 0,1–0,25 мг/мл, вводимый мышам (соответствует высоким дозам аспирина у детей), не только не способен ингибировать ни одну из трех стадий развития аневризмы, но и приводит к повышению продукции ФНО  $\alpha$  [49]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что аспирин может быть использован только как антипиретик и антиагрегант, что не требует назначения высоких доз препарата.

### Внутривенный иммуноглобулин

Механизм эффективности внутривенного введения иммуноглобулина при болезни Кавасаки остается невыясненным. Введение иммуноглобулина оказывает общее противовоспалительное действие, купирует лихорадку и снижает концентрацию в крови маркеров воспаления. Многократно описана эффективность внутривенного иммуноглобулина в снижении риска возникновения аномалий коронарных артерий [47, 48]. Исследование, проведенное А.С. Lau и соавт. показало, что введение внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах ингибирует активацию лимфоцитов и снижает продукцию ФНО  $\alpha$ , но не предотвращает выработку им активированных протеаз. Низкие концентрации иммуноглобулина не полностью предотвращают синтез ФНО  $\alpha$  и, соответственно, не препятствуют дальнейшей продукции ММП 9 и ее повреждающему действию на эластин [49].

Внутривенно иммуноглобулин в дозе 2 г/кг массы тела должен быть введен пациенту в течение 12 ч после установления диагноза. Для максимального эффекта диагноз должен быть установлен как можно раньше, в течение 7–10 дней от начала болезни [47]. Показано, что у 5% детей минимальные транзиторные поражения коронарных артерий, а у 1% — большие аневризмы, возникают даже при своевременно (в первые 10 дней болезни) начатом лечении — введении иммуноглобулина [25, 48]. Если больной не отвечает на стартовую терапию внутривенным иммуноглобулином, введение препарата в той же дозе повторяют в течение 36–48 ч после первой инфузии.

### Глюкокортикоиды

Несмотря на лечение внутривенным иммуноглобулином, у 10–20% больных отмечается непрекращающаяся или рецидивирующая лихорадка. У таких пациентов риск развития аномалий коронарных артерий повышен. Исследования показали, что стартовое лечение болезни Кавасаки глюкокортикоидами, так же как и при неэффективности аспирина и иммуноглобулина в случае развития персистирующей или рецидивирующей лихорадки купирует повышение температуры тела. Тем не менее, эффективность кортикостероидов при данной патологии не доказана.

Глюкокортикоиды показаны пациентам, не отвечающим на повторное (2-кратное) введение иммуноглобулина (с персистирующей или рецидивирующей лихорадкой, признаками острого воспаления). Наиболее часто используемый режим терапии стероидами включает в себя внутривенное введение метилпреднизолонa в дозе 30 мг/кг

массы тела в течение 2–3 часов 1 раз в день в течение 2–3 сут [47].

S. Ogata и соавт. в своей публикации отметили, что пульс-терапия кортикостероидами может быть более эффективна для уменьшения продолжительности лихорадки у пациентов с болезнью Кавасаки, резистентных к терапии иммуноглобулином, чем повторные введения иммуноглобулина. Пульс-терапия глюкокортикоидами может быть столь же эффективной как и повторные инфузии иммуноглобулина для предотвращения развития аномалий коронарных артерий [50].

### Блокаторы ФНО $\alpha$

Как было показано выше, во время острой стадии болезни Кавасаки происходит активация Т клеток с продукцией ФНО  $\alpha$ , который ответственен за появление классических симптомов системной воспалительной реакции. Локальная продукция ФНО  $\alpha$  ведет к деструкции экстрацеллюлярного матрикса и индукции выработки ММП 9, запускающей деградацию эластина, что является признаком формирования аневризмы. Принимая во внимание столь важную роль ФНО  $\alpha$  в развитии болезни Кавасаки, в стартовой терапии могут быть эффективно использованы блокаторы ФНО  $\alpha$ , которые назначаются вместе или вместо внутривенного введения иммуноглобулина, как препараты первой линии. К сожалению, в настоящий момент существуют только описания нескольких случаев эффективного лечения болезни Кавасаки, резистентной к традиционной терапии, блокатором ФНО  $\alpha$  (инфликсимабом) [51–55].

### Ведение пациентов с болезнью Кавасаки и поражениями коронарных артерий

Принципы ведения больных с аномалиями коронарных артерий при болезни Кавасаки различаются в зависимости от степени тяжести патологии. Согласно классификации Американской ассоциации сердца, такие пациенты делятся на 5 групп в зависимости от Z-оценки (Z-score) и морфологии поражения коронарной артерии (табл. 5) [47].

Лечение должно включать в себя антиагрегантную терапию аспирином, возможно в комбинации с дипиридамолом или клопидогрелом, антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) или комбинацию антиагрегантной и антикоагулянтной терапии варфарином в сочетании с аспирином.

При асимптомных формах болезни Кавасаки с небольшими поражениями коронарных артерий терапия аспирином в низких дозах должна быть длительной. Комбинация аспирина с другими препаратами, обладающими сходным действием (дипиридамолом или клопидогрелом) используется при увеличении объемов повреждения артерий или при стойком повышении содержания тромбоцитов ( $> 1$  млн кл. мм<sup>3</sup>). Комбинация аспирина с внутривенными инфузиями гепарина назначается при больших или быстро увеличивающихся аневризмах. Для пациентов с гигантскими аневризмами наиболее целесообразным считается назначение низких доз аспирина в сочетании с варфарином до достижения значений международного нормализованного отношения (МНО), равных 2,0–2,5.

Случаи тромбоза коронарных артерий у детей с болезнью Кавасаки, к счастью, достаточно редки. Так как у детей не было проведено контролируемых исследований, прак-

Таблица 5. Стратификация риска при болезни Kawasaki (по данным Американской ассоциации сердца) [52]

Уровень риска	Фармакотерапия	Наблюдение и диагностика	Инвазивные процедуры
I (нет патологических изменений коронарных артерий на любой стадии болезни)	Не проводится в первые 6–8 нед	Определение сердечно-сосудистого риска, наблюдение с интервалами 5 лет	Не рекомендуется
II (транзиторная эктазия коронарных артерий, исчезающая в течение 6–8 нед)	Не проводится в первые 6–8 нед	Определение сердечно-сосудистого риска, наблюдение с интервалами 3–5 лет	Не рекомендуется
III (одна малая или средняя аневризма главной коронарной артерии или ее ветви)	Низкие дозы аспирина (3–5 мг/кг в сутки), как минимум до момента регрессии аневризмы	Ежегодный осмотр кардиологом с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ в сочетании с определением сердечно-сосудистого риска; стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии 1 раз в 2 года	Ангиография при невозможности проведения инвазивных тестов для определения ишемии миокарда
IV (более 1 большой или гигантской аневризмы коронарной артерии, множественные аневризмы одной коронарной артерии с обструкцией)	Продолжительная терапия низкими дозами аспирина, варфарином (с уровнем МНО 2,0–2,5) или низкомолекулярным гепарином (до уровня анти-фактора Ха 0,5–1,0 Ед/мл), при гигантских аневризмах необходима комбинированная терапия этими препаратами	Осмотр 2 раза в год с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии 1 раз в год	Первая ангиография на 6–12 мес или ранее (в зависимости от клинических показаний), повторная ангиография при невозможности проведения инвазивных тестов, повторная элективная ангиография при наличии показаний
V (обструкция коронарной артерии)	Продолжительная терапия низкими дозами аспирина, варфарином или низкомолекулярным гепарином при гигантских аневризмах; использование бета-блокаторов как препаратов выбора для уменьшения потребления кислорода миокардом	Осмотр 2 раза в год с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии — 1 раз в год	Ангиография для определения тактики терапии

тика лечения коронарных тромбозов соответствует алгоритму лечения острого коронарного синдрома у взрослых (табл. 6) [47]. Отдельные исследования сообщают о более или менее успешном лечении тромбоза коронарных артерий у детей разного возраста с применением стрептокиназы [56, 57], урокиназы [58–60], фактора активации тканевого плазминогена [61, 62]. Перспективным в антитромботической терапии детей с болезнью Kawasaki может быть использование ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаба).

Небольшой процент детей с болезнью Kawasaki и развившимися аномалиями коронарных артерий нуждаются в хирургическом лечении и катетеризации коронарных артерий. Наиболее частым хирургическим вмешательством в такой ситуации является аортокоронарное шунтирование с наложением анастомоза между коронарными и внутренними грудными артериями, который более долговечен, чем анастомоз с подкожной веной [63]. Хирургическая реваскуляризация может быть методом выбора при наличии тяжелой окклюзии главного ствола левой главной коронарной артерии, более одной главной коронарной артерии, окклюзии в проксимальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии, риске тромбоза коллатеральных ветвей коронарной артерии или всего выше перечисленного [64]. Катетеризация коронарных артерий, включая баллонную ангиопласти-

ку, ротационную аблацию и стентирование, проводятся большей частью в Японии. Результаты таких процедур обнадеживают. Исследовательский комитет министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии сформулировал рекомендации, согласно которым катетеризация коронарных артерий должна выполняться у пациентов с болезнью Kawasaki и симптомами ишемии миокарда или у пациентов без нее, но у которых стрессовый тест показывает наличие обратимой ишемии, а также у больных без симптомов ишемии, но более чем с 75% стенозом левой передней нисходящей коронарной артерии [65]. Описано несколько случаев трансплантации сердца пациентам с болезнью Kawasaki, у которых развилась тяжелая, необратимая дисфункция миокарда и тяжелые поражения коронарных артерий, и у больных, которым не может быть выполнена процедура аортокоронарного шунтирования или катетеризация коронарных сосудов [66].

В настоящее время не существует рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов, перенесших в детстве болезнь Kawasaki. Нет также и характеристик коронарных артерий, которые способны были бы подтвердить наличие болезни Kawasaki в анамнезе. У больных, перенесших болезнь Kawasaki, могут наблюдаться аневризмы, кальцификация и стенозы коронарных артерий, а также недостаточность клапанов сердца из-за раз-



**Таблица 6.** Антиагрегантная, антикоагулянтная и тромболитическая терапия

Лекарственный препарат	Путь введения	Дозировка
Аспирин	<i>Per os</i>	Антиагрегантная доза 3–5 мг в сутки
Клопидогрел	<i>Per os</i>	От 1 мг/кг в сутки до максимальной (для взрослых) 75 мг в сутки
Дипиридамол	<i>Per os</i>	2–6 мг/кг в сутки в 3 приема
Нефракционированный гепарин	Внутривенно	Нагрузочная доза: 50 Ед/кг, инфузионно: 20 Ед/кг. Поддерживающая доза для достижения терапевтического эффекта определяется по плазменному уровню гепарина, равному 0,35–0,7; по активности анти-фактора Ха или по АЧТВ (60–85 сек)
Низкомолекулярный гепарин	Подкожно	<b>Новорожденные:</b> Лечение: 3 мг/кг в сутки, в 2 введения Профилактика: 1,5 мг/кг в сутки, в 2 введения <b>Дети и подростки:</b> Лечение: 2 мг/кг в сутки, в 2 введения Профилактика: 1 мг/кг в сутки, в 2 введения Поддерживающая доза для достижения терапевтического эффекта определяется по активности анти-фактора Ха, равной 0,5–1,0 Ед/мл
Абциксимаб	Внутривенно	Болюсно: 0,25 мг/кг Инфузионно: 0,125 мг/кг в мин в течение 12 ч
Стрептокиназа	Внутривенно	Болюсно: 1000–4000 Ед/кг в течение 30 мин Инфузионно: 1000–1500 Ед/кг в ч
Фактор активации плазминогена	Внутривенно	Болюсно: 1,25 мг/кг Инфузионно: 0,1–0,5 мг/кг в час в течение 6 ч, после чего провести повторную оценку необходимости введения препарата
Урокиназа	Внутривенно	Болюсно: 4400 Ед/кг в течение 10 мин Инфузионно: 4400 Ед/кг в ч
Варфарин	<i>Per os</i>	0,1 мг/кг в сутки, ежедневно (0,05–0,34 мг/кг в день; до достижения значений МНО, равных 2,0–2,5)

вития соединительной ткани в створках клапанов, прогрессирующая дилатация луковицы аорты и диффузный фиброз миокарда из-за перерождения мышечной ткани в соединительную в области ишемии или инфаркта.

Поражения коронарных артерий с развившимися в результате болезни Kawasaki аневризмами значительно отличаются от атеросклеротических. Строение их аномально, но, несмотря на это, кровоток в коронарных артериях нормализуется и ангиографически выявляется феномен «выздоровления». Типичны поражения по типу отдельных очагов миоинтимальной пролиферации, связанной с поражением эластических волокон средней оболочки коронарных артерий и некроза гладкомышечных клеток, с фиброзированием и кальцификацией [67]. В 2003 г. Японское общество кровообращения (Japanese Circulation Society) опубликовало клинические руководства, основанные на мнении экспертов, в которых даются рекомендации по диагностике и лечению взрослых с болезнью Kawasaki в анамнезе (табл. 7) [68].

У пациентов с отсутствием симптомов заболевания выполняется стандартная процедура определения сердечно-сосудистого риска в сочетании со специфическими исследованиями, направленными на выявление субклинической ишемии, недостаточности клапанов сердца, фиброза миокарда, вызванных перенесенной болезнью Kawasaki. Необходимо провести исследование липидного

профиля, сывороточного уровня С-реактивного белка, ЭКГ, ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ.

Больных с персистирующими или регрессирующими аневризмами необходимо регулярно обследовать для определения необходимости оперативного вмешательства. Ангиография, выполненная в режиме компьютерной томографии, является наилучшим методом выявления стеноза и кальцификаций коронарных артерий. В настоящее время четко не определено, какая фармакотерапия необходима больным с персистирующими и регрессирующими аневризмами. Тем не менее, в небольших канадских и японских исследованиях показано, что применение варфарина с поддержанием МНО в диапазоне значений 2,0–2,5 повышает выживаемость больных, перенесших болезнь Kawasaki. Рассматривается необходимость проведения терапии аспирином и другими антиагрегантами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Kawasaki — острое купирующееся самостоятельно заболевание по типу васкулита с неясной этиологией. Оно распространено по всему миру, заболевают, в основном, дети младшего возраста. Болезнь Kawasaki является первой по частоте причиной возникновения приобретенных пороков сердца в США и Японии. Вовремя начатое лечение с применением иммуноглобулина

**Таблица 7.** Руководства по диагностике и ведению больных с сердечно-сосудистыми осложнениями болезни Kawasaki (по материалам Японского общества кровообращения)

Группа риска (согласно AAC)	Рекомендации
I–II	Неинвазивное обследование 1 раз в 3–4 года. Терапия не показана*
III–V при бессимптомном течении	Обследование каждые 4–6 мес с использованием неинвазивных методов. Ангиография 1 раз в 2–3 года. Лечение низкими дозами аспирина
III–V при наличии симптомов	Обследование каждые 3–4 мес с использованием инвазивных технологий и ангиографии по необходимости. Лечение низкими дозами аспирина; назначение других лекарственных препаратов определяется состоянием сердечно-сосудистой системы

*Примечание.*

\* Неинвазивные методы исследования: нагрузочные тесты, холтеровское мониторирование, чреспищеводная ЭхоКГ, магнитно-резонансная ангиография, КТ-ангиография. AAC — Американская ассоциация сердца.

и аспирина в острой фазе болезни может снизить риск возникновения эктазий и аневризм коронарных артерий до уровня < 5%. Недавние исследования показали, что болезнь Kawasaki сопровождается развитием хронических форм заболевания или резистентностью к стандартной терапии. Определение генетически обусловленных

факторов риска может быть полезным при идентификации пациентов, угрожаемых по развитию патологии коронарных артерий. Заболевание, открытое Томисаку Kawasaki в ходе клинических наблюдений 45 лет назад, до сих пор остается неизученным и все еще ждет будущих медицинских открытий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children // Jpn. J. Allergy. 1967. V. 16. P. 178–222.
2. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10-to 21-year follow up study of 594 patients // Circulation. 1996. V. 94. P. 1379–1385.
3. Dajani A.S., Taubert K.A., Gerber M.A. et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children // Circulation. 1993. V. 87. P. 1776–1780.
4. Taubert K.A., Rowley A.H., Shulman S.T. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever // J. Pediatr. 1991. V. 119. P. 279–282.
5. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M. et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan // Pediatrics. 2001. V. 107. P. 33.
6. Holman R.C., Curns A.T., Belay E.D. et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000 // Pediatrics. 2003. P. 112. P. 495–501.
7. Gardner-Medwin J.M., Dolezalova P., Cummins C. et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins // Lancet. 2002. V. 360. P. 1197.
8. Chang L.Y., Chang I.S., Lu C.Y. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996–2002 // Pediatrics. 2004. V. 114. P. 678.
9. Yanagawa H., Yashiro M., Nakamura Y. et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: From the nationwide incidence survey in 1991 and 1992 // Pediatrics. 1995. V. 95. P. 475.
10. Rosenfeld E.A., Corydon K.E., Shulman S.T. Kawasaki disease in infants less than 1 year of age // J. Pediatr. 1995. V. 126. P. 524.
11. Stockheim J.A., Innocentini N., Shulman S.T. Kawasaki disease in older children and adolescents // J. Pediatr. 2000. V. 137. P. 250–252.
12. Chang R.K. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997 // Pediatrics. 2002. V. 109, № 6. P. 87.
13. Momenah T., Sanatani S., Potts J. et al. Kawasaki disease in the older child // Pediatrics. 1998. V. 102, № 1. P. 7.
14. Hirata S., Nakamura Y., Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan // Acta Paediatr. 2001. V. 90. P. 40.
15. Uehara R., Yashiro M., Nakamura Y. et al. Kawasaki disease in parents and children // Acta Paediatr. 2003. V. 92. P. 694.
16. Esper F., Shapiro E.D., Weibel C. et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease // J. Infect Dis. 2005. V. 191. P. 499–502.
17. Rowley A.H., Eckerley C.A., Jack H.M. et al. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome // J. Immunol. 1997. V. 159. P. 5946–5955.
18. Rowley A.H., Shulman S.T., Spike B.T. et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 1334–1343.
19. Rowley A.H., Shulman S.T., Mask C.A. et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease // J. Infect Dis. 2000. V. 182. P. 1183–1191.
20. Takeshita S., Tokutomi T., Kawase H. et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease // Clin. Exp. Immunol. 2001. V. 125. P. 340–344.
21. Maeno N., Takei S., Masuda K. et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease // Pediatr. Res. 1998. V. 44. P. 596–599.
22. Asano T., Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti inflammatory effect of gamma globulin therapy // Scand J. Immunol. 2000. V. 51. P. 98–103.
23. Lin C.Y., Lin C.C., Hwang B. et al. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumour necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease // J. Pediatr. 1992. V. 121. P. 924–926.
24. Suzuki A., Kamiya T., Kuwuhara N. et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases // Pediatr. Cardiol. 1986. V. 7. P. 3.

25. Dajani A.S., Taubert K.A., Takahashi M. et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki Disease. Report from Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Circulation*. 1994. V. 89. P. 916–922.
26. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare. 1984.
27. Song D., Yeo Y., Ha K. et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age // *Eur. J. Pediatr*. 2009. V. 168, № 11. P. 1315–1321.
28. Anderson T.M., Meyer R.A., Kaplan S. Long-term echocardiographic evaluation of cardiac size and function in patients with Kawasaki disease // *Am. Heart J.* 1985. V. 110. P. 107–115.
29. Hiraishi S., Yashiro K., Oguchi K. et al. Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome. Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm // *Am. J. Cardiol.* 1981. V. 47. P. 323–330.
30. Ravekes W.J., Colan S.D., Gauvreau K. et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 87. P. 919–922.
31. Nakano H., Nojima K., Saito A. et al. High incidence of aortic regurgitation following Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 1985. V. 107. P. 59–63.
32. Landing B.H., Larson E.J. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same: comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan // *Pediatrics*. 1977. V. 59. P. 651–662.
33. Naoe S., Shibuya K., Takahashi K. et al. Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease // *Cardiol Young*. 1991. V. 1. P. 212–220.
34. Suddleson E.A., Reid B., Woolley M.M. et al. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome // *J. Pediatr. Surg.* 1987. V. 22. P. 956–959.
35. Sundel R.P., Cleveland S.S., Beiser A.S. et al. Audiologic profiles of children with Kawasaki disease // *Am. J. Otol.* 1992. V. 13. P. 512–515.
36. Knott P.D., Orloff L.A., Harris J.P. et al. Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study // *Am. J. Otolaryngol.* 2001. V. 22. P. 343–348.
37. Veiga P.A., Pieroni D., Baier W. et al. Association of Kawasaki disease and interstitial nephritis // *Pediatr. Nephrol.* 1992. V. 6. P. 421.
38. Ferriero D.M., Wolfsdorf J.I. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease // *Pediatrics*. 1981. V. 68. P. 405.
39. Salcedo J.R., Greenberg L., Kapur S. Renal histology of mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki Disease) // *Clin Nephrol.* 1998. V. 29. P. 47.
40. Hicks R.V., Melish M.E. Kawasaki syndrome // *Pediatr. Clin North Am.* 1986. V. 33. P. 1151–1175.
41. Newburger J.W., Burns J.C., Beiser A.S. et al. Altered lipid profile after Kawasaki Syndrome // *Circulation*. 1991. V. 84. P. 625–631.
42. Salo E., Resonen E., Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 1991. V. 119. P. 557–561.
43. Cabana V.G., Gidding S.S., Getz G.S. et al. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease // *Pediatr. Res.* 1997. V. 42. P. 651–655.
44. Okada T., Harada K., Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome) // *Jpn. Circ. J.* 1982. V. 46. P. 1039–1044.
45. Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group // *J. Pediatr.* 1991. V. 118. P. 680–686.
46. Newburger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1991. V. 324. P. 1633–1639.
47. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Pediatrics*. 2004. V. 114. P. 1708–1733.
48. Durongpisitkul K., Gururaj V.J., Park J.M. et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki Disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment // *Pediatrics*. 1995. V. 96. P. 1057–1061.
49. Lau A.C., Trang T.D., Ito S. et al. Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease // *Arthritis Rheumatism*. 2009. V. 60. P. 2131–2141.
50. Ogata S., Bando Y., Kimura S. et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy // *J. Cardiol.* 2009. V. 53. P. 15–19.
51. Weiss J.E., Eberhard B.A., Chowdury D. et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease // *J. Rheumatol.* 2004. V. 31. P. 808–810.
52. Oishi T., Fujieda M., Shiraishi T. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm // *Circ. Journal*. 2008. V. 72. P. 850–852.
53. Burns J.C., Mason W.H., Hauger S.B. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome // *J. Pediatr.* 2005. V. 146. P. 662–667.
54. Burns J.C., Best B.M., Mejias A. et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 2008. V. 153. P. 833–838.
55. Brogan R.J., Eleftheriou D., Gnanapragasam J. et al. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report // *Pediatr. Rheumatol.* 2009. V. 7. P. 3.
56. Burr D.M., Pollack P., Bianco J.A. Intravenous streptokinase in an infant with Kawasaki's disease complicated by acute myocardial infarction // *Pediatr. Cardiol.* 1986. V. 6. P. 307–311.
57. Cheatham J.P., Kugler J.D., Gumbiner C.H. et al. Intracoronary streptokinase in Kawasaki disease: acute and thrombolysis // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987. V. 250. P. 517–518.
58. Katayama F., Hiraishi S., Takeda N. et al. Intracoronary urokinase and post-thrombolytic regimen in an infant with Kawasaki disease and acute myocardial infarction // *Heart*. 1997. V. 78. P. 621–622.
59. Kato H., Ichinose E., Inoue O. et al. Intracoronary thrombolytic therapy in Kawasaki disease: treatment and prevention of acute myocardial infarction // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987. V. 250. P. 445–454.
60. Terai M., Ogata M., Sugimoto K. et al. Coronary arterial thrombi in Kawasaki disease // *J. Pediatr.* 1985. V. 106. P. 76–78.
61. Horigome H., Sekijima T., Miyamoto T. Successful thrombolysis with intracoronary administration of tissue plasminogen activator in an infant with Kawasaki Disease // *Heart*. 1997. V. 78. P. 517–518.
62. Levy M., Benson L.N., Burrows P.E. et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of thromboembolism in infants and children // *J. Pediatr.* 1991. V. 118. P. 467–472.
63. Tsuda E., Kitamura S. Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki Disease in Japan // *Circulation*. 2004. V. 110. P. 1161–1166.
64. Guidelines for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki Disease. Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee // *Heart Vessels*. 1987. V. 3. P. 50–54.
65. Ishii M., Ueno T., Akagi T. et al. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki Disease // *Pediatr. Int.* 2001. V. 43. P. 558–562.
66. Checchia P.A., Pahl E., Shaddy R.E. et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease // *Pediatrics*. 1997. V. 100. P. 695–699.
67. Gordon J.B., Kahn A.M., Burns J.C. When children with Kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 54. P. 1911–1920.
68. Japanese Circulation Society. Guidelines for the diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease // *Circ. Journal*. 2003. V. 67 (Suppl. IV). P. 1111–1174.

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом

### Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой 21 ребенка с ревматическими болезнями и тяжелым системным остеопорозом. Лечение ибандронатом в течение 48 нед обеспечило статистически значимое повышение минеральной плотности костной ткани, уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение сывороточной концентрации маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Развития повторных компрессионных переломов позвонков и костей периферического скелета на фоне лечения препаратом не зафиксировано.

**Ключевые слова:** дети, ревматические болезни, остеопороз, лечение, бисфосфонаты, ибандроновая кислота.

Ревматические болезни характеризуются генерализованным поражением внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Они приводят к полиорганной недостаточности, инвалидности, снижению качества жизни, преждевременной смерти больных [1, 2]. В спектре осложнений ревматических заболеваний у взрослых и детей важное место принадлежит проблеме остеопороза, что определяется, прежде всего, высоким риском переломов позвонков и костей периферического скелета, лечение которых является серьезной медико-социальной проблемой, требующей значительных материальных затрат [3].

В течение последних лет остеопороз рассматривался как одна из значимых проблем медицины, что определило увеличение числа научных исследований в этом направлении. Наибольшее число исследований было посвящено постменопаузальному остеопорозу, составляющему 75% всех случаев заболевания [4]. Также опубликовано много работ, в которых изучалась проблема остеопороза при эндокринных, онкологических и ревматических заболеваниях у взрослых [5–7]. С позиций «доказательной» медицины сформулированы принципы лечения остеопороза у взрослых пациентов [8, 9]. Четких рекомендаций

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, G.V. Kuznetsova, Ye.N. Arsen'yeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova

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

## Experience of treatment with ibandronic acid in patients with severe rheumatological diseases and systemic osteoporosis

This article presents the results of a study of effectiveness and safety of ibandronic acid in 21 children with rheumatological diseases and severe systemic osteoporosis. The treatment with ibandronic acid during 48 weeks provided statistically significant increase of mineral density of bones, decrease of pain intensity, lessening of serum concentration of bone resorption marker — C-terminal telopeptide. The development of repeated compressive fractures of vertebrae and bones of peripheral skeleton at the time of treatment with this medication was not detected.

**Key words:** children, rheumatological diseases, osteoporosis, treatment, bifosfonates, ibandronic acid.



по лечению остеопороза у детей в настоящее время не существует.

Согласно современным рекомендациям, первую линию лечения остеопороза у взрослых больных занимают производные фосфоновых кислот — бисфосфонаты. Бисфосфонаты являются аналогами эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода заменен на атом углерода, способный связывать радикалы, обладающие антирезорбтивной активностью. Механизм действия бисфосфонатов заключается в физико-химическом связывании с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности костной ткани, снижении функциональной активности остеобластов, стимуляции образования новой кости [10–11]. Результаты многоцентровых исследований показали, что применение бисфосфонатов повышает минеральную плотность кости и предупреждает возникновение переломов позвонков у взрослых больных [8, 9].

Ни один из существующих бисфосфонатов в настоящее время не одобрен для применения у детей. Однако тяжелое течение остеопороза у детей с наследственными нарушениями метаболизма костной ткани и ревматическими заболеваниями, а также недостаточная эффективность разрешенных в детской практике антиостеопоретических препаратов, послужили основанием к проведению ряда исследований оценки эффективности бисфосфонатов у детей.

Опыт применения бисфосфонатов у детей с ревматическими болезнями исчерпывается небольшим числом публикаций [12–18]. Группы обследованных детей немногочисленны, разнородны в зависимости от диагноза, степени снижения минеральной плотности кости, продолжительности терапии. Длительность наблюдений не превышает 3 лет. В большинстве доступных для анализа исследований для лечения остеопороза применялись бисфосфонаты для перорального приема [12–15], в 3-х — для внутривенного введения [16–18]. Во всех исследованиях лечение бисфосфонатами увеличивало минеральную плотность кости в сравнении с начальными значениями. Также отмечалось субъективное улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности болевого синдрома и степени инвалидизации, увеличение мышечной силы, отсутствие повторных компрессионных переломов позвонков. Опыт авторов, применявших бисфосфонаты у детей с ревматическими болезнями, свидетельствует о возможности использования этой группы препаратов в детской практике. Полученные обнадеживающие результаты определяют необходимость дальнейших исследований эффективности бисфосфонатов у детей.

Основными побочными эффектами бисфосфонатов для перорального приема в проанализированных работах являлись воспалительные изменения верхних отделов ЖКТ, что в ряде случаев приводило к прекращению лечения [13]. Необходимо отметить, что патология верхних отделов ЖКТ встречается более чем у 80% детей с ревматическими болезнями и тесно связана как с патогенезом самих заболеваний, так и с особенностями противоревматической терапии [19]. Следовательно, назначение бисфосфонатов для перорального приема этим больным может еще больше усугубить гастропатию.

С другой стороны, у ряда детей с ревматическими болезнями в связи с тяжелым течением самого заболевания и/или выраженным остеопорозом отсутствует возможность строгого соблюдения рекомендаций по приему пероральных форм бисфосфонатов: дети, соблюдающие строгий постельный режим не могут в течение часа сохра-

нять вертикальное положение. Эти обстоятельства ограничивают назначение бисфосфонатов для перорального приема у детей с ревматическими болезнями и определяют необходимость расширения показаний для применения препаратов для внутривенного введения.

Учитывая выше изложенное, было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения у пациентов с ревматическими болезнями и остеопорозом\*.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включен 21 пациент с ревматическими болезнями (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Всем детям проводилась иммуносупрессивная терапия (табл. 2). Большинство детей получали преднизолон для перорального приема в средней дозе 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Иммуносупрессивная терапия оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

На момент включения в исследование у 14 пациентов были зафиксированы остеопоретические переломы: число компрессионных переломов позвонков составило 20, число переломов костей периферического скелета — 3. Показанием для назначения ибандроновой кислоты (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) являлось наличие у пациентов тяжелого системного остеопороза и неэффективность антиостеопоретической терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D в сочетании с кальцитонином лосося в течение минимум 6 мес. Ибандронат вводился внутривенно, в дозе 2 мг на 1 введение, каждые 8 нед. Все пациенты продолжали лечиться комбинированным препаратом кальция (500 мг/сут) и витамина D (200 МЕ/сут).

Ибандроновая кислота назначалась с разрешения локальных Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

**Таблица 1.** Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение, абс. (n = 21)
Девочки/Мальчики	14/7
Возраст, годы	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы	4,5 (3; 6,5)
Диагноз:	
Юношеский артрит с системным началом	7
Юношеский полиартрит	2
Анкилозирующий спондилит	4
Системная красная волчанка	4
Узелковый полиартериит	2
Системный склероз	1
Юношеский дерматополимиозит	1

\* На момент написания статьи обе формы препарата Бонвива в Российской Федерации зарегистрированы только по одному показанию — лечение постменопаузального остеопороза.

**Таблица 2.** Характеристика противоревматической терапии у больных, включенных в исследование

	Юношеский артрит с системным началом (n = 7)	Юношеский полиартрит (n = 2)	Анкилозирующий спондилит (n = 4)	Системная красная волчанка (n = 4)	Узелковый полиартериит (n = 2)	Системный склероз (n = 1)	Юношеский дерматополимиозит (n = 1)
Преднизолон	5	2	3	4	2	1	1
Метотрексат	5	2	3				1
Циклоспорин	4	2					1
Инфликсимаб			2				
Ритуксимаб	3		2				
Сульфасалазин			1				
Циклофосфан				3	2	1	
Мофетила микофенолат				3			
D-пеницилламин				2		1	
Азатиоприн					2		

Критериями включения больных в исследование были нормальный сывороточный уровень кальция, мочевины, креатинина и паратиреоидного гормона. Коррекция гипокальциемии проводилась до назначения ибандроната.

Всем детям перед началом лечения ибандронатом было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем повторялось на 24 и 48 нед лечения. Контроль биохимического анализа крови и клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели: интегральный показатель минеральной плотности костной ткани (МПК) Z-score (с использованием метода рентгеновской денситометрии), оценка пациентом или его родителем выраженности болевого синдрома (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, где 100 — максимальное значение показателя боли, а 0 — отсутствие боли), сывороточный уровень маркера костеобразования — остеокальцина, сывороточный уровень маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Сывороточные уровни указанных маркеров определялись с использованием метода ИФА.

Безопасность терапии ибандронатом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля биохимических показателей крови и показателей клинического анализа мочи.

Длительность терапии ибандроновой кислотой составила 48 нед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей проводили с помощью медианы (25; 75 процентиля). Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался метод Манна–Уитни для 2 независимых групп и Краскела–Уоллиса для 3 и более групп. Для выявления ассоциации между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену. Достоверными считались различия при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика детей, включенных в исследование представлена в таблице 1. Медиана возраста детей

составила 14,5 (14; 16) лет, продолжительность заболевания — 4,5 (3; 6,5) года.

На момент включения в исследование у всех больных был диагностирован тяжелый остеопороз: медиана значения показателя Z-score превышала -4,5 SD, при норме до -1 (рис. 1). У нескольких детей Z-критерий имел крайне низкое значение: ниже -5 SD. Именно эти пациенты отмечали выраженные боли в спине, у них было выявлено несколько компрессионных переломов тел позвонков.

На фоне лечения ибандроновой кислотой у детей, включенных в исследование, был отмечен прирост значений МПК. Через 6 мес терапии медиана значения Z-критерия практически не изменилась и составила -4,4 SD, через 12 мес было выявлено статистически значимое повышение МПК — медиана значения Z-критерия увеличилась до уровня -3,5 SD (в сравнении с исходным показателем  $p < 0,05$ ; см. рис. 1).

До назначения терапии ибандроновой кислотой все дети предъявляли жалобы на боли в спине (рис. 2). У большинства больных индекс боли по ВАШ превышал значение 50 мм. Пациенты со значением индекса боли по шкале более 70 мм нуждались в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Вследствие компрессионных переломов позвонков 8 больных были полностью обездвижены.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов, включенных в исследование, было отмечено снижение выраженности болевого синдрома. Уже через 6 мес терапии ибандронатом наблюдалось статистически значимое уменьшение индекса боли (в сравнении с исходным показателем  $p < 0,01$ ). Через 12 мес лечения препаратом указанная тенденция сохранялась ( $p < 0,001$ ; см. рис. 2). Уменьшение интенсивности болевого синдрома позволило детям расширить двигательную активность и вести более полноценный образ жизни.

До назначения ибандроната медиана значения сывороточной концентрации остеокальцина составила 31,5 нг/мл (норма: 41,8–117,0 нг/мл), что свидетельствует об угнетении процесса остеобразования. На фоне терапии ибандроновой кислотой статистически значимо-



## Бонвива: всего 1 внутривенная инъекция в квартал



- обеспечивает доказанную эффективность терапии<sup>1, 2, 3</sup>
- предоставляет преимущества лечения бисфосфонатами большему количеству пациенток с постменопаузальным остеопорозом<sup>2</sup>
- хорошо переносится<sup>1, 2, 4</sup>
- вводится в форме короткой (всего 15–30 секунд) в/в инъекции<sup>5</sup>

Литература – 1. Chesnut CH et al. J Bone Min Res 2004;19(8):1241–1249; 2. Delmas et al. Arthritis & Rheumatism, 2006; 54 (6): 1838–46 3. Eisman JA et al. J Rheumatol 2008; 4. Sambrook P et al. Similar safety profile of intravenous ibandronate injection and daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. Arthritis Rheum 2005;52(Suppl.):S296 (Abstract 733); 5. Bonviva IV Injection SmPC.

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) БОНВИВА® (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-00108. Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показание. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. Особые указания – до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома Р450. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 30 мл/мин). Беременность и период кормления грудью. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций. Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата БОНВИВА®.

## Программа ОСТЕОПОРОЗУ–НЕТ!

Для получения дополнительной информации о препарате, обращайтесь в компании:

ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг  
Россия, 121614, Москва,  
ул. Крылатская, д. 17, корп. 3  
Тел.: +7 (495) 777-89-00  
Факс: +7 (495) 777-89-01  
[www.glaxosmithkline.ru](http://www.glaxosmithkline.ru)

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

## Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

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

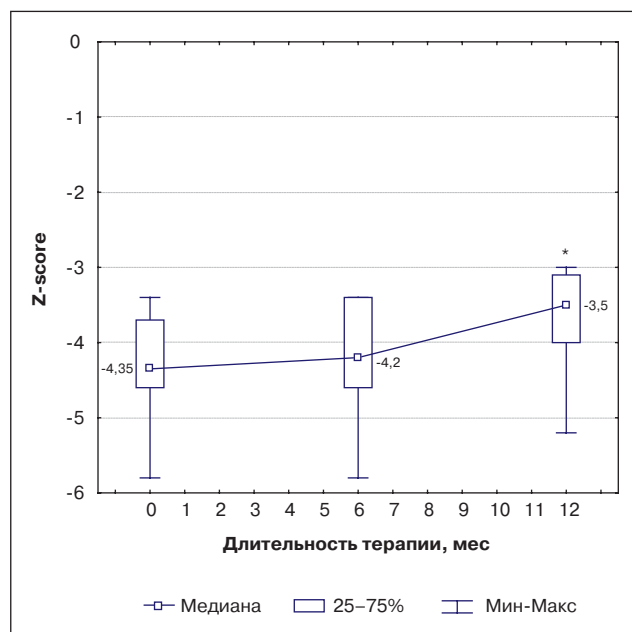
Ежеквартально  
**Бонвива**®  
ибандроновая кислота  
в/в инъекция в шприц-тюбике

го изменения сывороточной концентрации остеокальцина не зафиксировано (рис. 3).

Медиана концентрации С-концевого телопептида в сыворотке крови у всех обследованных детей до начала лечения ибандронатом находилась выше

верхней границы нормы и составила 14,3 нмоль/л (рис. 4). Данный факт свидетельствует о повышении скорости костной резорбции. Необходимо отметить, что максимальные значения показателей концентрации С-концевого телопептида у некоторых детей пре-

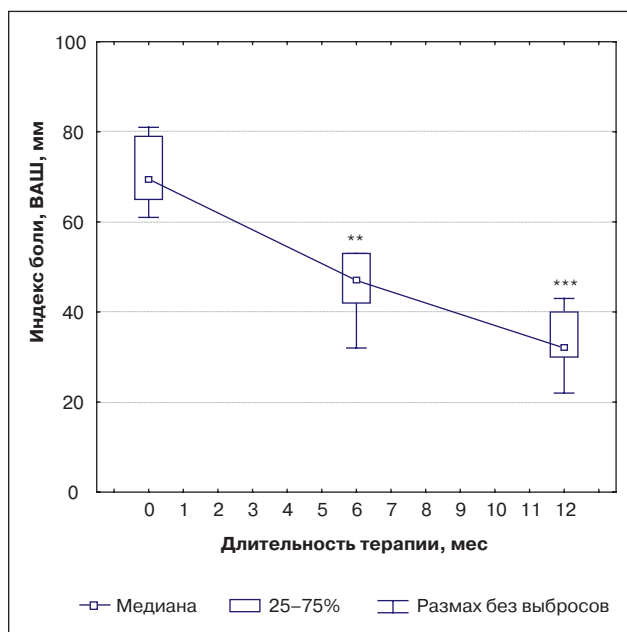
**Рис. 1.** Изменение минеральной плотности костной ткани (Z-score) на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с исходным показателем.

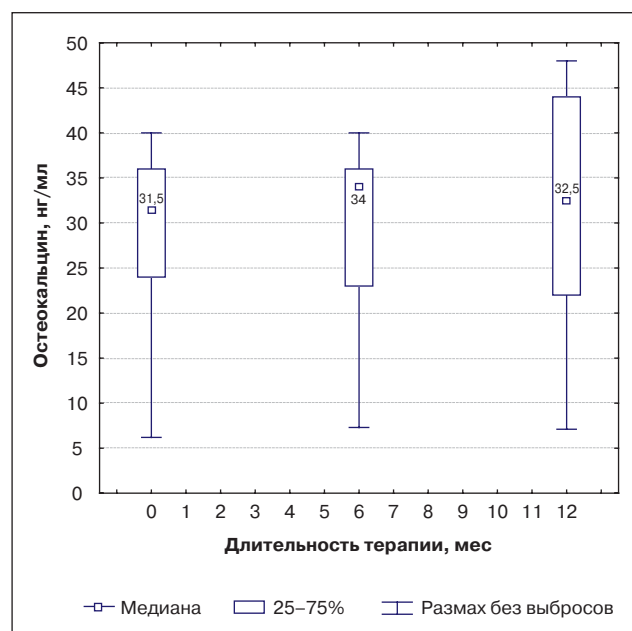
**Рис. 2.** Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

\*  $p < 0,01$  \*\*  $p < 0,001$  — по сравнению с исходным показателем.

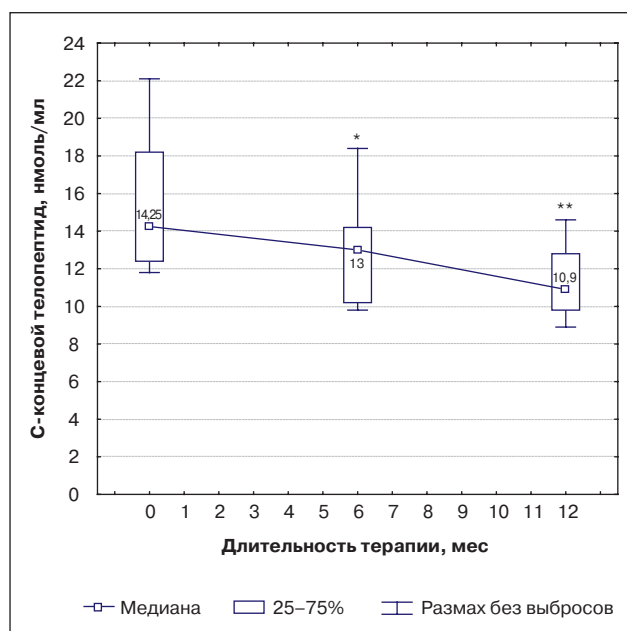
**Рис. 3.** Динамика сывороточного уровня остеокальцина на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

Нормальные значения уровня остеокальцина 41,8–117,0 нг/мл.

**Рис. 4.** Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с исходным показателем. Нормальные значения уровня С-концевого телопептида 7,4–11,3 нмоль/л.



вышли верхнюю границу нормы более чем в два раза (мах — 22,1 нмоль/л).

Через 6 и 12 мес терапии ибандронатом было выявлено статистически значимое снижение концентрации С-концевого телопептида сыворотки крови (по сравнению с исходным значением  $p < 0,05$  и  $< 0,01$ , соответственно). Через 12 мес терапии медиана значения С-концевого телопептида достигла верхней границы нормальных значений и составила 10,9 нмоль/л (см. рис. 4). Повторных переломов позвонков и костей периферического скелета в течение года наблюдения зафиксировано не было.

Переносимость терапии ибандронатом у больных была удовлетворительной. У 4-х детей на следующий день после введения препарата в контрольном биохимическом анализе крови отмечалось развитие гипокальциемии. Сывороточный уровень кальция нормализовался после внутривенного введения глюконата кальция и в дальнейшем оставался стабильным. У одной пациентки во время второго введения ибандроната была отмечена гриппоподобная реакция, купировавшаяся после приема нестероидного противовоспалительного препарата. У всех детей при проведении контрольного биохимического анализа крови и клинического анализа мочи изменений выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование является первым в России по изучению эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения

детей с ревматическими болезнями и тяжелым системным остеопорозом. Результаты исследования показали, что ибандронат обладает выраженным антиостеопоретическим эффектом. Лечение препаратом в течение 12 мес способствовало предупреждению возникновения повторных компрессионных переломов позвонков и костей периферического скелета, уменьшению интенсивности болевого синдрома, достоверному повышению минеральной плотности костной ткани, снижению сывороточной концентрации маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Ибандронат обладал удовлетворительной переносимостью: серьезных побочных эффектов за время наблюдения зафиксировано не было.

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования позволяют сделать вывод о том, что ибандроновая кислота высоко эффективна для лечения системного остеопороза у детей с тяжелым течением ревматических болезней. Показаниями для назначения ибандроната могут служить: неэффективность терапии остеопороза препаратами кальцитонина, бисфосфонатами для перорального приема, наличие противопоказаний для назначения или развитие побочных эффектов пероральных форм бисфосфонатов, повышенный риск развития компрессионных переломов на фоне сверхвысоких доз глюкокортикоидов. Для дальнейшей оценки влияния бисфосфонатов на костный метаболизм у детей с ревматическими болезнями исследование будет продолжено.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. 2008. № 1. С. 14–17.
3. Fleurence R.L., Iglesias C.P., Johnson J.M. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // Pharmacoeconomics. 2007. V. 25. № 11. P. 913–933.
4. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis // Eur J Radiol. 2009. V. 71. № 3. P. 388–391.
5. Geusens P. Osteoporosis: clinical features // Minerva Med. 2008. V. 99. № 2. P. 167–175.
6. Brufsky A.M. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives // Oncologist. 2008. V. 13. № 2. P. 187–195.
7. Di Munno O., Delle Sedie A. Effects of glucocorticoid treatment on focal and systemic bone loss in rheumatoid arthritis // J Endocrinol Invest. 2008. V. 31. № 7. P. 43–47.
8. Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. 2008. V. 23. № 1. CD001155.
9. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // Curr Med Res Opin. 2008. V. 24. № 1. P. 237–245.
10. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E. et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy // Ann N Y Acad Sci. 2007. V. 17. P. 209–257.

11. Papapoulos S.E. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited // Bone. 2006. V. 38. P. 613–616.
12. Rudge S., Hailwood S., Horne A. et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment // Rheumatology (Oxford). 2005. V. 44. № 6. P. 813–818.
13. Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study // Arthritis Rheum. 2000. V. 43. № 9. P. 1960–1966.
14. Cimaz R., Gattorno M., Sormani M.P. et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. J Rheumatol 2002. 29. 1786–1792.
15. Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность терапии алендроновой кислотой при остеопорозе у детей, страдающих юношеским артритом с системным началом // Педиатрическая фармакология. 2009. № 1. С. 101.
16. Shaw N.J., Boivin C.M., Crabtree N.J. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis // Arch Dis Child. 2000. V. 83. № 2. P. 143–145.
17. Noguera A., Ros J.B., Pavia C.E. et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children // J Pediatr Endocrinol Metab. 2003. V. 16. № 4. P. 529–536.
18. Steelman J., Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions // J Pediatr. 2003. V. 142. P. 417–423.
19. Алексеева Е.И., Чистякова Е.Г., Лохматов М.М., Бзарова Т.М. Эффективность эзомерпазола в лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с ревматическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 1. С. 105–107.

П.В. Иванов, И.В. Киргизов, И.А. Шишкин, К.Н. Баранов, А.А. Михайловский

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Клиническая эффективность осмотических слабительных в раннем послеоперационном периоде у детей с хроническим толстокишечным стазом

### Контактная информация:

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, главный эксперт Росздравнадзора по детской хирургии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-13-17

Статья поступила: 28.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

122

Изучена клиническая эффективность осмотических слабительных на основе лактулозы в восстановлении функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в раннем послеоперационном периоде после трансанальных вмешательств и лапароскопических операций у 53 детей в возрасте от 2 до 17 лет, страдавших нефункциональным (кологенным и проктогенным) хроническим запором. Всем детям проводилась полнотолщинная лапароскопическая или трансанальная биопсия в связи с подозрением на пороки развития ЖКТ. Детям основной группы ( $n = 28$ ) назначали лактулозу (Дюфалак) со 2-го дня послеоперационного периода (в возрастной дозировке, однократно, в утренние часы). В группе сравнения (25 детей) стимуляцию перистальтики проводили путем подкожного или внутримышечного введения прозерина. На 2-й и 4-й день брали кровь, контролировали уровень калия в плазме. Выявлена клиническая эффективность лактулозы при послеоперационном гипотоническом запоре у детей с пороками толстой кишки.

**Ключевые слова:** дети, пороки развития желудочно-кишечного тракта, послеоперационный период, хронический запор, лактулоза.

Несмотря на постоянное стремление к уменьшению травматичности оперативных вмешательств и мощный арсенал современных фармакологических, электрофизиологических, физиотерапевтических и механических (очистительные, лекарственные и гипертонические клиз-

мы) средств лечения детей с послеоперационным парезом кишечника, эта проблема детской колопроктологии остается актуальной. Проведение инвазивных исследований и операций обуславливает быстрый срыв компенсаторных возможностей кишечника у детей на фоне

P.V. Ivanov, I.V. Kirgizov, I.A. Shishkin, K.N. Baranov, A.A. Mikhaylovskiy

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

## Clinical effectiveness of osmotic laxative drugs in early postoperative period in children with chronic colon stasis

The clinical effectiveness of osmotic laxative drugs based on lactulose in restoration of gastrointestinal tract function in early postoperative period after transanal interventions and laparoscopic operations in 53 children 2–17 years old was studied. All patients had non-functional (cologenic and proctogenic) constipation. Patients underwent full-thickness laparoscopic or transanal biopsy due to suspicion of gastrointestinal malformation presence. Children from base group ( $n = 28$ ) used lactulose (Duphalac) from the second day of postoperative period (dose complied with the age) once daily, in the morning. The control group ( $n = 25$ ) received subcutaneous or intramuscular proserinum for the stimulation of peristalsis. Blood tests with serum potassium control were performed on 2nd and 4th day. The study showed clinical effectiveness of lactulose in treatment of postoperational hypotonic constipation in children with colon malformations.

**Key words:** children, gastrointestinal malformations, postoperative period, chronic constipation, lactulose.

его органической патологии и нарушение церебровисцеральных связей, формирующих рефлекс на дефекацию [1–5].

Общепризнана необходимость системного подхода к терапии послеоперационного пареза [6–8], однако отсутствуют единые стандарты стимуляции моторно-эвакуаторной функции толстой кишки на фоне имеющегося или подозреваемого ее порока (или порока тонкой кишки).

В практике клинициста возможны ситуации, когда выполнение таких, казалось бы, рутинных мероприятий, как постановка очистительных клизм или поощрение ранней активности больного, невыполнимы (реконструктивно-пластические вмешательства на сфинктерном аппарате, широкие промежностные доступы, трансанальные вмешательства на функционирующем кишечнике с наложением швов на стенку кишки). В связи с этим, роль медикаментозной стимуляции кишечника занимает важное место в комплексе мероприятий по предупреждению и лечению послеоперационного пареза.

В хирургической и терапевтической практике у детей с запором широко применяются препараты на основе лактулозы (Дюфалак и др.) [9–11]. Лактулоза не встречается в природе и представляет собой дисахарид, синтезированный посредством химической изомеризации из лактозы. Лактулоза в отличие от большинства других слабительных средств корректирует одновременно три основных механизма: стимулирует моторную активность толстой кишки, увеличивает объем кала и разжижает химус. Препарат не раздражает слизистую оболочку кишечника. По своему действию он близок к пищевым волокнам, которые являются основным ингредиентом пищевых добавок, используемых при запоре. Толерантность к лактулозе не развивается, синдром отмены отсутствует [12, 13].

Действие препарата основано на том, что молекула лактулозы не расщепляется ферментами тонкой кишки, вследствие чего остается интактной вплоть до попадания в толстую кишку, где происходит ее частичное разложение под действием сахаролитической флоры. В неизменном виде препарат вызывает осмотический эффект по типу «внутренней гипертонической клизмы». Та часть лактулозы, которая ферментируется кишечной флорой, распадается на молочную кислоту и летучие жирные кислоты: уксусную, масляную и пропионовую. Указанные продукты закисляют содержимое толстой кишки, подавляя гнилостное брожение и всасывание аммиака (переводя его в аммоний) [10–12]. Общее количество кислот, образующихся из 1 моля олигосахаридных остатков лактулозы, составляет 1,45–1,05 моль, причем преобладает уксусная кислота, но именно она играет ведущую роль в ингибировании роста *Escherichia coli*, многочисленных представителей условно-патогенных бактерий и грибов [10, 13]. При исследовании метаболической активности 64 штаммов микроорганизмов различных родов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus*) установлено, что наиболее активно лактулозу ферментировали бифидобактерии и лактобациллы [10].

Проведенные исследования показывают эффективность лактулозы как пребиотика, т.е. препарата, способствующего нормализации состава кишечной микрофлоры. Работа, выполненная на добровольцах, показала, что



## Дюфалак® Легкая помощь кишечнику

- Мягко устраняет запор и восстанавливает работу кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни
- Способствует росту собственной полезной микрофлоры кишечника

119334, Москва  
ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (495) 411 6911  
факс: (495) 411 6910  
[www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)  
[www.gastrosite.ru](http://www.gastrosite.ru)



**SOLVAY  
PHARMA**



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

количество бифидобактерий увеличивается примерно в 3 раза — с 109 до 1012. В присутствии лактулозы бифидобактерии способны ингибировать рост грибов — по некоторым данным, плотность популяции грибов в этих условиях снижается на 52–65% в течение первых 24 ч [10].

В ряде исследований при приеме лактулозы в послеоперационном периоде отмечается снижение «сенсорной несостоятельности» низведенных отделов толстой кишки, тем самым стимулируется работа «запирательного аппарата неоампулы» (произвольное опорожнение и удержание кишечного содержимого), что способствует улучшению качества жизни и социальной реабилитации пациентов с аноректальными аномалиями [12, 14, 15].

Ниже представлены результаты наблюдения за пациентами ( $n = 53$ , возраст от 2 до 17 лет), имеющих хронические субкомпенсированные расстройства акта дефекации продолжительностью более 3 мес, с частотой стула менее 3 раз в неделю (для детей до 3 лет — менее 6 раз в неделю), с вынужденным натуживанием, занимающим более 25% времени акта дефекации, с ощущением «неполного опорожнения кишки» (Римские критерии III) [11]. Частоту стула только диетой регулировали у 8 больных, приемом слабительных — у 19, очистительной клизмы — у 24 и сочетанием этих методов — у 12. Никто из пациентов ранее не использовал препараты лактулозы. Длительность запора у большинства больных составляла более 10 лет.

В исследование были включены только те пациенты, у которых в ходе дальнейшего исследования биопсийного материала была выявлена органическая причина нарушения пассажа и (или) изгнания кишечного содержимого из толстой кишки. Больше всего детей было с болезнью Гиршпрунга ( $n = 39$ ). Реже встречались долихосигма/долихоколон ( $n = 7$ ), врожденный стеноз анального канала ( $n = 3$ ), нейрональная интестинальная дисплазия, первичный мегаректум (по 2 случая). Из числа больных детей, включенных в исследование, в возрасте до 5 лет было 22 пациента (9 мальчиков и 13 девочек), в возрасте 5–10 лет — 25 (15 мальчиков и 10 девочек), старше 10 лет — 6 детей (все мальчики). Основную группу составили 28 обследованных (17 мальчиков и 11 девочек), группу сравнения — 25 пациентов.

Шести пациентам для диагностики или морфологического подтверждения диагноза была проведена полнослойная

лапароскопическая биопсия толстой кишки по стандартной методике (3 пациентам основной и 3 — контрольной групп), остальным детям — полнослойная поднаркозная биопсия прямой кишки (см. табл.). Предоперационная подготовка проводилась в течение 2 сут и включала очистительные клизмы (накануне операции вечером и при каловых завалах проводили курс сифонных клизм до очищения кишечника), а также периоперационное введение антибиотиков (цефтриаксон в возрастной дозировке).

Всем детям основной группы назначали лактулозу (Дюфалак) со 2-го дня послеоперационного периода. Препарат давали в возрастной дозировке однократно в сутки в утренние часы. Его эффективность оценивали на основании клинических данных (вздутие живота, появление первого стула, его частота и консистенция, наличие побочных проявлений), а также с учетом результатов лабораторных исследований и ультразвукового сканирования. Критериями исключения из исследования была непереносимость препарата. Дополнительных медикаментозных и физиотерапевтических воздействий, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не проводилось. В группе сравнения стимуляцию перистальтики проводили введением неостигмина метилсульфата (Прозерин).

С целью исключения влияния на моторную функцию толстой кишки электролитных нарушений и гипоксии в условиях дефицита переносчиков кислорода (компенсированная анемия), в обеих группах у обследованных осуществляли общеклинические анализы с определением уровня гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита, а также исследование электролитов плазмы с обязательным определением уровня калия. Другие лабораторные и инструментальные методы исследования, а также консультации специалистов выполняли по показаниям.

В течение первых суток послеоперационного периода отхождение газов и появление перистальтики зарегистрированы у 13 (46%) больных основной группы и 11 (44%) — группы сравнения, появления стула не зафиксировано. На 2 сут после назначения стимуляторов моторики ЖКТ стул отмечен у 21 (75%) больного основной группы (в том числе у 2 — двукратный полужидкий) и 19 (76%) — группы сравнения. На 3 сут у каждого

**Таблица.** Характер оперативных вмешательств, выполненных в основной группе и у детей группы сравнения

Патология	Лапароскопическая биопсия		Трансанальная биопсия	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Долихосигма/долихоколон	1	3	1	—
Первичный мегаректум	—	—	2	—
Болезнь Гиршпрунга	—	—	19	20
Врожденный стеноз анального канала	—	—	2	1
Нейрональная интестинальная дисплазия	1	—	—	1



пациента был самостоятельный стул, за исключением 2 больных основной группы и 2 — пациентов группы сравнения (детям была выполнена трансанальная биопсия). Этим пациентам по клиническим показаниям была назначена гипертоническая клизма.

В течение первых 2 суток три пациента основной группы жаловались на тошноту, 6 — на вздутие живота (в группе сравнения, соответственно, 4 и 2 ребенка), не потребовавшие медикаментозной коррекции и купировавшиеся самостоятельно, что соответствует обычному (ожидаемому) течению послеоперационного периода.

Со 2-х суток пациенты получали полужидкую пищу, а с 3-х — диету 3 по Певзнеру.

Осложнений, связанных с приемом обоих препаратов, не наблюдалось. Каких-либо изменений при лабораторных и ультразвуковых исследованиях при выписке больных не отмечено.

Таким образом, исследование продемонстрировало клиническую эффективность лактулозы для борьбы с послеоперационным гипотоническим запором у детей с пороками толстой кишки. Несмотря на включение в исследование больных с пороками развития толстой кишки (органический запор), как правило, в послеоперационном периоде отмечались задержки стула преимущественно функционального характера. Это подтверждается хорошим клиническим ответом на проводимую консервативную терапию и улучшением динамических показателей пассажа химуса (при адекватной терапии) в отдаленном периоде [5, 13]. Успешные результаты в исследуемой группе можно связать с интенсивным раздражением как хемо-, так и барорецепторов толстой кишки при применении лактулозы, которая считается физиологичным и безопасным средством. Ее применение после операций, не требующих наложения межкишечного анастомоза, при отсутствии кровопотери и электролитных расстройств позволяет у страдающих привычным запором пациентов в раннем послеоперационном периоде добиться восстановления моторики толстой кишки и появления самостоятельного стула. Этот препарат может быть рекомендован к применению в тех клинических ситуациях, когда хирургу приходится работать на функционирующем кишечнике (без наложения стомы), а применение очистительных клизм нежелательно в связи с возможностью травмирования швов (трансанальные операции). Для достижения клинического эффекта достаточно использовать стандартные дозы препарата. Каких-либо побочных эффектов, осложнений при его приеме не отмечено.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашкрафт К. У., Холдер Т. М. Детская хирургия. СПб.: Харфорд, 1996. С. 27–42.
2. Clayden G. Personal practice: management of chronic constipation // *Arch Dis Child*. 1992. 67. P. 340–344.
3. Gauderer M., De Cou J., Boyle J. Sigmoid irrigation tube for the management of chronic evacuation disorders // *J Pediatr Surg*. 2002. 37. P. 348–351.
4. Loening-Bouckge V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and fecal soiling // *Gut*. 1989. 30. P. 999–1006.
5. Marty T., Seo T., Matlak M. et al. Gastrointestinal function after surgical correction of Hirschsprung's disease: long-term follow-up in 135 patients // *J Pediatr Surg*. 1995. 30 (5). P. 655–658.
6. Moore S., Albertyn R., Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease // *J Pediatr Surg*. 1996. 31 (11). P. 1496–1502.
7. Peca A., El-Behery M. Megacigmoid — a source of pseudo-incontinence in children with repaired anorectal malformations // *J Pediatr Surg*. 1993. 28. P. 199–203.
8. Teitelbaum D., Coran A. Long-term results and quality of life after treatment of Hirschsprung's disease and allied disorders. In: Holschneider A, Puri P (ed.), *Hirschsprung's disease and allied disorders*. — Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 2000. P. 457–466.
9. Буторова Л. И. Запор: диагностика и основные принципы назначения слабительных средств // *Клинические*

перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 4. С. 19–26.

10. Буторова Л. И., Калинин А. В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2002. № 6. С. 21–26.
11. Ливан М. А. Современные принципы лечения запоров // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009. № 2. С. 70–74.
12. Маевская М. В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000. № 5. С. 21–25.
13. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Маев И. В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009. № 5. С. 4–10.
14. Приворотский В. П., Луппова Н. Е. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2009. № 1. С. 59–65.
15. Щеголев А. А., Платонов Д. В., Валетов С. А. и др. Эффективность препарата нормазе в восстановлении моторики желудочно-кишечного тракта в ранний послеоперационный период // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007. № 4. С. 79–81.

А.В. Почивалов<sup>1</sup>, Н.А. Фокина<sup>2</sup><sup>1</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Воронеж

## Опыт применения витаминов и минералов в комплексном оздоровлении младших школьников

### Контактная информация:

Почивалов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: (4732) 65-65-62

Статья поступила: 17.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

126

Одна из актуальных современных проблем профилактической педиатрии — обеспеченность детей школьного возраста витаминами и минералами. На годы обучения в школе приходится период ускоренного роста и полового созревания. Адаптация в коллективе, умственные и физические нагрузки повышают потребности растущего организма в основных пищевых веществах и энергии. В статье представлены результаты изучения эффективности витаминно-минерального комплекса «АЛФАВИТ Школьник» у учащихся младших классов.

**Ключевые слова:** витамины, школьники, профилактика.

Период обучения ребенка в школе — это время интенсивного роста, развития и наиболее существенных функциональных перестроек, а значит, наибольшей чувствительности организма к воздействию факторов окружающей среды. Модернизация системы образования и связанное с ней повышение учебных нагрузок с использованием новых педагогических технологий без учета возрастных психофизиологических особенностей детей приводят к развитию стрессовых состояний, дефициту сна, уменьшению двигательной активности,

следствием чего является рост не только функциональных отклонений, но и хронических заболеваний [1].

Усугубляет ситуацию снижение качества питания школьников. За последние 10 лет вдвое снизилось ежедневное употребление ими свежих овощей, фруктов, соков; доля лиц, употребляющих молочные и мясные продукты, свежие овощи, фрукты, соки только 1 раз в неделю и реже, увеличилась в 2,5 раза [2]. В структуре заболеваемости детей в возрасте 7–14 лет одно из ведущих мест занимают болезни органов пищеварения (23%)

A.V. Pochivalov<sup>1</sup>, N.A. Fokina<sup>2</sup><sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy<sup>2</sup> Children's State Clinical Hospital № 1, Voronezh

## Experience of vitamins and minerals administration in complex sanitation of younger schoolchildren

One of actual modern problems of prophylactic pediatrics is provision of schoolchildren with vitamins and minerals. The years of school education are the years of rapid growth and pubescence. Adaptation in group, mental and physical loads increase the need of growing organism in main nutritive materials and energy. The article presents the results of a study of effectiveness of vitamins and minerals complex «ALFAVIT Schoolchild» in younger schoolchildren.

**Key words:** vitamins, schoolchildren, prophylaxis.

[3]. Таким образом, увеличивается число алиментарно-зависимых заболеваний у учащихся, что непосредственно связано с нарушением рационального питания [4]. Оценка фактического питания показала, что рационы питания не сбалансированы и обеспечивают учащихся витаминами лишь на 20–40% [5]. Обеспеченность школьников витамином С составляет 50%,  $B_1$  — 31%,  $B_2$  — 36%,  $B_6$  — 36%, Е — 21%, витамином А — 17%,  $\beta$ -каротином — 29% [6]. Прослеживается устойчивая тенденция к формированию круглогодичного полигиповитаминоза. Витамины синтезируются в организме человека недостаточно и относятся к числу необходимых веществ, которые должны постоянно поступать в организм. Однако обеспечить детский организм витаминами только посредством питания невозможно [7]. Многочисленные публикации последних лет подчеркивают целесообразность применения у детей витаминов и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) с профилактической и коррекционной целью [8].

С учетом негативных тенденций, обусловивших ухудшение здоровья школьников, была разработана комплексная программа профилактики и оздоровления учащихся младших классов в процессе обучения. В рамках реализации данной программы была оценена эффективность ВМК «АЛФАВИТ Школьник» с целью сезонной витаминно-профилактики.

Нами обследованы 210 школьников (94 мальчика и 116 девочек) в возрасте от 7 до 10 лет, отобранных методом случайной выборки из числа учащихся средней школы г. Воронежа. До начала исследования на участие ребенка было получено информированное согласие родителей.

Все дети были разделены на 3 группы: основную и две контрольные (соответственно группы 1 и 2) по 70 школьников в каждой. Критериями исключения были прием ВМК дополнительно к основному рациону питания в предшествующие 6 мес, наличие тяжелой соматической патологии у ребенка, а также данных анамнеза о непереносимости каких-либо компонентов применяемого ВМК. Школьники основной группы и контрольной группы 2 были из классов, в которых осуществлялся здоровьесберегающий подход к образовательному процессу, включающий следующие мероприятия:

- обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия;
- организация рационального питания (соответствие основным принципам гигиены питания: регулярность, достаточность, сбалансированность);
- оптимизация двигательного режима (физкультминутки; оздоровительная, пальчиковая, корригирующая гимнастика во время уроков и на переменах, лечебная физкультура; массаж);

- профилактика психоэмоционального напряжения (дыхательная гимнастика, индивидуальная рефлексотерапия, консультации психолога), зрительного утомления (глазная гимнастика, использование офтальмотренажеров);
- оптимизация медицинского обслуживания (раннее выявление функциональных отклонений с последующей консультацией специалистов узкого профиля);
- образовательная работа с учащимися, родителями и педагогами по формированию здорового образа жизни.

Для оценки эффективности применения ВМК проводили медицинский осмотр с участием врачей-специалистов, лабораторную диагностику (клинический анализ крови), анализ медицинских карт (ф. 026/у-2000), анкетирование родителей. Для обеспечения комплексной оценки функционального состояния школьников использован аппаратно-программный комплекс (АПК) «Истоки здоровья» (ООО ЦМП «Истоки здоровья», Рязань).

Дети основной группы получили два курса ВМК «АЛФАВИТ Школьник» — в осенний и весенний периоды, продолжительностью 40 дней каждый; дозу для ежедневного приема определяли в соответствии с возрастом и инструкцией по применению препарата.

Особенностью дизайна исследования было непрерывное медицинское наблюдение за детьми не только на фоне приема ВМК (в контрольных группах — в начале наблюдения), но и после окончания 2-го курса его применения (в контрольных группах — в конце наблюдения) — соответственно периоды А и Б; продолжительность наблюдения составила 8 мес.

Анализ первичных материалов проведен с использованием прикладного программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

С целью оценки соответствия питания школьников гигиеническим требованиям проведено анкетирование родителей. Полученные результаты соответствуют сложившимся в последние годы тенденциям. В рационе питания школьников недостаточно необходимых растущему организму мясных и молочных продуктов, свежих овощей и фруктов. Так, ежедневно употребляли мясные продукты 72% учащихся, молоко и молочные продукты — 70%. Не имели в ежедневном рационе фруктов и овощей 36% школьников, 55% опрошенных каждый день употребляли кондитерские изделия в избыточном количестве. Только 28% детей получали горячее питание 3 раза в день, 61% школьников — 2 раза, а 11% — всего 1 раз в день.

Всем школьникам была проведена антропометрия. Оценка физического развития осуществлялась с использованием территориальных стандартов, полученных в результате применения методики центильного распределения [9] (табл. 1). За период наблюдения в основ-

**Таблица 1.** Показатели физического развития школьников в динамике наблюдения (в %)

Показатели	Контрольная группа 1		Контрольная группа 2		Основная группа	
	А	Б	А	Б	А	Б
Длина тела ниже среднего	10,0	8,5	7,1	4,2*	8,5	5,7*†
Дефицит массы тела	35,7	31,4	28,5	20,0*	32,8	20,0*†

Примечание.

Здесь и в табл. 2–5: А — исходный показатель; Б — показатель при завершении исследования.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем; † —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе 1.

ной группе и контрольной группе 2 зарегистрированы достоверно более высокие темпы прибавки длины тела и гармонизации физического развития (нормализация массы тела относительно роста), но разница показателей не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на то что все дети в основной группе были из социально благополучных семей, 86% из них жаловались на быструю утомляемость на уроках, усталость при физических нагрузках. Родители отмечали у своих детей пониженный аппетит, сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей, потливость, нарушение сна, раздражительность.

В результате медицинского осмотра детей и анкетирования родителей после первого курса приема ВМК у большинства обследованных было отмечено купирование указанных выше проявлений неспецифической витаминной недостаточности, однако через 2 мес у 60% обследованных из основной группы вновь зарегистрированы аналогичные симптомы в разных комбинациях. Только после повторного курса приема ВМК отмечалась стабильно положительная динамика.

Изучение медицинских карт, результаты анкетирования родителей и анализ посещаемости школы показали снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями в основной группе и контрольной группе 2 в течение периода наблюдения (октябрь 2008 — июнь 2009 г.) по сравнению с аналогичным периодом в предыдущем учебном году (октябрь 2007 — июнь 2008 г.), а также по сравнению с заболеваемостью детей в контрольной группе 1 ( $p < 0,05$ ). Различия показателей в основной группе и контрольной группе 2 не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ), но позволяло сделать вывод о положительном влиянии ВМК на состояние защитных свойств организма и повышение резистентности к простудным заболеваниям (табл. 2).

Содержащиеся в ВМК витамины А, Е, С, РР влияют на функции различных звеньев системы иммунологического надзора. Показано, что аскорбиновая кислота оказывает иммуностропное действие, стимулируя цитотоксическую активность макрофагов, а также спонтанную и индуцированную активность фагоцитов. Витамин Е, обладая антиоксидантными свойствами, угнетает реакции образования свободных радикалов, улучшает тканевое дыхание, оказывает интерферогенное действие, повышает число Т-хелперов. Витамин А стимулирует Т-лимфоциты, макрофаги, НК-клетки. Витамин РР — фагоцитоз [10].

По результатам клинического анализа крови, у детей основной группы исходно были зафиксированы более низкие уровни гемоглобина и числа эритроцитов, по сравнению с таковыми у детей контрольных групп (у 4 детей основной группы выявлена анемия легкой степени). Уже после 1-го курса приема ВМК и на протяжении всего наблюдения у детей этой группы сохранялись более высокие, чем у детей контрольных групп, значения изученных показателей ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Как видно из таблицы 3, в контрольной группе 2 статистически значимые изменения отсутствуют. Родители детей из этой группы получили подробные рекомендации по правильному питанию, но, к сожалению, изменение только рациона не позволило добиться ожидаемых результатов. В контрольной группе 1 статистически значимого изменения уровня гемоглобина и числа эритроцитов отмечено не было.

Для оценки функционального состояния организма школьников использовалась вариационная кардиоинтервалография [11]. Исследование проводили в утреннее время (9–12 ч) в те учебные дни, когда в расписании не было уроков физкультуры и контрольных работ. Для оценки степени напряжения регуляторных систем

**Таблица 2.** Заболеваемость ОРВИ у обследованных детей в динамике наблюдения

Показатель	Период, годы	Контрольная группа 1	Контрольная группа 2	Основная группа
Число эпизодов ОРВИ на 1 ребенка, абс.	2007–2008	4,4 ± 1,3	3,9 ± 1,2	4,1 ± 1,8
	2008–2009	3,8 ± 0,8	2,1 ± 0,7**†	1,9 ± 0,5*†

Примечание.

Показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем; † —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе 1.

**Таблица 3.** Основные тенденции в изменении показателей общего анализа крови у обследованных (медиана и интерквартильный размах)

Показатели	Контрольная группа 1		Контрольная группа 2		Основная группа	
	А	Б	А	Б	А	Б
Гемоглобин, г/л	125 (120; 133)	127 (120; 134)	128 (120; 133)	129 (125; 136)	124 (110; 134)	126 (120; 133)*
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,9 (3,6; 3,9)	3,8 (3,6; 4,0)	3,7 (3,6; 3,9)	3,7 (3,6; 3,8)	3,7 (3,5; 3,9)	3,8 (3,6; 4,0)*

Примечание.

Показатели представлены в виде медианы (25; 75 процентиля).

\* —  $p < 0,05$  — по сравнению с исходным показателем.



**Таблица 4.** Распределение школьников в зависимости от уровня адаптационных возможностей организма (в %)

Характеристика адаптации	Контрольная группа 1		Контрольная группа 2		Основная группа	
	А	Б	А	Б	А	Б
Нормальная	13	6*	15	20 <sup>†</sup>	12	22* <sup>†</sup>
Умеренное напряжение	34	14*	26	44* <sup>†</sup>	24	46* <sup>†</sup>
Выраженное напряжение	28	37	29	16 <sup>†</sup>	28	10* <sup>†</sup>
Перенапряжение	14	29*	19	11 <sup>†</sup>	26 <sup>†</sup>	14 <sup>†</sup>
Срыв	11	14	11	9	10	7 <sup>†</sup>

Примечание.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем; <sup>†</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе 1.

и их функционального резерва использован показатель активности регуляторных систем (ПАРС). Распределение обследованных по степени напряжения регуляторных систем, обусловленной адаптивными реакциями, осуществлялось согласно классификации, предложенной Р.М. Баевским [11]:

1) состояние удовлетворительной адаптации (норма; ПАРС 1–2 балла);

- 2) состояние умеренного напряжения механизмов адаптации, неустойчивая адаптация (ПАРС 3–4 балла);
- 3) выраженное функциональное напряжение механизмов адаптации (ПАРС 5–6 баллов);
- 4) состояние перенапряжения механизмов адаптации (ПАРС 7–8 баллов);
- 5) состояние истощения регуляторных систем, срыв адаптации (ПАРС 9–10 баллов) (табл. 4).

129



# АлфаВИТ®

Витаминно-минеральные комплексы для детей

- Суточная доза витаминов и минералов разделена на 3 таблетки, что позволяет:
  - исключить отрицательные взаимодействия веществ;
  - увеличить усвоение активных компонентов на 30–50 %;
  - уменьшить вероятность развития аллергических реакций.
- Разделение приема полезных веществ во времени позволяет учесть как их фармацевтические, так и фармакокинетические взаимодействия.
- Комплексы выпускаются в форме жевательных таблеток с фруктовым вкусом.

Признаны наиболее безопасными витаминно-минеральными комплексами\*



[www.akvion.ru](http://www.akvion.ru)  
[www.alphavit.ru](http://www.alphavit.ru)

\* Подтверждено результатами анкетирования «Витаминно-минеральные комплексы для детей», проведенного среди родителей в 9 городах России (более 9000 опрошенных). См.: Ключников С.О. Витаминно-минеральные комплексы для детей: итоги анкетирования родителей в девяти городах России // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2007. – Т. 86. – № 5.

реклама

Таблица 5. Характеристика простой зрительно-моторной реакции у детей в динамике наблюдения

Показатель	Контрольная группа 1		Контрольная группа 2		Основная группа	
	А	Б	А	Б	А	Б
ФУС, ед.	2,13 ± 0,05	2,21 ± 0,04	2,09 ± 0,02	2,86 ± 0,03*	2,11 ± 0,05	3,01 ± 0,04*†
УР, ед.	0,64 ± 0,13	0,82 ± 0,10	0,66 ± 0,12	0,96 ± 0,13	0,71 ± 0,13	1,01 ± 0,10
УФВ, ед.	1,70 ± 0,05	1,90 ± 0,05	1,66 ± 0,14	2,10 ± 0,05*	1,68 ± 0,15	2,13 ± 0,15*

Примечание.

ФУС — функциональный уровень системы; УР — устойчивость реакции; УФВ — уровень функциональных возможностей.

Показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем; † —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе 1.

Анализ функционального состояния школьников основной группы в динамике наблюдения показал статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение доли детей, у которых адаптация к окружающей среде осуществляется при меньшем напряжении регуляторных систем организма и истощении функциональных резервов, обеспечивающих этот процесс.

В качестве метода определения состояния ЦНС, ее основных функциональных характеристик (возбудимость, реактивность, подвижность, устойчивость реагирования) использовался анализ временных показателей простой зрительно-моторной реакции (в модификации Лоскутовой Т.Д. [12]). Оценка осуществлялась на основании трех количественных критериев, отражающих состояние ЦНС: функциональный уровень системы, устойчивость реакции, уровень функциональных возможностей (табл. 5). В результате анализа полученных данных обнаружены статистически значимые различия в величине показателей «функциональный уровень системы» и «уровень функциональных возможностей» в группах сравнения. Различия в зна-

чениях показателя «устойчивость реакции» обнаружены не были.

ВМК хорошо переносился всеми детьми, не вызывая побочных и аллергических реакций. Все 70 детей основной группы прошли 2 полных курса лечения препаратом в течение 40 дней каждый.

Таким образом, ВМК «АЛФАВИТ Школьник» зарекомендовал себя как сбалансированный низкоаллергенный комплекс. Прием препарата улучшает самочувствие, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, нормализует сон, аппетит, улучшает состояние кожи. На фоне приема ВМК выявлена положительная динамика показателей гемоглобина и числа эритроцитов, физического развития детей, отмечено снижение заболеваемости ОРВИ. Последнее свидетельствует о повышении неспецифической резистентности организма в условиях здоровьесберегающего подхода к образовательному процессу. И наконец, изученный в настоящем исследовании ВМК положительно влияет на состояние адаптивных механизмов детей, способствует нормализации умственной работоспособности школьников.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков. М.: Медицина, 2001. 384 с.
2. Кучма В.Р., Звездина И.В., Жигарева Н.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья младших школьников // Вопросы современной педиатрии. 2008. 7 (4). С. 9–12.
3. Баранов А.А. и др. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. 2005. № 2. С. 4–8.
4. Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д. Эффективность коррекции дефицита витаминов у детей школьного возраста // Российский педиатрический журнал. 2006. № 1. С. 29–32.
5. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К.С. Ладодо. М.: Медицина, 2000. 384 с.
6. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в питании и поддержании здоровья детей. М.: Валетек, 2007. 24 с.
7. Делягин В.М. Дефицит витаминов и минералов у детей // Российский педиатрический журнал. 2006. № 1. С. 48–52.
8. Громов И.А., Торшхоева Р.М. Опыт применения поливитаминов у школьников // Педиатрическая фармакология. 2008. 5 (6). С. 94–96.
9. Пенкин В.Н. Физическое развитие (рост, масса) детей Воронежской области. Воронеж, 2000. 41 с.
10. Громова О.А., Галицкая С.А., Лиманова О.А., Кутузова И.А. Возможности микронутриентной и фитокаррекции в повышении резистентности к простудным заболеваниям у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. 7 (6). С. 156–160.
11. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 205 с.
12. Лоскутова Т.Д. Оценка функционального состояния центральной нервной системы по параметрам простой двигательной реакции // Физиол. журнал СССР. 1975. 61 (1). С. 3–12.

О.В. Комарова, М.В. Рожкова, А.Н. Цыгин, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, Л.В. Леонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Цистатин С как маркер нефротоксичности циклоспорина А у детей с нефротическим синдромом

### Контактная информация:

Комарова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Большой интерес представляет использование цистатина С (ЦсС) в качестве возможного маркера нефротоксического действия циклоспорина А (ЦсА) у детей с нефротическим синдромом, длительно лечившихся этим препаратом. В настоящем исследовании у детей ( $n = 29$ ), получающих циклоспорин А и разделенных на 3 группы в зависимости от длительности терапии (менее 1 года, 1–2 года, более 2 лет) отмечено повышение уровня ЦсС по сравнению с таковым в контрольной группе (10 детей без патологии почек). Наиболее высоким его уровень был у детей, получавших ЦсА в терапевтических дозах (от 3 до 5 мг/кг в сут) более года. Обнаружена положительная корреляция уровня ЦсС в сыворотке крови с дозой препарата.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, цистатин С, циклоспорин А.

В современной нефрологии вопрос о целесообразности, эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии при различных вариантах нефротического синдрома остается крайне актуальным. Более чем у 70% детей с нефротическим синдромом, достигших ремиссии в дебюте болезни при приеме терапевтической дозы преднизолона, заболевание приобретает рецидивирующее течение с частым развитием стероидной зависимости [1]. В этом случае неизбежно развитие

побочных эффектов стероидов, что требует назначения других иммуносупрессивных препаратов. У пациентов с резистентным к терапии стероидами нефротическим синдромом отмечается тяжелое, прогностически неблагоприятное течение болезни, поэтому выбор рациональной схемы терапии для достижения ремиссии у таких больных остается сложной задачей.

Блокатор кальцинейрина — циклоспорин А (ЦсА) занимает центральное место в лечении часто рецидивирующей

131

O.V. Komarova, M.V. Rozhkova, A.N. Tsygin, A.G. Kucherenko, I.Ye. Smirnov, L.V. Leonova

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

## Cystatin S as a marker of cyclosporine A renal toxicity in children with nephrotic syndrome

The use of cystatin C as a probable marker of renal toxicity of cyclosporine A in children with nephrotic syndrome, treated with this medication for a long time, is the subject of an interest. The present study included 29 children treated with cyclosporine A, divided into 3 groups depending on the duration of treatment ( $< 1$  year, 1–2 years and  $> 2$  years). The increase of cystatin C level in these groups compared with cystatin C level in control group (10 children without diseases of kidney) was marked. The highest level of cystatin C was detected in children treated with therapeutic doses of cyclosporine A (3–5 mg/kg daily) over 1 year. Authors showed positive correlation between cystatin C level in serum and medication's dose.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, cystatin C, cyclosporine A.

щего, стероидзависимого и стероидрезистентного идиопатического нефротического синдрома. С 80-х годов XX века ЦсА применяют для лечения нефротического синдрома как у взрослых больных, так и в детской практике. Высокая эффективность ЦсА подтверждена у пациентов с минимальными изменениями — при фокально-сегментарном гломерулосклерозе и мембранозной нефропатии [2–4].

В большинстве исследований продемонстрирована целесообразность длительного приема ЦсА для сохранения и поддержания ремиссии нефротического синдрома [5, 6]. По данным A. Meyrier и соавт., снижение дозы ЦсА после 1 года приема приводило к развитию рецидивов нефротического синдрома у 50% больных. Пролонгирование курса лечения ЦсА в терапевтической дозе до 2 лет значительно уменьшало частоту рецидивов [7]. A.El-Husseini и соавт. продемонстрировали опыт безопасного применения ЦсА в течение более 3 лет (средняя длительность терапии — 34 мес) у детей со стероидзависимым и стероидрезистентным нефротическим синдромом под контролем базальной концентрации препарата в сыворотке крови [8].

Однако при весомых положительных аспектах длительного (более 2 лет) лечения ЦсА важным остается вопрос о его возможном нефротоксическом действии. Для его предотвращения (своевременного выявления) при назначении ЦсА должен проводиться постоянный мониторинг фильтрационной функции почек [9]. При пролонгированной терапии ЦсА целесообразно также проведение повторной нефробиопсии для выявления морфологических признаков нефротоксического действия препарата. Сроки повторной биопсии обсуждаются нефрологами и в среднем колеблются от 1,5 до 3 лет от начала терапии ЦсА. M. Seikaly и соавт. установлено, что при проведении повторной биопсии детям со стероидрезистентным или часто рецидивирующим нефротическим синдромом с морфологически выявленными минимальными изменениями через 3 года от начала терапии ЦсА признаки тубулотоксичности выявлены в 75% случаев [10]. S.-W. Kengne и соавт. показали, что при проведении повторной нефробиопсии взрослым пациентам со стероидзависимым нефротическим синдромом при средней длительности терапии ЦсА 4,7 года морфологические признаки нефротоксичности выявлены у 31% пациентов [11].

Для оценки фильтрационной функции почек в нефрологии используют определение уровня сывороточного креатинина. Это обусловлено следующим:

- у пациентов со стабильными почечными функциями содержание креатинина крови обычно постоянное;
- креатинин свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется, но активно секретируется (до 15%) в почечных канальцах;
- точность и доступность методики определения креатинина в сыворотке и моче в разных лабораториях достаточно высока.

Среди недостатков этого показателя следует отметить зависимость уровня креатинина крови от возраста, пола и массы тела.

В настоящее время для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) широко используются специальные расчетные формулы, позволяющие рассчитать этот показатель по уровню креатинина крови с учетом дополнительных факторов (роста, массы тела, возраста пациента) [12]. У взрослых чаще всего применяют формулу Кокрофта–Голта:  $СКФ \text{ (мл/мин)} = 88 \times (140 - \text{возраст [годы]}) \times \text{масса тела [кг]} / 72 \times \text{креатинин сыворотки [мкмоль/л]}$ , у женщин полученный результат умножают на 0,85.

Эта формула может использоваться и в педиатрической практике для расчета СКФ у детей в возрасте старше 12 лет и подростков [13, 14]. Кроме того, у детей достаточно широкое применение, в том числе в нашей клинике, получила формула, предложенная в 1976 г. Шварцем [15]:  $СКФ = \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times K$ , где  $K$  — коэффициент, равный 48,4 у детей в возрасте 2–12 лет и девочек старше 12 лет и 61,6 у мальчиков в возрасте старше 12 лет.

По данным разных авторов, СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой при измерении клиренса эндогенного инулина или радиоизотопных агентов [16, 17]. Вместе с тем, точность приведенных выше методов не является абсолютной для определения СКФ, поэтому продолжается поиск вещества, надежно отражающего фильтрационную способность почки. В последние годы возрос интерес к цистатину С (ЦсС) как альтернативному маркеру оценки функционального состояния почечных функций. ЦсС — белок принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Ген цистатина С локализуется в хромосоме 20. ЦсС продуцируется большинством ядерных клеток, он обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Уровень ЦсС стабилен в системной циркуляции [18, 19].

Большой интерес представляют исследования, доказавшие значение этого показателя в качестве предвестника развития сердечно-сосудистой патологии, а также высокочувствительного маркера почечной функции. Цистатин отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Исследования показали, что уровень ЦсС в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола.

В ряде исследований показана эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ, продемонстрирована также достоверно более высокая значимость ЦсС для оценки функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [20–22]. Так, обнаружено, что последовательные измерения уровня ЦсС являются более точным методом диагностики снижения почечной функции у пациентов с сахарным диабетом типа 1, чем уровень сывороточного креатинина [23]. Этот вывод сделан при сопоставлении методов, основанных на измерении ЦсС и креатинина в крови, с результатами прямой оценки почечной функции с помощью клиренса  $99m\text{-Tc}$ -диэтилентриаминпентауксусной кислоты (изотопной скорости клубочковой фильтрации) [23].

Исследования последних 10 лет показали, что уровень ЦсС лучше коррелирует с СКФ (вычисленной по формуле Кокрофта–Голта и при использовании радиококонтрастного агента йоталамата), чем сывороточный креатинин. Эти исследования проводились у взрослых — здоровых, пациентов с различными стадиями хронической болезни и больных после трансплантации [24–26].

Высокую информативность определения уровня ЦсС как маркера почечных функций при изучении нефротоксических лекарственных препаратов подтверждает исследование, посвященное анализу фармакокинетики ванкомицина [27]. Использование ЦсС в качестве возможного маркера нефротоксического действия ЦсА у детей с нефротическим синдромом, длительно получающих данный препарат, представляет большой интерес. Целью настоящего исследования явилось изучение уровня ЦсС при различной длительности терапии циклоспорином у детей со стероидзависимым и стероидрезистентным нефротическим синдромом.



# Сандиммун® Неорал®

## Стабильная защита в надежных руках

- ▶ Доказанная высокая эффективность в ближайшие и отдаленные сроки терапии<sup>1-5</sup>
- ▶ Более 20 лет успешного применения в трансплантологии

NEO/AW/A4/0208 Реклама

**САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)**  
**Сандиммун® (SANDIMMUN®)**

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантат против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала — лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты; для Сандиммуна Неорала — лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрацию липидов в крови, концентрацию циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекардиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией: соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуну Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мефлалан, триметоприм (+сульфаметоксозол); НПВП;

блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифедипин, лерканидипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колицилин, дигоксин, этопозид, эверолимус, сиролимус, репаглидин, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидодар, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз: иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафиллин, сульфамидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфаниламиды, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомангнемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке. Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке. Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

### САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

### САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма САС, Франция

### Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

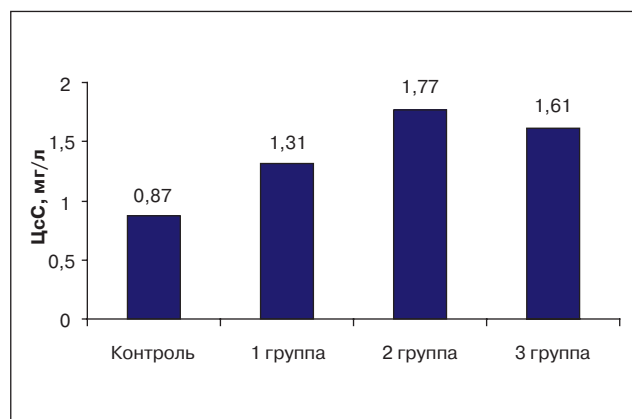
Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский

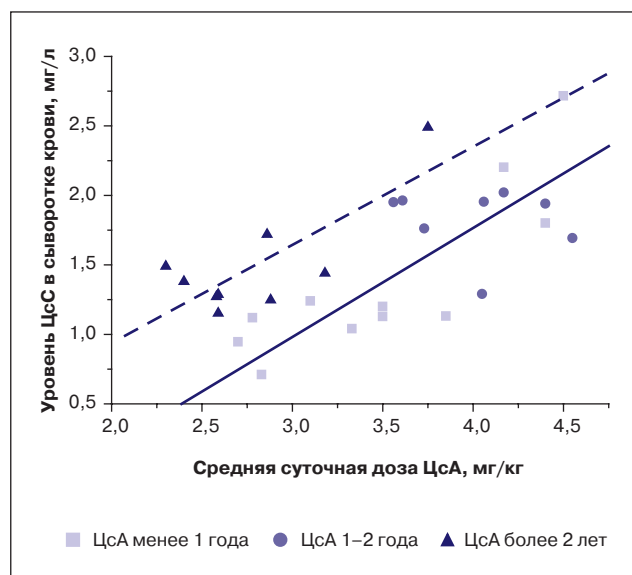
фармацевтический завод», Россия

1. Vincenti F. et al. American journal of Transplantation, 2007; 7: 1–9; 2. Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2980–2984; 3. Levy G, Vilamil F, Samuel D. Transplantation 2004; 77: 1632–1638; 4. Levy G, Grazi GL, Sanjuan F et al. Liver Transplantation 2006; 12 (10): 1464–1472; 5. Bunnapradist S, Peng A, Fukami S, Takemoto S. Am J Transplant 2005; 5 (Suppl 11): 251.

**Рис. 1.** Уровень ЦсС в сыворотке крови при различной длительности терапии ЦсА у детей с нефротическим синдромом



**Рис. 2.** Ассоциация уровня ЦсС в сыворотке крови с суточной дозой ЦсА, применяемой у детей с нефротическим синдромом



Примечание.

- регрессионная прямая для значений в группе детей с длительностью терапии ЦсА < 1 года;
- - - для группы детей с с длительностью терапии ЦсА > 2 лет.

В исследование были включены 29 детей, получавших микроэмульсионную форму ЦсА (Сандиммун Неорал Новартис Фарма АГ, Швейцария), и 10 детей без патологии почек (контрольная группа). Пациенты, получающие ЦсА, были разделены на группы в зависимости от длительности терапии. В 1-ю группу были включены 11 детей, длительность приема ЦсА у которых не превышала 1 года (от 7 до 11 мес); в среднем —  $8,4 \pm 2,6$  мес. Возраст детей в этой группе составил от 2 до 17 лет (средний возраст  $10,6 \pm 4,6$  года). У всех 11 детей диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром. Морфологический диагноз по данным нефробиопсии: болезнь минимальных изменений — у 5 детей, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 6 больных. У 5 детей на момент обследования была достигнута

стадия клинко-лабораторной ремиссии, один ребенок находился в стадии частичной ремиссии, у 5 детей сохранялась активная стадия болезни. ЦсА в этой группе дети получали в 2 приема в стандартной терапевтической дозе:  $3-5$  мг/кг в сут (в среднем,  $3,58 \pm 0,78$  мг/кг в сут); средняя концентрация ЦсА через 2 часа после приема разовой дозы составила  $761,9 \pm 268,3$  нг/мл. У всех детей уровень креатинина крови сохранялся в пределах возрастной нормы; СКФ, рассчитанная по формуле Шварца была у всех детей этой группы выше 90 мл/мин (в среднем —  $105,5 \pm 14,4$  мл/мин).

Во 2-ю группу были включены 9 пациентов, длительность приема ЦсА у которых составляла от 1 до 2 лет (в среднем,  $15,5 \pm 4,5$  мес), в возрасте от 6 до 17,5 лет (средний возраст  $12,0 \pm 3,2$  лет). У 7 детей диагностировали стероидрезистентный, у 2 — стероидзависимый нефротический синдром. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений — у 4 детей, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 5 больных. Стадия полной ремиссии подтверждена у 6 детей, частичной ремиссии — у 2 больных, активная стадия сохранялась у одного пациента. ЦсА в этой группе дети получали в 2 приема в стандартной терапевтической дозе (в среднем —  $3,36 \pm 0,90$  мг/кг в сутки); средняя концентрация ЦсА через 2 ч после приема разовой дозы составила  $621,2 \pm 166,2$  нг/мл. У всех пациентов уровень креатинина крови оставался в пределах возрастной нормы; СКФ была выше 90 мл/мин у 5 детей и  $> 80$  мл/мин — у 4 детей (в среднем составила —  $95,5 \pm 16,4$  мл/мин).

В 3-ю группу были включены 9 пациентов, получавших ЦсА более 2 лет (в среднем,  $33,4 \pm 9,2$  мес). Дети были в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст —  $12,0 \pm 5,0$  лет). Эту группу составили два пациента со стероидзависимым и 7 — со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Морфологический диагноз: болезнь минимальных изменений — у 6, фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 3 детей. Полная ремиссия констатирована у 7, частичная — у двух пациентов. ЦсА в этой группе дети получали в 2 приема в редуцированной дозе —  $2-3$  мг/кг в сут (в среднем —  $2,69 \pm 0,52$  мг/кг в сут). Средняя концентрация ЦсА через 2 часа после приема разовой дозы соответственно была ниже терапевтической и составляла  $568,1 \pm 284,1$  нг/мл; у всех детей уровень креатинина крови был в пределах возрастной нормы; СКФ у всех детей этой группы была выше 90 мл/мин (в среднем —  $123,6 \pm 24,0$  мл/мин).

В контрольную группу включили 10 детей в возрасте от 8 до 16 лет, у которых при обследовании не было выявлено патологии почек и нарушений их фильтрационной функции. В этой группе уровень креатинина крови был в пределах возрастной нормы, а СКФ — у всех выше 90 мл/мин (в среднем, составила  $115,6 \pm 14,1$  мл/мин).

Уровень ЦсС в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Среднее значение ЦсС в сыворотке крови в детской популяции составляет по некоторым данным  $0,94 \pm 0,37$  мг/л [28], во взрослой —  $1043 \pm 107,5$  нг/мл [29].

Уровень ЦсС в сыворотке крови у детей без патологии почек в среднем составил  $0,87 \pm 0,22$  мг/л, в 1-й группе (прием ЦсА менее года)  $1,31 \pm 0,59$  мг/л; во 2-й (прием ЦсА от 1 до 2 лет) —  $1,77 \pm 0,66$  мг/л (по сравнению с показателем в контрольной группе  $p < 0,05$ ); в 3-й (прием ЦсА более 2 лет) —  $1,61 \pm 0,74$  мг/л (по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$ ; рис. 1). Корреляционный анализ продемонстрировал зависимость между уровнем ЦсС и дозой ЦсА, наиболее выра-



женную у детей первой и третьей групп (соответственно,  $r = 0,84$  и  $0,77$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 2).

Проведенное исследование продемонстрировало повышение уровня ЦсС у всех детей, получающих ЦсА более одного года. При этом уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Шварца, были у этих пациентов в пределах нормы. Интерес представляет результат, полученный у детей, длительность терапии ЦсА у которых превышала 2 года. Уровень ЦсС в крови у них оставался значимо выше, чем в контрольной группе, что требовало при продолжении терапии ЦсА снижения дозы препарата с целью предупреждения развития его нефротоксического действия. Взаимосвязь уровня ЦсС в сыворотке крови и дозы ЦсА подтверждена корреляционным анализом, выявившим прямую корреляционную зависимость между этими показателями в группах.

Таким образом, при значимом положительном эффекте ЦсА (Сандиммун Неорал) в лечении стероидзависимых и стероидрезистентных форм нефротического синдрома у детей, продемонстрированном в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, а также в настоящем исследовании, остается крайне актуальным вопрос о сроках появления и степени выраженности нефротоксического эффекта иммуносупрессанта. Проведенный анализ показал, что значительное повышение уровня ЦсС — раннего маркера снижения фильтрационной функции почек — выявляется на 2-м году терапии циклоспорином в среднетерапевтических дозах и требует снижения дозы ЦсА до поддерживающей (менее 3 мг/кг в сут) при продолжении лечения более двух лет. При отсутствии значимого снижения уровня ЦсС в условиях терапии поддерживающей дозой циклоспорина необходима повторная нефробиопсия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Нефротический синдром // Клинические рекомендации по педиатрии / Под ред. Баранова А.А. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. С. 239–261.
2. Ponticelli C., Edefonti A., Ghio L. et al. Cyclosporine versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing nephritic syndrome: a multicenter randomized controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993. V. 8. P. 1326–1332.
3. Takeda A., Takimoto H., Mizusawa Y. et al. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2001. V. 16. P. 888–893.
4. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V. 4. P. 1547–1548.
5. Cattran D.C., Alexopoulos E., Heering P. et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations // *Kidney Int.* 2007. V. 72. P. 1429–1447.
6. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Леонова Л.В. и др. Терапия циклоспорином А детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом // Вопросы современной педиатрии. — 2009. Т. 8, № 5. С. 93–97.
7. Meyrier A., Noel L.H., Auriche P. et al. Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie // *Kidney Int.* 1994. V. 45, № 5. P. 1446–1456.
8. El-Husseini A., El-Basuony F., Mahmoud I. et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. V. 20, № 11. P. 2433–2438.
9. Schiff J., Cole E., Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. V. 2. P. 374–384.
10. Seikaly M.G., Prashner H., Nolde-Hurlbert B., Browne R. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporine in children with nephrosis // *Pediatr. Nephrol.* 2000. V. 14. P. 214–217.
11. Kengne S.-W., Massella L., Diomedes F.C. et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V. 4, № 9. P. 1409–1416.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Suppl. 1. P. 1–226.
13. Cockcroft D., Gault V. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* 1976. V. 16. P. 31–41.
14. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GRF in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of diet in renal disease formulas // *Kidney Int.* 2003. V. 63. P. 1425–1436.
15. Schwartz G., Haycock G., Edelmann C. et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from

- body length and plasma creatinine // *Pediatrics.* 1976. V. 58. P. 259–263.
16. Schwartz G.J., Furth S., Cole S.R. et al. Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 2070–2077.
17. Mattman A., Eintracht S., Moch T. et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. V. 17, № 2. P. 487–496.
18. Kyhse-Anderson J., Schmidt C., Nordin G. et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate // *Clin. Chem.* 1994. V. 40. P. 1921–1926.
19. Wu L., Parikh C.R. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. V. 3. P. 1895–1901.
20. Bokenkamp A., Domanetzki M., Zinck R. et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children // *Pediatr. Nephrol.* 1998. V. 12. P. 125–129.
21. Coll E., Botey A., Alvarez L. et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. V. 36. P. 29–34.
22. Резниченко Н.Е., Панфилова Е.Ю., Данкавцева Е.Н. и др. Возможности использования цистатина в кардиологии // Медицинский алфавит. Больница. 2009. № 3. С. 23–26.
23. Premaratne E., MacIsaac R., Finch S. et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2008. V. 31, № 5. P. 971–973.
24. Hoek F., Kemperman F., Krediet R. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. P. 2024–2031.
25. Stevens L., Coresh J., Schmid C. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. V. 51, № 3. P. 395–406.
26. Zahran A., Qureshi M., Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. V. 22. P. 2659–2668.
27. Tanaka A., Aiba T., Otsuka T. et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin-C as a marker of renal function // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. URL: <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/54/2/778>.
28. Filler G., Priem F., Vollmer I. et al. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate // *Ped. Nephrol.* 1999. V. 13. P. 501–505.
29. Короленко Т.А., Черканова М.С., Филатова Т.Г. и др. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц // *Terra medica nova.* 2007. № 1. С. 13.

Е.Ф. Лукушкина<sup>1</sup>, Н.В. Кутилова<sup>1</sup>, О.К. Нетребенко<sup>2</sup><sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

## Кисломолочные смеси в питании грудных детей

### Контактная информация:

Лукушкина Елена Федоровна, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии НижГМА, председатель Нижегородского регионального отделения общества педиатров России

Адрес: 603600, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1, тел.: (831) 467-12-03

Статья поступила: 14.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Полезные свойства ферментированных продуктов связаны, прежде всего, с тем, что в кислой среде улучшается усвоение белка и жира, повышается всасывание железа и цинка, улучшаются процессы пищеварения. Однако кефир и другие кисломолочные продукты, приготовленные на основе цельного молока, не должны использоваться в качестве заменителей грудного молока в питании грудных детей вследствие высокого содержания в них белка, их высокой осмолярности, недостаточного количества витаминов и микроэлементов. Проведена клиническая апробация новой современной кисломолочной смеси «НАН кисломолочный», содержащей адекватное количество высококачественного белка (OptiPro), обогащенного  $\alpha$ -лактальбумином и всеми необходимыми витаминами, микроэлементами. Смесь также содержит пробиотики (*B. lactis*), обеспечивающие высокую функциональность данного продукта.

**Ключевые слова:** дети грудного возраста, кисломолочные смеси, питание.

Ферментирование молока является прекрасным способом продлить срок его использования, кроме того, оно придает молочным продуктам функциональные свойства [1]. Ферментированные продукты используются в разных странах, и практически все этнические группы имеют свои собственные способы их приготовления. Одними из наиболее распространенных продук-

тов ферментирования молока являются кисломолочные продукты, а из их числа — кефир.

Известно, что использование кисломолочных продуктов в рационе детей и взрослых благоприятно влияет на их состояние здоровья. Их полезные свойства связаны прежде всего с тем, что в кислой среде улучшается усвоение белка и жира, повышается всасывание

Ye.F. Lukushkina<sup>1</sup>, N.V. Kutilova<sup>1</sup>, O.K. Netrebenko<sup>2</sup><sup>1</sup> Nizhniy Novgorod Medical Academy,<sup>2</sup> Russian State Medical University, Moscow

## Sour milk formulas in nutrition of infants

Health-giving properties of fermented food are related to the fact, that acid medium improves assimilation of protein and fat, increases absorption of iron and zinc, improves digestion. But the kefir and other sour milk food based on the whole milk can't be used in nutrition of infants as human milk substitute because of high content of protein, high osmolarity, deficiency of vitamins and microelements. The article describes the results of clinical approbation of new modern sour milk formula «NAN sour milk», containing proper amount of high-quality protein (OptiPro), enriched with  $\alpha$ -lactalbumin and all sufficient vitamins and microelements. This mixture contains also probiotics (*B. lactis*), providing high functionality of this food.

**Key words:** infants, sour milk formula, nutrition.



железа и цинка. Кислая среда предупреждает рост условно-патогенной флоры и, в целом, кисломолочные продукты благоприятно влияют на процессы пищеварения. Однако кефир и другие кисломолочные продукты, приготовленные на основе цельного молока, не могут и не должны использоваться в качестве заменителей грудного молока в питании грудных детей. Высокий уровень белка, высокая осмолярность, недостаток микроэлементов и витаминов не позволяют включать кефир в рацион младенцев в качестве молочной составляющей рациона [2]. Создание адаптированных кисломолочных продуктов для вскармливания детей первого года жизни позволило найти решение данной проблемы.

Современная кисломолочная смесь «НАН кисломолочный» содержит адекватное количество высококачественного белка (OptiPro), обогащенного  $\alpha$ -лактальбумином, все необходимые витамины и микроэлементы. Кроме того, в состав смеси входят пробиотики — *B. lactis*, обеспечивающие высокую функциональность данного продукта.

Клиническое исследование новой смеси проводилось в условиях семьи, на базе городских поликлиник № 22, 49, 48 Нижнего Новгорода. Исследование являлось открытым проспективным, его результаты регистрировали в специально разработанных учетных формах, информацию в которые вносили родители и врачи-педиатры, принявшие участие в исследовании.

В основную (1-ю) группу был включен 41 ребенок. Все дети 1-й группы получали адаптированную кисломолочную смесь «НАН кисломолочный 1» (Нестле, Россия) в течение 28–33 дней. Средний возраст на момент начала исследования составил 2,5 мес (от 1 до 4 мес 5 дней). Все дети находились на искусственном вскармливании различными адаптированными молочными смесями (некоторые — с рождения). Основной причиной перевода ребенка на искусственное вскармливание стало недостаточное количество грудного молока. Все дети были доношенными, с удовлетворительным массоростовым показателем при рождении — от 59,6 до 75,5 перцентилей (средний показатель — 66,5), относящимися к 1–2-й группе здоровья, с достаточной прибавкой массы тела и роста в предыдущие месяцы. В исследование вошли также 3 ребенка с проявлениями атопического дерматита легкой степени вне обострения и один — с аллергической сыпью в анамнезе. Критериями исключения служили: антибактериальная терапия и лечение биопрепаратами в анамнезе.

Анамнез собирали путем анкетирования матери и с использованием данных из первичной медицинской документации (выписка из родильного дома, история развития ребенка). Общеклиническую оценку состояния здоровья проводили по совокупности физических данных, а также показателей антропометрии и психомоторного развития. Детей осматривали 1 раз в 2 нед.

Параклиническое обследование проводилось дважды: непосредственно перед началом получения смеси и по завершении периода наблюдения (на 28–33 день). Лабораторная диагностика включала:

- копрологическое исследование кала;
- изучение состояния кишечного микробиоценоза;

- анализ показателя колонизационной резистентности буккального эпителия как показателя гомеостаза в системе слизистых оболочек путем подсчета индекса колонизационной резистентности.

При копрологическом исследовании кала оценивали выраженность нарушения внешней секреции поджелудочной железы (наличие нейтрального жира, крахмала); расстройства пищеварения в тонком (наличие внеклеточного крахмала) и толстом кишечнике (обнаружение перевариваемой клетчатки, внутриклеточного крахмала); воспалительных изменений (лейкоциты, слизь); переваривающую способность кишечника (детрит) и pH кала.

Для корректной оценки результатов микробиологических анализов кала оценивали следующие критерии: содержание бифидо- и лактобактерий; общее содержание кишечной палочки; количество полноценной и гемолитической кишечной палочки; содержание энтерококков; наличие условно патогенной флоры (клебсиеллы, протей, грибы рода *Candida*, энтеробактерии и кокки).

Эффективность вскармливания детей кисломолочной адаптированной смесью «НАН кисломолочный 1» изучали, сравнивая с показателями у детей, находящихся на грудном вскармливании. В группу (2-ю) сравнения вошли 20 детей в возрасте от 1 до 3 мес 8 дней (на момент включения в исследование): 11 (55%) мальчиков и 9 (45%) девочек. Дети 2-й группы также наблюдались в течение 28–30 дней с оценкой тех же показателей клинического и лабораторного обследования (у 50% детей), что и у детей основной группы.

В результате наблюдения была отмечена хорошая переносимость детьми назначенной смеси. Переход на смесь был постепенным, в течение 4 дней, и не вызвал никаких затруднений. Суточный объем получаемой смеси рассчитывали индивидуально для каждого ребенка с учетом физиологических потребностей (объемным методом). Дети пили смесь охотно, их эмоциональный тонус и аппетит были хорошими, либо повысились, если исходно были понижены. Один ребенок был исключен из исследования (со слов мамы, ребенок отказывался от смеси).

Показатели физического и нервно-психического развития детей обеих групп соответствовали возрастным нормам. Среднемесячная прибавка у детей при вскармливании кисломолочной смесью составила по массе 86–140%, по длине тела — 66–200% от возрастных норм, при грудном вскармливании, соответственно, 75–180% и 66–160% (табл. 1).

У всех наблюдаемых детей исходно имелись те или иные функциональные изменения со стороны ЖКТ, чаще сочетанного характера. Срыгивания беспокоили 95% детей. В начале исследования 12 (30%) детей срыгивали после каждого кормления и 17 (43%) — 2–3 раза в день. Через 1 мес применения смеси после каждого кормления срыгивали только 4 (10%) ребенка, 17 (43%) детей — менее 1 раза в день ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем).

У большей части детей исходно отмечался редкий стул: 1 раз в день — у 13 (33%) детей; тенденция к запору — у 21 (52%) ребенка (стул, в среднем, был 2 раза в 3 дня

**Таблица 1.** Средние показатели прибавки веса и роста у детей, находящихся на искусственном и грудном вскармливании

Возраст	Увеличение массы тела, гр		Увеличение длины тела, см	
	на искусственном вскармливании	на грудном вскармливании	на искусственном вскармливании	на грудном вскармливании
1 мес	884 ± 69	1115 ± 118	3,6 ± 0,5	2,7 ± 0,3
2 мес	908 ± 23	887 ± 140	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,3
3 мес	860 ± 61	817 ± 62	2,6 ± 0,2	3,1 ± 0,3
4 мес	800 ± 22	—	2,9 ± 0,3	—

Примечание.

Данные в таблице представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартная ошибка.

или через день). У 9 (21%) детей до введения кисломолочной адаптированной смеси самостоятельный стул отсутствовал (у 2 детей дефекация стимулировалась с помощью клизмы, у 7 — с использованием свечей, газоотводных трубок). После 1 мес применения смеси самостоятельный, регулярный стул (1–2 раза в день) отмечали у 28 (70%) детей (по сравнению с исходным показателем  $p < 0,05$ ), склонность к запору (стул — реже 1 раза в день) отмечалась у 9 (23%) детей ( $p < 0,05$ ). У 2 (5%) детей запор (стул — 1 раз в 3 дня) сохранился; детям было рекомендовано дополнительное обследование и лечение. По описанию родителей, консистенция и цвет стула не изменились (замаскообразный, желто-коричневого цвета), но кал стал более однородным и не содержал примесей.

На момент начала и в ходе исследования кишечная колика отмечалась у 30 (75%) детей, причем у 12 (30%) из них — ежедневная. В 18% случаев для купирования колик использовался Симетикон, в 15% — препарат

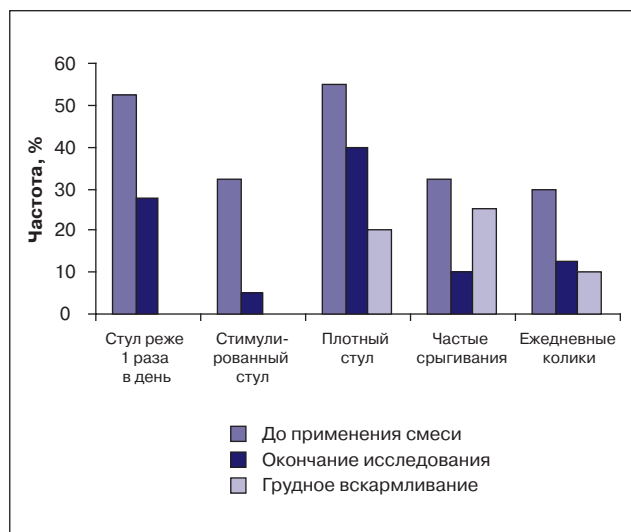
на основе плодов фенхеля. На фоне применения смеси частота и интенсивность кишечных колик уменьшились: ежедневные колики сохранялись у 5 (13%) детей ( $p < 0,05$ ), при этом отпала необходимость использовать для их купирования вышеуказанные препараты. Купирование колик способствовало улучшению эмоционального статуса ребенка, повышению продолжительности и качества ночного и дневного сна. У 24 (60%) детей сохранялись редкие эпизоды колик (несколько раз в неделю), которые купировались самостоятельно. Таким образом, на фоне применения смеси отмечена положительная динамика симптомов функционального нарушения пищеварения, что подтверждалось субъективной оценкой родителей.

На фоне применения смеси аллергические реакции у детей не регистрировались. За период основного наблюдения (1 мес) у одного ребенка проявления атопического дерматита полностью купировались и у 2 детей — угасли, обострение основного заболевания не отмечалось.

Эффективность вскармливания детей кисломолочной адаптированной смесью «НАН кисломолочный 1» сравнивали с показателями у детей на грудном вскармливании. В ходе наблюдения показатели физического развития, эмоционального статуса и аппетита у детей двух групп не различались.

Частота стула на фоне применения смеси приближалась к таковой у детей, находившихся на грудном вскармливании, однако в основной группе у 95% детей частота стула была более двух раз в день, что было чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Вместе с тем, дети на грудном вскармливании срыгивали чаще, чем на фоне приема смеси ( $p < 0,01$ ), что можно объяснить младшим возрастом детей этой группы (в 1-й группе — 76 дней, во 2-й — 57 дней). Частота эпизодов кишечных колик у детей на грудном вскармливании стала ниже, чем до применения смеси (соответственно, 35 и 75%;  $p < 0,01$ ). Проявления метеоризма на фоне применения смеси и при грудном вскармливании достоверно не различались ( $p > 0,05$ ), но до введения кисломолочной смеси они чаще встречались у детей на искусственном вскармливании ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

**Рис. 1.** Динамика функциональных нарушений пищеварения у детей, получавших кисломолочную смесь НАН и грудное вскармливание



Premium  
**Nestlé**  
**NAN**  
*Кисломолочный*



Кристаллизованная молочная кислота

## ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА С РОЖДЕНИЯ

- комплекс бифидобактерий  $B_L$  и иммунонутриентов
- запатентованный Нестле процесс ферментации смеси молочнокислыми бактериями:
  - подавляет рост патогенной флоры в готовой смеси;
  - усиливает защитную функцию кислотного барьера желудка;
  - улучшает усвоение белка, кальция, лактозы и железа.



**NAN Кисломолочный показан при отсутствии или недостатке грудного молока:**

- как основное молочное питание для здоровых детей;
- в случае повышенного риска развития инфекционного процесса (например, во время пребывания в стационаре);
- для профилактики или коррекции дисбиоза кишечника;
- для детей с умеренными функциональными нарушениями пищеварения;
- в качестве диетотерапии кишечных инфекций.

**ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ:**

В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ\*), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины, как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипячёной воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка.\*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

ООО «Нестле Россия».

Вопросы и пожелания направлять по адресу: 109004 Москва, а/я 74.

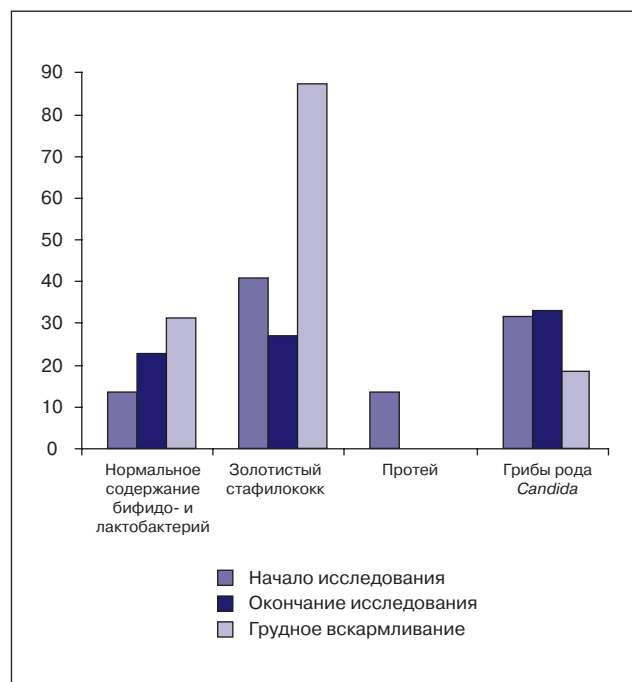
Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-20-55. [contact@ru.nestle.com](mailto:contact@ru.nestle.com); [www.nestle.ru](http://www.nestle.ru)

Информация только для медицинских работников. Товар сертифицирован. NAN Acidified 02/2010. Реклама.

140 лет опыта  
в детском питании



**Рис. 2.** Динамика состава кишечной микробиоты у детей на разных видах вскармливания



Изменения при копроскопии выявлены у 77% обследованных детей основной группы (рис. 2). До применения смеси нарушения переваривания и всасывания жиров отмечались у 15 (68%) детей (мыла в количестве 1+ обнаружены у 36%, более 1+ — у 5%, жирные кислоты — у 32%). Снижение детрита ниже 3+ обнаружено у 14% обследованных. У одного ребенка выявлены дрожжеподобные грибы, у 27% — слизь. На фоне приема смеси дрожжеподобные грибы уже не обнаруживались, отмечалась положительная динамика в виде снижения содержания жирных кислот и мыл (соответственно, у 12 и 31% детей), улучшилась переваривающая способность: детрит 3+ и более — в 82% случаев (по сравнению с исходным показателем  $p > 0,05$ ). На фоне приема смеси достоверных изменений pH кала не отмечалось ( $p > 0,05$ ), средняя pH кала составила 5,6.

Таким образом, с учетом клинических и лабораторных данных отмечалось улучшение показателей кишечного пищеварения при вскармливании смесью «НАН кисломолочный 1» и их приближение к показателям у детей на грудном вскармливании.

При исследовании микробного спектра кишечника до применения смеси дисбактериоз выявлялся у большинства детей (86%), причем в 72% случаев — за счет отсутствия в наименьших разведениях бифидо- и лактобактерий. Чаще дисбактериоз был ассоциированным, обусловленным дефицитом нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) и наличием условно-патогенной флоры — в 9% случаев, часто в ассоциации (стафилококк, протей, клебсиелла, грибы рода *Candida*) — в 23%, либо проявлялся полным отсутствием нормальной микрофлоры при домини-

ровании условно-патогенной — у 45% детей, из них у 41% высевался стафилококк, у 45% — клебсиелла, у 14% — протей; рост грибов *Candida* отмечался в 32% случаев. На фоне приема смеси установлена положительная динамика состава микрофлоры кишечника. Нормальное содержание бифидо- и лактобактерий при завершении исследования отмечалось у 23% детей (исходно у 14% детей;  $p > 0,05$ ). Содержание бифидобактерий увеличилось в среднем в 2 раза (по сравнению с исходным значением  $p < 0,05$ ), снизилось содержание золотистого стафилококка (27%), протей как и у детей группы сравнения не определялся (по сравнению с исходным показателем  $p < 0,01$ ).

При оценке состояния гомеостаза слизистых оболочек оказалось, что показатель естественной колонизации буккального эпителия нарастал: если в начале исследования он был равен 1,17, то в конце — 1,59 (норма — от 1,0).

При сравнении показателей копрограммы у детей при разных видах вскармливания статистически достоверных различий в показателях переваривающей способности, всасывания жиров не выявлено. Вместе с тем, отмечено достоверное снижение pH кала детей, находящихся на грудном вскармливании (средний показатель 5,2) в сравнении с детьми на искусственном вскармливании (5,6;  $p < 0,01$ ).

При исследовании микробиоценоза кишечника детей на грудном вскармливании в 32% случаев отмечено нормальное содержание бифидо- и лактобактерий, что свидетельствовало о двукратном (по сравнению с другой группой) увеличении среднего содержания бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,05$ ). Однако в 50% случаев, несмотря на вскармливание грудным молоком, представители нормальной микрофлоры отсутствовали в наименьших разведениях. В 56% случаев дисбиотическое состояние было обусловлено полным отсутствием нормальной микрофлоры в сочетании с наличием условно-патогенной микрофлоры. Из числа представителей условно-патогенной микрофлоры доминировал стафилококк (обнаружен у 88% детей,  $p < 0,01$ ), отмечалось более низкое содержание грибов рода *Candida* — у 19% детей, не выявлен протей ( $p < 0,01$ ).

При исследовании естественной колонизации буккального эпителия значения этого показателя у детей на грудном вскармливании (1,74) были выше, чем у детей, получавших смесь (1,59).

Многочисленные дискуссии вызывают вопрос о показаниях к назначению кисломолочных смесей. Учитывая защитное действие кисломолочных смесей в отношении патогенных бактерий, следует назначать эти продукты детям, находящимся на искусственном вскармливании в период пребывания в соматическом стационаре или другом лечебно-профилактическом учреждении (дом ребенка, ясли), где повышен риск внутрибольничной инфекции.

Имеется опыт длительного использования смеси «НАН кисломолочный» в питании детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Так, в ЮАР проведено круп-



**Таблица 2.** Адаптированные кисломолочные смеси и риск развития метаболического ацидоза у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей (анализ характеристик периферической крови) [4]

Возраст	КМ + <i>B. lactis</i>	КМ	Стандартная смесь	Норма
<b>pH</b>				
42 дня (1,5 мес)	7,36 ± 0,07	7,38 ± 0,06	7,36 ± 0,06	7,35–7,45
119 дней (4 мес)	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,04	7,39 ± 0,03	
<b>HCO<sub>3</sub></b>				
42 дня (1,5 мес)	22,7 ± 3,1	22,9 ± 2,2	22,2 ± 2,9	22,2 ± 2,9
119 дней (4 мес)	22,2 ± 1,6	22,1 ± 2,3	22,5 ± 1,2	
<b>BE</b>				
42 дня (1,5 мес)	-1,7 ± 3,7	-1,3 ± 2,0	-2,3 ± 3,1	-2,3 ± 3,1
119 дней (4 мес)	-1,5 ± 1,8	-1,8 ± 2,3	-1,6 ± 1,1	

Примечание.

КМ — кисломолочная смесь; BE — base excess (избыток оснований, показатель кислотно-щелочного равновесия).

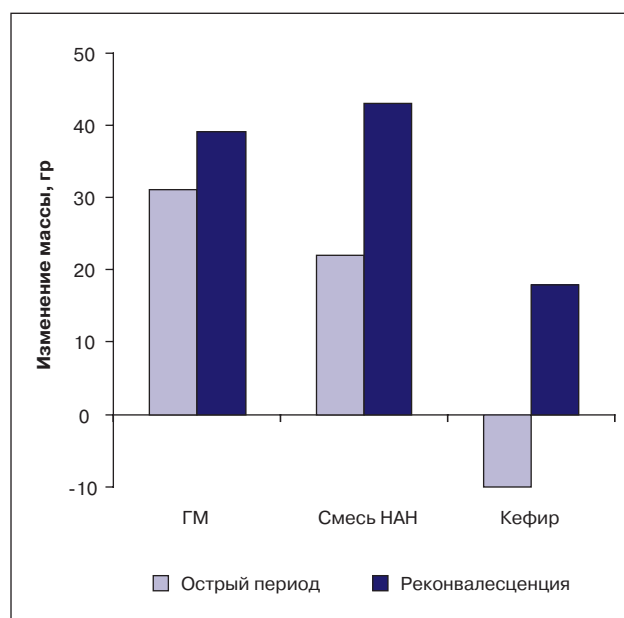
ное многоцентровое исследование детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей и получающих «НАН кисломолочный» в виде основного молочного питания [3]. Исследователи отметили хорошую динамику гематологических показателей у детей, получающих смесь в течение 6 мес. Кроме того, при оценке риска развития метаболического ацидоза на фоне вскармливания смесью «НАН кисломолочный» продемонстрированы абсолютно нормальные показатели кислотно-основного состояния у этих детей (табл. 2) [4]. В ряде исследований продемонстрирована профилактическая роль кисломолочной смеси с пробиотиками в профилактике диареи у детей в организованных коллективах (детские ясли) [5]. В России смесь «НАН кисломолочный» активно используется в питании детей с острыми кишечными инфекциями. Так, у детей, получающих смесь, отмечено более быстрое восстановление массы тела, по сравнению с теми, кто получал кефир (рис. 3) [6].

Таким образом, «НАН кисломолочный», являясь функциональной смесью, обладает защитными свойствами, что позволяет рекомендовать ее для питания здоровых и больных детей, а также детей с функциональными нарушениями пищеварения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tamime A.Y. Fermented milks: a historical food with modern applications — a review // *Eur J Clin Nutr.* 2002. V. 56 (Suppl. 4). P. 2–15.
2. Сафонова А. Клинико-физиологическое обоснование оптимальных подходов к использованию молочных продуктов в питании детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
3. Cooper P., Hager C., Vant Hof M. Growth and metabolism of infants born to HIV positive mothers fed whey adapted biologically acidified infant formula with and without probiotics // *South African J Clin Nutr.* 2007. V. 34. P. 234–242.

**Рис. 3.** Средняя прибавка массы тела в сутки у детей с ОКИ на разных видах вскармливания [6]



Примечание.

ОКИ — острая кишечная инфекция; ГМ — грудное молоко.

И.П. Никишина, С.Р. Родионовская, А.Н. Шаповаленко, Е.С. Федоров, Д.Л. Алексеев

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

# Инфликсимаб в терапии рефрактерных вариантов ювенильного артрита

## Контактная информация:

Никишина Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР РАМН  
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: (499) 614-44-64

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов открывает новые возможности лечения ювенильных артритов. В статье обобщен опыт врачей детского отделения НИИР РАМН по применению инфликсимаба у больных ювенильным артритом. В анализ включено 55 больных (у 16 — системный вариант, у 23 — полиартикулярный вариант ювенильного артрита, у 16 — ювенильные спондилоартриты), получавших инфликсимаб в период 2002–2009 гг. Инфликсимаб назначался пациентам с высокой активностью болезни и рефрактерностью к современной базисной терапии. Препарат применялся внутривенно капельно в дозе 3–5 мг/кг по стандартной схеме (0, 2, 6 и далее — каждые 8 нед). Терапия инфликсимабом оценена как эффективная (30% улучшение в соответствии с критериями  $ACR_{pedi}$ ) — у 80% больных, в т. ч. 30% ответ отмечен у 16%, 50% — у 29%, 70% — у 26%, 90% — у 9% больных. Нежелательные явления в виде инфузионных реакций зарегистрированы в 16% случаях. Инфекции, включая один случай развития диссеминированного туберкулеза легких, развились у 20% больных. Таким образом, терапия инфликсимабом эффективна и характеризуется благоприятным соотношением «польза–риск» при рефрактерных вариантах ювенильного артрита.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный артрит, инфликсимаб, лечение.

Последнее десятилетие ознаменовалось новыми успехами в лечении ревматических заболеваний, обусловленными внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Их эффективность значительно превосходит эффективность базисных противовоспалительных препаратов

ввиду способности биологических препаратов осуществлять точную адресную модуляцию иммунного ответа, связанную с блокированием патологических эффектов конкретных цитокинов. В ряду биологических препаратов особое место принадлежит лекарственным средствам, механизм действия которых проявляется

I.P. Nikishina, S.R. Rodionovskaya, A.N. Shapovalenko, Ye.S. Fyodorov, D.L. Alekseyev

Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Infliximab in treatment of refractory juvenile arthritis

Inclusion to the clinical practice of genetically engineered biological medications opens new opportunities in treatment of juvenile arthritis. The article summarizes an experience of treatment of juvenile arthritis with infliximab in children's department of Scientific Center of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. The analysis included 55 patients (16 children had systemic type, 23 — polyarticular type of juvenile arthritis, and 16 patients had juvenile spondylarthritis), treated with infliximab in 2002–2009 years. Infliximab was administrated in patients with high activity of the disease refractory to the modern basic therapy. Patients received intravenous infliximab 3–5 mg/kg daily according to the standard scheme (on 0, 2, 6 weeks and further every 8 weeks). Therapy with this drug was estimated as effective (improvement on 30% and more according  $ACR_{pedi}$ ) in 80% of patients: 16% achieved  $ACR_{30}$ , 29% —  $ACR_{50}$ , 26% —  $ACR_{70}$ , and 9% —  $ACR_{90}$ . Unfavorable effects (infusion reactions) were detected in 16% of cases. Infections, including one case of disseminated tuberculosis, developed in 20% of patients. Thus, treatment with infliximab is effective and has good «risk–benefit» ratio in treatment of patients with refractory juvenile arthritis.

**Key words:** children, juvenile arthritis, infliximab, treatment.

ингибцией фактора некроза опухолей (ФНО)  $\alpha$ . ФНО  $\alpha$  является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в запуске сложного каскада иммунологических реакций, обуславливающих многогранные негативные эффекты воспаления, как непосредственные, так и отдаленные. Возможность использования современных достижений генно-инженерных технологий в лечении ювенильных артритов представляет особую важность ввиду хронического, потенциально инвалидизирующего течения заболевания [1–6].

Применение генно-инженерных биологических препаратов в детской ревматологической практике ограничено отсутствием зарегистрированных педиатрических показаний для большинства препаратов этой группы. Из трех имеющихся на фармацевтическом рынке России ФНО-ингибиторов (инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт) только этанерцепт зарегистрирован в нашей стране к применению у детей старше 4-летнего возраста, причем только в 2009 г. Тем не менее, опыт применения в терапии ювенильного артрита инфликсимаба и адалимумаба в реальной клинической практике ведет отсчет с 2002 и 2008 гг., соответственно. Статус препаратов «*off label*» для детского возраста подразумевает необходимость довольно сложной юридической процедуры подписания пациентом и/или родителями информированного согласия, получения одобрения локальным Этическим комитетом, Ученым Советом или клинико-экспертной комиссией лечебного учреждения. Именно в силу этого обстоятельства до последнего времени наиболее оправданной и реализуемой на практике является тактика обращения к биологическим препаратам только в тех ситуациях, когда возможности иных методов лечения оказывались практически исчерпанными. Такой подход создает потенциальные условия для недостаточной эффективности биологической терапии, поскольку прямо противоречит главной концепции рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний — стратегии «перевернутой пирамиды», т.е. опережающей тактики применения эффективных лекарственных средств на возможно более ранних стадиях болезни.

Применение биологических препаратов при ювенильном артрите требует учета еще одной важной педиатрической особенности. Отдельными зарегистрированными показаниями к применению ФНО-ингибиторов у взрослых пациентов являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит и энтерогенные артриты (при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите). Стандартами оказания медицинской помощи условно предполагается тождественность ревматоидного артрита взрослых и ювенильного артрита. В действительности, ювенильный артрит — это групповое обозначение ряда ревматических заболеваний детского возраста, представленных в рубрике М.08 Международной классификации болезней X пересмотра и включающих ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), ювенильный хронический артрит (ЮХА) [7]. Главной особенностью течения этих заболеваний у детей является неспецифический характер

клинических проявлений и формирование типичной клинической картины конкретной нозологической формы по истечении многих лет, нередко уже во взрослом возрасте. Таким образом, под терминами ЮРА/ЮХА скрывается группа заболеваний, имеющая конкретные нозологические эквиваленты у взрослых — ревматоидный артрит, спондилоартриты, псориатический артрит. При всех этих заболеваниях, несмотря на различия в их патогенезе, ФНО-ингибиторы показали свою высокую эффективность, что позволяет рассчитывать на аналогичный эффект и у детей. Кроме того, при ювенильном начале заболевания имеются и специфические, нехарактерные для взрослых клинические варианты, например ЮХА/ЮРА с АНФ-ассоциированным увеитом, при котором опыт применения ФНО-ингибиторов оказался весьма успешным, хотя и противоречивым.

Особую категорию пациентов, отличную от взрослых больных ревматоидным артритом, представляют больные системным вариантом заболевания, для которых, с одной стороны, наиболее характерно прогрессирующее инвалидизирующее течение с рефрактерностью ко всем видам базисной терапии, что является прямым показанием к назначению биологических препаратов, а с другой стороны, опыт использования ФНО-ингибиторов при системном ювенильном артрите нередко оказывается безуспешным [1]. Следует отметить, что национальными органами, регулирующими оборот лекарственных средств в США и Европейском Союзе, одобрено применение этанерцепта и адалимумаба при полиартикулярном, но не системном варианте ювенильного артрита, тогда как инфликсимаб не имеет зарегистрированных показаний при этом заболевании нигде в мире. Отсутствие одобрения для применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом объясняется расплывчатыми неконкретными результатами многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования [8], хотя, в целом, это исследование и показало эффективность и достаточную безопасность, как на стадии рандомизированной фазы, так и расширенной фазы длительного открытого применения инфликсимаба [9].

Инфликсимаб длительное время являлся единственным доступным для ревматологов России биологическим препаратом, поэтому и у детских ревматологов к настоящему времени накоплен достаточно солидный опыт применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом. Беспрецедентным по многочисленности группы пациентов и многоплановости изучаемых аспектов терапии инфликсимабом у детей является опыт Научного центра здоровья детей РАМН, представленный в серии публикаций [1, 10–13].

Ниже представлен анализ опыта применения инфликсимаба у детей с рефрактерным вариантом ювенильного артрита с оценкой эффективности и безопасности данной терапии.

В период с 2002 г. по ноябрь 2009 г. в детском отделении НИИР РАМН лечение с применением инфликсимаба было проведено у 55 пациентов. Динамика назначения инфликсимаба в разные календарные годы представлена в таблице 1, из которой следует, что на момент

**Таблица 1.** Динамика назначения инфликсимаба в детском отделении НИИР РАМН в соответствии с календарным годом

Год назначения	Число пациентов, абс.	Продолжают терапию (ноябрь 2009 г.)
2002	3	0
2003	3	0
2004	1	0
2005	0	0
2006	2	0
2007	9	4
2008	16	12
2009	21	17

**Таблица 2.** Клинико-демографическая характеристика больных ювенильным артритом, получавших терапию инфликсимабом в НИИР РАМН

Показатель	Частота, абс. (%)
<b>Пол (мальчики/девочки)</b>	27/28
<b>Возраст на момент назначения терапии:</b>	
• от 5 до 10 лет	10 (18)
• от 10 до 15 лет	21 (38)
• от 15 до 18 лет	24 (44)
<b>Длительность заболевания на момент начала терапии:</b>	
• до 1 года	3 (5)
• от 1 года до 5 лет	19 (35)
• от 5 до 10 лет	17 (31)
• от 10 лет и более	16 (29)
<b>Клинические варианты ювенильного артрита:</b>	
• системный	16 (29)
• полиартикулярный	23 (42)
• ЮАС + ЮХА, HLA-B27 ассоциированный	13 (24)
• ЮПсА	3 (5)
<b>Увеит:</b>	
• активный	8 (15)
• неактивный	5 (9)
<b>Сопутствующая терапия:</b>	
• НПВП + БПВП	24 (44)
• НПВП + ГК + БПВП	29 (53)
• Комбинированная МТ + ЦсА / МТ + Лефлуномид / МТ + ССЗ	6 (11)
• Лефлуномид	6 (11)
• ССЗ	3 (5)
• ЦсА	1 (2)
<b>Предшествующая базисная терапия:</b>	
• Комбинированная терапия двумя БПВП	7 (13)
• Комбинированная терапия двумя и более БПВП (МТ, ЦсА, ССЗ, ЦФ, Тауредон)	8 (15)

Примечание.

ЮХА — ювенильный хронический артрит;

ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилоартрит;

ЮПсА — ювенильный псориатический артрит;

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты;

БПВП — базисные противовоспалительные препараты;

ГК — глюкокортикоиды (для перорального применения);

МТ — метотрексат; ССЗ — сульфасалазин;

ЦсА — циклоспорин А; ЦФ — циклофосфан.

завершения анализа (ноябрь 2009 г.) лечение инфликсимабом продолжают 33 (58%) пациента.

Клинико-демографическая характеристика пациентов и характер предшествующей терапии отражен в таблице 2. Средний возраст на момент начала терапии составил  $12,9 \pm 3,8$  лет. Согласно представленным данным, большинство больных (42%), получавших терапию инфликсимабом, страдали полиартикулярным вариантом ювенильного артрита, треть пациентов — системным вариантом, еще у трети диагностировались заболевания из группы серонегативных спондилоартритов (ЮАС, HLA-B27-ассоциированный ЮХА, ювенильный псориатический артрит — ЮПсА). У 24% детей наблюдался увеит, причем в 15% случаев — активный.

Показаниями для назначения инфликсимаба была высокая (II–III ст. активности), рефрактерность к терапии, включавшей базисные противовоспалительные препараты в адекватной дозе и при длительности лечения не менее 4 мес. Как следует из таблицы 2, у 60% пациентов длительность болезни составляла 5 и более лет. За это время были практически исчерпаны возможности традиционной фармакотерапии заболевания, включая применение комбинации противовоспалительных препаратов. Длительность заболевания в среднем по группе составляла  $6,7 \pm 4,4$  лет.

Процедура назначения инфликсимаба с учетом отсутствия официально зарегистрированных показаний к применению у детей с ювенильным артритом включала наряду с обязательным клинико-лабораторным обследованием:

- проведение консилиума специалистов с определением показаний и противопоказаний к терапии;
- подписание родителями ребенка информированного согласия;
- обсуждение истории болезни и получение одобрения на применение инфликсимаба Ученым Советом и Локальным этическим комитетом НИИР РАМН.

Инфликсимаб применяли внутривенно в дозе 3–5 мг/кг массы тела по следующей схеме: 0, 2, 6 и далее каждые 8 нед. Препарат вводился внутривенно капельно в течение 2–4 ч. Скорость введения в первые 30–45 мин составляла 0,5–1,0 мл/мин (от 5 до 10 капель в минуту), в последующем она постепенно увеличивалась до 2,0 мл/мин (20 капель в минуту). При повторных инфузиях (начиная с 3-й) по индивидуальным показаниям (неблагоприятный аллергоанамнез, минимальные проявления инфузионной реакции при предыдущих введениях) осуществлялась премедикация 2–4 мг дексаметазона внутривенно струйно.

Оценка эффективности терапии также осуществлялась по унифицированной методике, специально разработанной для клинических исследований в детской ревматологии [14] — в соответствии с критериями  $ACR_{pedi}$  30, 50, 70 («педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов 30%, 50% и 70% ответа на терапию). Они включают оценку 6 показателей:

- число суставов с активным артритом — (из 75 суставов);
- число суставов с ограничением функции (из 75 суставов);
- СОЭ и/или уровень С-реактивного белка;



- общая оценка врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- оценка пациентом или его родителями с помощью ВАШ общего самочувствия (активности болезни);
- оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire — CHAQ.

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения дает основание судить о степени эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% — хорошим; 70% — очень хорошим.

Все инфузии выполнялись в стационаре с целью повышения безопасности проводимой терапии. Трем пациентам, достигшим в процессе наблюдения 18-летнего возраста, продолжение терапии осуществлялось амбулаторно в условиях Антицитокинового центра НИИР РАМН.

Мониторирование безопасности терапии осуществлялось путем клинико-лабораторного обследования до и после выполнения инфузии. Обязательным условием являлось выполнение реакции Манту, рентгенографии легких, по показаниям — компьютерной томографии легких, консультация фтизиатра до начала терапии и далее каждые 6 мес. Пациенты с положительной реакцией Манту после тщательного обследования, исключавшего наличие активного туберкулеза, получали превентивное противотуберкулезное лечение до начала терапии инфликсимабом.

В процессе наблюдения фиксировались и анализировались все неблагоприятные реакции, возникающие на фоне терапии инфликсимабом.

Из 55 больных, начавших терапию инфликсимабом, 33 продолжают лечение до настоящего времени, у 22 пациентов инфликсимаб был отменен. К моменту проведения анализа среднее число выполненных инфузий составило 7,3; 30 (55%) пациентов получили 6 и более инфузий, а 13 (24%) — 10 и более (максимально 17). В таблице 3 представлены причины отмены терапии.

Положительная динамика общего самочувствия и анализируемых параметров эффективности терапии была зарегистрирована у 53 из 55 пациентов после первых 2-х инфузий. В дальнейшем, возможно за счет увеличения интервала между инфузиями, к 3 мес терапии у части пациентов эффект был утрачен, и доля таких пациентов постепенно увеличилась к настоящему этапу наблюдения до 20% (см. табл. 3). Примечательно, что из 11 больных, у которых инфликсимаб был отменен по причине неэффективности, 8 детей страдали системным вариантом ювенильного артрита. У двух пациентов причиной отмены терапии, напротив, послужило достижение устойчивой ремиссии. Еще у двух пациентов, получавших лечение более 1 года, с первоначально хорошим ответом на терапию, наблюдался парадоксальный эффект на 11-ю и 14-ю инфузию, соответственно. При этом очередное введение препарата сопровождалось выраженным обострением симптомов заболевания, в том числе у одного пациента — с яркими системными проявлениями, включая экссудативный плеврит, перикардит, фебрильную лихорадку. Из 13 больных с увеи-

**Таблица 3.** Причины отмены инфликсимаба (n = 22)

Причина отмены	Частота, абс. (%)
1. Неэффективность терапии, в том числе: <ul style="list-style-type: none"> <li>• эффективность &lt; 30% по критериям ACR<sub>pedi</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>— в первые 3 мес терапии 5 (9)</li> <li>— через 6 мес терапии и более 6 (11)</li> </ul> </li> <li>• развитие выраженного обострения артрита 2 (4)</li> <li>• выраженное обострение увеита 2 (4)</li> </ul>	11 (20)
2. Развитие побочных реакций	10 (18)
3. Достижение устойчивой ремиссии	2 (4)

том, у двух больных выраженное обострение увеита непосредственно после выполнения очередной инфузии послужило причиной отмены инфликсимаба. Еще двое больных перенесли умеренно выраженное обострение увеита на фоне лечения инфликсимабом (после 4-й и 5-й инфузии), но активность увеита была купирована с помощью локальной терапии и применение инфликсимаба было продолжено.

Следует отметить, что среди пациентов, начавших терапию в 2002–2004 гг. (см. табл. 1), инфликсимаб не применялся более 10–11 инфузий, независимо от достигнутого эффекта, поскольку в тот период времени еще не было ясности о сроках применения биологических препаратов при ювенильном артрите.

Показатели эффективности терапии в динамике, оцениваемые на визите, когда выполнялась плановая инфузия, представлены в таблице 4. Таблица наглядно демонстрирует быструю динамику основных показателей активности уже после 1-й инфузии препарата.

Показатели ответа на терапию инфликсимабом в соответствии с критериями ACR<sub>pedi</sub>, зафиксированные на последнем визите (на момент завершения анализа), отражены в таблице 5. Эти данные свидетельствуют, что 64% пациентов достигли 50%-го и выше уровня ответа на терапию инфликсимабом.

Стойкий положительный результат от лечения инфликсимабом сделал возможным снижение дозы пероральных глюкокортикоидов на 30–50% от исходного уровня у 5 из 29 пациентов (17%) и их полной отмены у 3 (10%) пациентов.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на фоне терапии инфликсимабом, представлены в таблице 6. Наиболее серьезным и потенциально жизнеугрожающим осложнением терапии инфликсимабом явилось развитие туберкулеза легких с формированием первичного туберкулезного комплекса, экссудативного плеврита и последующей быстрой диссеминацией. Это состояние развилось через три месяца от начала терапии инфликсимабом у 17-летней девушки с ранее отрицательной реакцией Манту, находившейся в краткосрочном контакте с больным туберкулезом в период времени, соответствующий началу терапии. В настоящее время она продолжает курс стационарного противотуберкулезного лечения с относительно благоприятным прогнозом.

Таблица 4. Динамика критериев эффективности терапии за 12 мес применения инфликсимаба (9 инфузий)

№ инфузии	Число «активных» суставов	Число суставов с ограничением функции	СОЭ, мм/ч	Гемоглобин, г/л	Оценка врачом активности по ВАШ
I	10,7	12,6	35,3	107	62,4
II	4,9	7,5	17	116	36,5
III	4,4	6,3	16,5	119,7	30,0
IV	2,3	5,1	18,3	116	26,0
V	2,1	4,1	19	121	23,4
VI	1,2	3,8	16,9	126	20,6
VII	1,3	4,7	13,7	123	18,3
VIII	1,4	6,4	12,4	123	18,2
IX	0,3	2,0	8,2	127	10,1

Таблица 5. Эффективность инфликсимаба согласно критериям ACR<sub>pedi</sub>

Уровень ответа по критериям ACR <sub>pedi</sub>	Частота, абс. (%)
< 30%	11 (20)
30%	9 (16)
50%	16 (29)
70%	14 (26)
90%	5 (9)

Развитие инфекционных заболеваний, наблюдавшихся на фоне терапии инфликсимабом и не потребовавших его отмены, обусловили необходимость увеличения интервала между введениями препарата.

Несмотря на строгие меры предосторожности, инфузионные осложнения, отмечавшиеся у 9 пациентов, у 5 детей были выраженными и потребовали экстренных противошоковых мероприятий. В последующем эти обстоятельства мы рассматривали как противопоказания к дальнейшему использованию инфликсимаба. Получение информации и накопление практического опыта об эффективности и безопасности инфликсимаба у детей, страдающих ювенильным артритом, представляет исключительную важность для детских ревматологов России. Несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний для применения инфликсимаба при ювенильном артрите в детском возрасте, препарат является востребованным не только для лечения взрослых пациентов с ревматическими заболеваниями, но и детей. Это обусловлено, с одной стороны, «историческими» причинами, поскольку в нашей стране именно инфликсимаб открыл «эру» биологических препаратов в ревматологии, появившись на фармацевтическом рынке России

Таблица 6. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на фоне терапии инфликсимабом

Нежелательные реакции (НР)	Частота, абс. (%)	Отмена инфликсимаба по причине НР
Инфузионные	9 (16)	5 (9)
Инфекции	11 (20)	5 (9)
• герпес	3 (5)	–
• ветряная оспа	1 (2)	–
• генерализованный кандидоз	2 (4)	2 (4)
• ОРВИ	3 (5)	–
• туберкулез	1 (2)	1 (2)
• нагноение копчиковой кисты	1 (2)	–
Повышение уровня трансаминаз	2 (4)	–
Аллергическая сыпь	1 (2)	1 (2)
Генерализованная токсикодермия на фоне диссеминации контагиозного моллюска	1 (2)	1 (2)



в преддверие XXI века. С другой стороны, в отношении инфликсимаба отработаны инструменты, обеспечивающие доступность препарата в рамках и дополнительного лекарственного обеспечения, и по программе высокотехнологичной медицинской помощи.

Отсутствие регламентирующих оснований для применения инфликсимаба у больных ювенильным артритом объясняется тем обстоятельством, что доказательная база эффективности и безопасности инфликсимаба основывается, главным образом, на данных открытых исследований. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования инфликсимаба не позволили получить доказательств его эффективности [8, 9]. Отсутствие статистически значимых различий между группами сравнения в этом исследовании, по-видимому, обусловлено сложным дизайном исследования, объясняемым двумя обстоятельствами: 1) недопустимостью по этическим соображениям применения в педиатрической практике плацебоконтролируемых клинических исследований с рандомизацией в начале исследования; 2) невозможностью в силу потенциальной иммуногенности инфликсимаба использовать в рандомизированном исследовании традиционно для биологических препаратов «педиатрического» дизайна — с выбыванием по мере развития обострения болезни во второй фазе исследования, т.е. после рандомизации на группу пациентов, продолжающих принимать испытуемый препарат и группу плацебо.

Таким образом, данные реальной клинической практики в отношении применения инфликсимаба у больных ювенильным артритом приобретают особую ценность. Педиатры-ревматологи в различных медицинских центрах России в настоящее время располагают опытом применения инфликсимаба приблизительно у 400 детей, страдающих этим заболеванием.

8-летний опыт нашей клиники свидетельствует, что инфликсимаб обладает высокой эффективностью при рефрактерных вариантах ювенильного артрита, когда все современные возможности терапии оказались исчерпаны. Несмотря на то, что мы использовали инфликсимаб только у пациентов с высокой активностью и, преимущественно, большой давностью заболевания, только 20% пациентов не достигли показателей 30% улучшения основных показателей активности (критерии ACR<sub>pedi</sub>). Вместе с тем, у трети всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика, выразившаяся в достижении 70-и 90-процентного ответа на терапию.

Полученные нами результаты согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов [1, 10–13, 15–18] как в целом по группе больных ювенильным артритом, так и по отдельным клиническим вариантам заболевания. Системный вариант ювенильного артрита представляется наиболее уязвимым вариантом заболевания не столько в отношении получения первоначального ответа на первые инфузии инфликсимаба, сколько в плане сохранения достигнутого эффекта [1, 11, 12, 17, 18]. Феномен «вторичной неэффективности» обычно связывают с образованием нейтрализующих антител, хотя применительно к системному вари-

анту, по-видимому, большее значение имеет активация ФНО-независимых путей индукции — составляющих цитокинового каскада (интерлейкин 1, интерлейкин 6 и др.). Однако следует отметить, что среди наших пациентов с системным ювенильным артритом, получавших лечение инфликсимабом, в половине случаев мы констатировали неэффективность терапии, а у другой половины — очень хороший результат (70–90% улучшение критериев ACR<sub>pedi</sub>) с возможностью радикального снижения дозы пероральных глюкокортикоидов и даже их полной отмены. В этом отношении полученные нами данные представляются более оптимистичными, по сравнению с опытом других авторов [1, 13].

Закономерно и в полном соответствии с результатами, приведенными в работах отечественных и зарубежных авторов [19, 20], мы наблюдали самый высокий процент ответивших на терапию инфликсимабом среди группы больных спондилоартритами (ЮАС, ЮХА, HLA-B27 ассоциированным, ЮПсА).

В литературе можно встретить обсуждение свойственных ФНО-ингибиторам «парадоксальных» эффектов, проявляющихся случаями впервые диагностированного на фоне терапии увеита, кожного псориаза и болезни Крона [3, 6, 21–25]. При том, эти биологические агенты могут с высокой эффективностью применяться для купирования активности указанных клинических проявлений. Среди перечисленных «парадоксальных» эффектов ФНО-ингибиторов наибольший интерес для педиатрической практики представляют взаимоотношения биологической терапии с увеитом. Из 13 наших больных ювенильным артритом, у которых до начала лечения был диагностирован увеит (активный или неактивный), у 4 в процессе терапии наблюдались его обострения, причем у двоих пациентов — столь выраженные, что это потребовало отмены инфликсимаба. Несмотря на то, что использование ФНО-ингибиторов в лечении увеитов имеет серьезное теоретическое обоснование, включая создание экспериментальных биологических моделей животных [24], практический опыт применения этой группы препаратов при увеитах, ассоциированных с ювенильным артритом, противоречив [25] и требует дальнейшего изучения.

Серьезной проблемой биологической терапии, в том числе и ФНО-ингибиторов, является потенциально высокий риск нежелательных реакций и осложнений, среди которых наибольшего внимания заслуживают инфузионные реакции и риск развития туберкулеза. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о значительно более редком, по сравнению со взрослыми пациентами, выявлении случаев туберкулеза на фоне терапии ФНО-ингибиторами [1, 13, 16, 17]. Наш опыт показал необходимость сохранять повышенную настороженность в отношении этого серьезного осложнения, даже если результаты предшествующих началу терапии диагностических тестов были отрицательными.

Примечательна еще одна особенность, свойственная терапии инфликсимабом — высокий процент совокупных причин отмен терапии по разным причинам, что прослеживается и в нашем исследовании, и в опыте коллег российских [13] и зарубежных коллег [9].



Таким образом, обобщение опыта применения инфликсимаба в терапии 55 больных ювенильным артритом позволяет считать инфликсимаб высокоэффективным средством лечения тяжелых вариантов заболевания и рассматривать этот препарат, как возможный способ преодоления медикаментозной рефрактерности. Результаты терапии ювенильного артрита инфликсимабом характеризуются благоприятным соотношением «польза–риск», но требуют повышенной настороженности в отношении инфекционных и инфузионных осложнений. Терапия ювенильного артрита инфлик-

симабом в редких случаях может сопровождаться развитием парадоксальных эффектов в виде непрогнозируемого обострения увеита или возникновением системных проявлений заболевания. Опыт применения инфликсимаба у детей с ювенильным артритом нуждается в дальнейшем накоплении и обобщении с целью выработки дифференцированных принципов терапии биологическими препаратами при различных клинических вариантах этого заболевания, мониторингования и предупреждения неблагоприятных реакций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под общ. ред. А. А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. 308 с.
2. Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001.
3. Szer I. S., Kimura Y., Malleson P. N., Southwood T. R. Arthritis in children and adolescents: Juvenile idiopathic arthritis. Oxford university press. 456 p.
4. Carrasco R., Smith J. A., Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status // Paediatr Drugs. 2004. V. 6. P. 137–146.
5. Singer N. G., Scalzi L. V. Remittive agents in pediatric rheumatology // Curr Opin Rheumatol. 2004. V. 16. P. 571–576.
6. Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis // Arch Dis Child. 2003. V. 88. P. 186–191.
7. Алексеева Е. И., Никишина И. П. Ювенильный артрит. Глава В кн. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е. Л. Насонова. 2-е изд., исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 231–270.
8. Ruperto N., Lovell D., Cuttica R. et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 2001. V. 56, № 9. P. 3096–3106.
9. Ruperto N., Lovell D., Cuttica R. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis: Findings from an Open-Label treatment extension // Ann Rheum Dis. 2009 Apr 29. doi: 10.1136/ard.2008.100354.
10. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Бзарова Т. М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20–30.
11. 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 различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 4. С. 30–44.
12. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. 2008. № 7. С. 42–54.
13. Алексеева А. М. Эффективность и безопасность блокатора ФНО-альфа — инфликсимаба у больных ювенильным

- ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 19 с.
14. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum 1997. V. 40. P. 1202–1209.
15. Вахлярская С. С., Кондратенко И. В., Бологов А. А. Инфликсимаб в терапии тяжелых форм ювенильного ревматоидного артрита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. № 2. С. 19–21.
16. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Ann Rheum Dis. 2003. V. 62. P. 245–247.
17. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M., Fantini F. Focus on adverse events of tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients // Ann Rheum Dis. 2008. V. 67. P. 1145–1152.
18. Russo R. A., Katsicas M. M. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with Anti-Tumor Necrosis Factor agents // J. Rheumatol. 2009. V. 36 (5). P. 1078–1082.
19. Ramanan A. V., Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // J Rheumatol. 2003. 30. P. 401–403.
20. Козлова А. Л., Алексеева Е. И., Валиева С. И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 2. С. 20–26.
21. Tse S. M. L., Burgos-Vargas R., Laxer R. M. Anti-Tumor Necrosis Factor Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthropathy // Arthr Rheum. 2005. V. 52 (7). P. 2103–2108.
22. Saurenmann R. K., Levin A. V., Feldman B. M. et al. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treatment with anti-TNF  $\alpha$  agent // J Pediatr. 2006. V. 149. P. 833–836.
23. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V. et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis // Ann Rheum Dis. 2007. V. 66. P. 548–550.
24. Rabinovic C. E. Use of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in uveitis // Curr Opin Rheumatol. 2007. V. 19 (5). P. 482–486.
25. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // J Rheumatol. 2007. V. 34. P. 1146–1150.

Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова, С.Н. Дарчия, А.В. Гамалеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Роль смесей — гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста

### 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: 17.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

150

Пищевая аллергия у детей 1-го года жизни чаще всего обусловлена непереносимостью белков коровьего молока. Смеси-гидролизаты в настоящее время широко используются как в целях профилактики, так и для диетотерапии пищевой аллергии у детей. В статье подробно описаны важнейшие особенности и принципы назначения гипоаллергенных смесей, а также высокогидролизованных смесей на основе гидролизатов сывороточных белков или казеина. Особое внимание уделено роли иммунонутриентов (нуклеотидов, длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот) в составе гипоаллергенных смесей. Обсуждаются особенности и сроки введения прикорма пациентам с пищевой аллергией.

**Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, гипоаллергенные смеси, высокогидролизованные смеси, нуклеотиды, олигосахариды.

Пищевая аллергия является одной из важнейших проблем современной педиатрии. У детей первых лет жизни распространенность пищевой аллергии составляет около 2–3%. В раннем возрасте это состояние чаще обусловлено аллергией к белкам коровьего молока [1, 2].

Известно, что у значительной части детей к 3-м годам жизни формируется клиническая толерантность к белкам коровьего молока, однако у остальных пищевая аллергия не проходит бесследно и служит дебютом «аллергического марша».

T.E. Borovik, S.G. Makarova, S.N. Darchiya, A.V. Gamaleyeva

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

## The role of compounds based on hydrolyzed protein in prophylaxis and diet treatment of alimentary allergy in infants

Alimentary allergy in infants occurs because of intolerance to the cow's milk protein. Infant formulas with hydrolyzed protein are widely used for the prophylaxis and treatment of alimentary allergy in children. The article describes main peculiarities and principles of administration of hypoallergenic infant formulas and formulas based on hydrolyzates of serum proteins or casein. Special attention is given to the nutrients' role (nucleotides, long-chain polyunsaturated fatty acids), included into hypoallergenic formulas. The peculiarities and terms of supplementary feeding introduction in patients with alimentary allergy are discussed.

**Key words:** children, alimentary allergy, hypoallergenic formulas, nucleotides, oligosaccharides.

В основе аллергии лежит измененная реакция иммунной системы, которая гиперергически реагирует на чужеродные белки, в то время как в нормальных условиях организм к ним иммунологически толерантен. Одним из пусковых факторов в развитии пищевой аллергии служит ранний контакт ребенка с белками—аллергенами коровьего молока [3, 4].

Хорошо известна уникальная значимость грудного вскармливания для ранних этапов развития ребенка [5]. Для женского молока характерно редкое сочетание важнейших свойств: особая нутритивная ценность, сложный комплекс защитных факторов и способность модулировать незрелую иммунную систему ребенка. В отношении первичной профилактики пищевой аллергии оптимальным следует считать полное грудное вскармливание до 4–6 мес. Благодаря этому можно хронологически отодвинуть контакт организма ребенка с чужеродными белками пищи до возраста, в котором проницаемость эпителиальных барьеров уменьшается, а система пищеварения достигает большей зрелости. К тому же, благодаря содержанию ряда факторов иммунологической защиты (секреторного IgA — sIgA, нуклеотидов, олигосахаридов и др.) создаются условия, уменьшающие опасность проникновения антигенов через кишечный барьер. Это продолжается до созревания иммунной системы пищеварительного тракта ребенка и появления способности к синтезу собственных sIgA [6].

Считается, что те минимальные количества гетерогенных белков, которые проникают в грудное молоко матери из пищи, естественным образом способствуют развитию пищевой толерантности. Длительное грудное вскармливание способствует снижению риска пищевой сенсибилизации и формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам благодаря эффекту иммуномодуляции и влиянию на местный иммунитет желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основу лечения пищевой аллергии у детей составляют 3 фактора: диетотерапия, медикаментозная терапия и наружное лечение [7]. Роль диетотерапии в профилактике и лечении пищевой аллергии у детей раннего возраста чрезвычайно велика, причем основным принципом является элиминация из диеты ребенка коровьего молока и всех продуктов питания, содержащих интактные молочные протеины [8, 9]. Для обеспечения гипоаллергенного эффекта в сочетании с адекватным потреблением белка и аминокислот в рационе таких пациентов используются специализированные смеси, созданные из гидролизатов белка, которые представлены как продуктами на основе гидролиза сывороточных белков, так и глубокими гидролизатами казеина [10].

Поскольку современный ассортимент профилактических — гипоаллергенных и лечебных смесей (на основе высокогидролизованного молочного белка) достаточно широк, для практического врача важно знать весь арсенал таких специализированных продуктов [11], а также теоретическое обоснование использования смесей-гидролизатов. Фракции сывороточных белков коровьего молока представлены преимущественно  $\alpha$ -лактоглобулинами и  $\beta$ -лактальбуминами с молекулярной массой, соответственно, 60 и 14 кДа. При наличии наследственной предрасположенности к аллергии сенсибилизация новорожденных детей происходит достаточно быстро. Так, уже на 4–5 день после назначения стандарт-

ной молочной смеси у них повышается уровень сывороточных IgE. Однако у детей, находящихся на грудном вскармливании (как и у получающих смесь-гидролизат), такого повышения IgE не наблюдается.

Для формирования пищевой толерантности необходим контакт иммунной системы с антигенами. Установлено, что мелкие пептиды (в составе смесей на основе высокогидролизированных белков) не вызывают иммунологической толерантности, однако этими свойствами обладают пептиды средних размеров (от 2 до 10 кДа).

При создании гипоаллергенных смесей используется управляемый гидролиз для получения такого пептидного профиля, который утрачивает сенсибилизирующую активность, но при этом сохраняет свойства, необходимые для выработки иммунологической толерантности. Процесс гидролиза имеет 2-ступенчатый характер. На первом этапе осуществляется мягкая термическая обработка, которая приводит к частичной денатурации белка. Далее проводится энзиматический гидролиз (с помощью трипсина), благодаря чему белковая молекула расщепляется на мелкие пептиды. В результате такого управляемого гидролиза белки коровьего молока трансформируются в олигопептиды, что значительно снижает их аллергенность. При этом их пищевая ценность сохраняется, и, что важно, невысокая степень гидролиза не оказывает существенного влияния на органолептические свойства гипоаллергенных смесей.

Для современных гипоаллергенных смесей характерны следующие особенности:

- полноценный сбалансированный нутриентный состав;
- содержание умеренно гидролизованного белка (что уменьшает риск сенсибилизации, но способствует выработке пищевой толерантности);
- снижение метаболической нагрузки на незрелые экскреторные органы (высокий коэффициент эффективности белка, низкая почечная солевая нагрузка, легкое усвоение углеводов);
- присутствие незаменимых полиненасыщенных жирных кислот для оптимального развития мозга и сетчатки глаза;
- наличие комплекса антиоксидантов и иммуномодулирующих компонентов, улучшающих функцию иммунорегуляторных клеток (нуклеотиды, цинк, селен, витамин С и др.);
- оптимальное количество и соотношение минеральных веществ (Ca, P), микроэлементов и витаминов.

В результате, гипоаллергенные смеси обеспечивают такие же показатели роста и развития детей, как и при грудном вскармливании

За последние 10–15 лет накоплен большой опыт по использованию гипоаллергенных смесей. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что даже при отягощенном семейном аллергологическом анамнезе назначение гипоаллергенных смесей сокращает риск развития атопического дерматита по сравнению с таковым у детей, получающих стандартные молочные смеси. Таким образом, расширение спектра гипоаллергенных смесей в детской диетологии как с медицинских, так и с социально-экономических позиций весьма оправданно [11].

Современные диетологические подходы в профилактике и терапии пищевой аллергии у детей заключаются

в более широком применении профилактических гипоаллергенных смесей и в более обоснованном, с учетом строгих клинических показаний, назначении лечебных (глубоких) гидролизатов. В основе этой концепции лежат следующие принципы:

- 1) исключение из гидролизатов аллергенов — цельных белков коровьего молока;
- 2) постепенная стимуляция иммунологической толерантности к белкам коровьего молока.

### Принципы профилактики пищевой аллергии у детей

Условно выделяют ante- и постнатальную профилактику пищевой аллергии. К основным принципам **антенатальной профилактики** пищевой аллергии относят:

- рациональное питание здоровой беременной женщины;
- гипоаллергенное питание беременной женщины при личном отягощенном аллергоанамнезе;
- контроль экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий [12].

Для успешного осуществления мер по первичной профилактике пищевой аллергии необходимы:

- выделение группы детей с высоким риском развития atopических заболеваний до их рождения;
- выявление основных причин пищевой аллергии у детей;
- осуществление превентивных мероприятий, направленных на раннюю элиминацию причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона детей с высоким риском развития аллергических заболеваний;
- борьба с неблагоприятными факторами окружающей среды, и в первую очередь с курением.

Важным разделом профилактики пищевой аллергии является также **постнатальная профилактика** пищевой аллергии, которая включает такие элементы, как продолжительное естественное вскармливание на первом году жизни. Дети из группы риска должны находиться на естественном вскармливании не менее 4–6 мес. Низкая антигенная нагрузка в сочетании с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами грудного молока снижает опасность развития аллергии у грудных детей.

Соблюдение гипоаллергенной диеты матерью имеет большое значение, поскольку антигены коровьего молока и куриного яйца (овальбумин), обнаруженные даже в небольших дозах в грудном молоке, могут привести к формированию пищевой сенситизации у детей, находящихся на грудном вскармливании. Тем самым, несоблюдение матерью в период лактации гипоаллергенной диеты является одним из факторов, способствующих развитию пищевой аллергии у ребенка. Защитный эффект грудного вскармливания в профилактике аллергических заболеваний может быть усилен благодаря изменению пищевого рациона кормящих женщин. Так, включение в рацион продуктов с пробиотиками увеличивает содержание противовоспалительных компонентов в грудном молоке, способствующих снижению риска развития atopической экземы у детей.

Не менее важны индивидуальный подбор продуктов и блюд прикорма и определение оптимальных сроков их введения. У детей группы высокого риска клинические проявления пищевой аллергии удается предотвратить, избегая раннего введения (в возрасте до 5–6 мес)

в рацион высокоаллергенных продуктов (яйцо, орехи, рыба и морепродукты, фрукты и овощи яркой окраски, шоколад). При этом в возрасте до 1 года не рекомендуется введение цельного коровьего молока, до 2 лет — исключаются яйца, до 3 лет — рыба и орехи. Предпочтение следует отдавать продуктам с низким аллергизирующим потенциалом: светлым сортам ягод, фруктов и овощей, гипоаллергенным безглютеновым кашам, свинине, индейке, конине, мясу кролика.

На аллергенность белков влияют такие факторы, как сложная структура молекулы, растворимость и стабильность. Тепловая обработка белков коровьего молока может привести к изменению конформационных эпитопов аллергенов и способствовать их гидролизу. Для создания смесей с минимальной аллергенностью белки коровьего молока преобразуют в процессе ферментативного гидролиза с интенсивной деструкцией соответствующих эпитопов.

В зависимости от степени расщепления белка гидролизаты подразделяются на смеси с высокой и частичной степенью гидролиза. Существует четкая корреляция между длиной пептида и его аллергенностью. Чем выше молекулярная масса белкового фрагмента (т.е. чем крупнее пептид), тем выше риск развития аллергической реакции. Для оценки степени гидролиза смеси следует ориентироваться на процентное соотношение пептидов с разной молекулярной массой. Молекулярная масса пептидов, при которой аллергенность гидролизата становится минимальной, для белков коровьего молока составляет 3,5 кДа и ниже. Однако следует помнить, что содержание в смеси большого процента свободных аминокислот (молекулярная масса < 1 кДа) ухудшает всасывание пептидов в кишечнике. Помимо этого, большое содержание свободных аминокислот придает гидролизату неприятный горько-солёный вкус. Считают, что оптимальное содержание свободных аминокислот не должно превышать 10–15%. Высокое содержание пептидов с молекулярной массой более 6 кДа увеличивает аллергенность смеси. Казеиновые гидролизаты содержат большее, чем сычужные гидролизаты, количество пептидов с низкой молекулярной массой и меньше с высокой молекулярной массой (> 6 кДа). Поэтому аллергических и тем более анафилактических реакций при их употреблении практически не возникает.

### Принципы подбора лечебного гидролизата

Тактика выбора лечебного гидролизата определяется рядом факторов:

- длительностью течения заболевания до начала адекватной терапии;
- тяжестью течения atopического дерматита;
- клиническими проявлениями со стороны других органов и систем (аллергический ринит, бронхиальная астма);
- наличием в анамнезе анафилактических реакций на молочные продукты.

При переводе ребенка на вскармливание смесями-гидролизатами следует принимать во внимание, что гидролизат, как и любой новый пищевой продукт, нужно вводить постепенно, поэтапно заменяя предшествующую смесь. В каждое кормление ребенку сначала дают гидролизат, а затем предшествующую смесь. Это вызвано тем, что гидролизированные смеси менее вкусные. Важно знать, что на фоне вскармливания гидролизатами могут наблюдаться некоторое учащение и разжижение стула; его цвет



становится зеленоватым или темно-коричневым. Это обусловлено наличием в гидролизатах свободных аминокислот и не является основанием для их отмены.

Продолжительность вскармливания смесями-гидролизатами определяется клиническими показаниями. Эти полноценные по макро- и микронутриентному составу продукты обеспечивают потребности детского организма во всех пищевых веществах. Продолжительность безмолочной диеты зависит от возраста ребенка, в котором она начата, и динамики клинических проявлений. Исключение из рациона больного молочных продуктов и использование гидролизатов в 1-м полугодии жизни нередко позволяет ограничить срок элиминации до 6–8 мес. Более позднее начало диетотерапии с использованием гидролизатов (со 2-го полугодия жизни) может удлинить срок безмолочной диеты до 1–2 лет. Если, несмотря на наличие признаков болезни, диетотерапия не проводилась в течение всего первого года жизни, может потребоваться безмолочная диета на более продолжительное время.

Белковый компонент в гипоаллергенных смесях в основном представлен короткоцепочечными пептидами, практически не обладающими аллергенными свойствами. Короткоцепочечные пептиды — основной субстрат, абсорбирующийся в кишечнике. Содержание коротких пептидов в смесях имеет явное преимущество по сравнению со смесями, содержащими только свободные аминокислоты. Они быстрее и более полно всасываются в ЖКТ, так как трансмембранные транспортные системы для них лучше развиты, чем для свободных аминокислот. Использование гипоаллергенных смесей с низким содержанием свободных аминокислот является более физиологичным и обеспечивает баланс аминокислот в крови ребенка, близкий к таковому при грудном вскармливании.

Низкое содержание свободных аминокислот и оптимальный углеводный состав создают осмолярность смеси, аналогичную таковой у грудного молока и обеспечивают относительно хорошие вкусовые качества продукта. В состав углеводного компонента профилактических гипоаллергенных смесей входят лактоза и полимеры глюкозы (декстринмальтоза). Лактоза участвует в развитии нормальной микрофлоры кишечника, обеспечивает лучшее усвоение кальция, является источником галактозы. Полимеры глюкозы всасываются медленно и обеспечивают невысокую осмолярность таких смесей.

Используемые при среднетяжелых и тяжелых формах пищевой аллергии сывороточные гидролизаты могут быть низколактозными (Фрисопеп) или безлактозными (Фрисопеп АС). Смеси на основе высокогидролизованного казеина не содержат лактозы.

Одним из важных преимуществ профилактических гипоаллергенных смесей является возможность формирования с их помощью пищевой толерантности к белкам коровьего молока. Пищевая толерантность характеризуется иммунологической переносимостью чужеродных субстанций, которые при систематическом введении могут индуцировать развитие воспалительной реакции. Индукция ареактивности к пищевым антигенам необходима для того, чтобы избежать развития клинической гиперчувствительности на пищевые аллергены.

Прикормы при вскармливании лечебными и профилактическими гидролизатами вводят в обычные сроки, фрукты, овощи, крупы подбирают с учетом их индивидуальной переносимости. В качестве мясного прикорма при аллер-

гии к белкам коровьего молока рекомендуется использовать мясо кролика, индейки, конину, нежирную свинину. Особо следует остановиться на свойствах иммунонугриентов, которые входят в состав ряда специализированных смесей (см. табл.). Это еще раз подчеркивает, что пища является не только источником антигенов, вызывающих сенсибилизацию, но может также содержать факторы, оказывающие защитный эффект [13, 14].

В последнее время особое внимание уделяется многообразной биологической роли длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее важными из них являются арахидоновая и докозагексаеновая (ДГК) кислота. Арахидоновая кислота (C20:4 $\omega$ 6) широко представлена во всех клеточных мембранах, во многих тканях организма (например, в печени, сердечной мышце); в значительном количестве содержится в нервной ткани. Арахидоновая кислота является предшественником эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов), которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных процессах и мышечном сокращении. Простагландины особенно важны в регуляции интенсивности и продолжительности воспалительного и иммунного ответа.

При активации иммунных клеток последние выделяют полиненасыщенные жирные кислоты, которые подвергаются расщеплению. Высокое содержание арахидоновой кислоты в диете и, соответственно, в мембране фосфолипидов кишечного эпителия усиливает продукцию простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), стимулирующего воспалительные реакции. Докозагексаеновая кислота (C22:6 $\omega$ 3) в больших количествах содержится в тканях головного мозга и сетчатки глаза. Она выполняет противоположную роль, а именно ингибирует продукцию PGE<sub>2</sub> и ряда интерлейкинов (ИЛ 6, 8, 12, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), которые стимулируют Th2-ответ. Тем самым ДГК обеспечивает противовоспалительный ответ, являясь иммуномодулятором и способствуя уменьшению проявлений пищевой аллергии у детей.

Еще одним биологически активным ингредиентом, который входит в состав некоторых гипоаллергенных смесей (Фрисолак ГА 1 и ГА 2), являются нуклеотиды. Они способствуют созреванию иммунной системы и участвуют в формировании иммунного ответа. Иммуномодулирующее действие нуклеотидов, поступающих с пищей, проявляется в том, что увеличивается активность клеток-киллеров, повышается активность макрофагов и синтез ИЛ 2, усиливается пролиферация лимфоцитов, быстрее происходит дифференцировка В-клеток [15]. Кроме этого, нуклеотиды способствуют созреванию Т-лимфоцитов, снижению реакции гиперчувствительности, влияют на выработку антител при вакцинации.

В работе L. Pickering и соавт. у детей, вскармливаемых смесью с нуклеотидами, установлен более высокий уровень антител в ответ на вакцинацию *Haemophilus influenzae* тип b и дифтерийным анатоксином по сравнению с младенцами, получающими обычную адаптированную смесь [16]. Гипоаллергенные смеси Фрисолак ГА 1 и ГА 2 обеспечивают потребности детей первого года жизни во всех незаменимых пищевых веществах, необходимых для нормального физического и нервно-психического развития, способствуют модуляции иммунного ответа (ДГК, нуклеотиды) и снижают риск аллергических заболеваний в раннем возрасте [17]. Различия в составе гипоаллергенных смесей Фрисолак ГА 1 и Фрисолак ГА 2 заключаются

**Таблица.** Химический состав и энергетическая ценность смесей на основе гидролизатов белка (на 100 мл готовой смеси)

Наименование	Страна	Производитель	Ингредиенты, гр			Энергетическая ценность, ккал
			белки	жиры	углеводы	
Гипоаллергенные смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного молочного белка						
НАН ГА 1 <sup>1, 2, 4</sup>	Швейцария	Нестле	1,5	3,4	7,6	67
НАН ГА 2 <sup>1, 2, 4</sup>	Швейцария	Нестле	1,85	3,0	8,1	67
Нутрилак ГА	Россия	Нутритек	1,6	3,4	7,1	66
Нутрилон ГА 1 <sup>1, 2, 4</sup>	Голландия	Нутриция	1,6	3,5	7,3	67
Нутрилон ГА 2 <sup>3, 4</sup>	Голландия	Нутриция	1,8	3,5	7,9	70
Тёма ГА 1	Россия	Юнимилк	1,6	3,9	7,6	72
Тёма ГА 2 <sup>3</sup>	Россия	Юнимилк	1,8	3,2	8,9	76
Фрисолак ГА 1 <sup>1, 3, 4</sup>	Голландия	Фризленд Кампина	1,5	3,5	7,2	67
Фрисолак ГА 2 <sup>1, 3, 4</sup>	Голландия	Фризленд Кампина	1,8	3,3	9,0	74
Хумана ГА 1	Германия	Хумана	1,6	3,9	7,4	72
Хумана ГА 2	Германия	Хумана	1,7	3,6	9,0	76
ХиПП ГА 1	Австрия	ХиПП	1,8	4,0	7,4	73
ХиПП ГА 2	Австрия	ХиПП	2,2	4,4	7,4	78
Лечебные смеси на основе высоко гидролизованных сывороточных белков						
Альфаре *	Швейцария	Нестле	2,1	3,56	7,65	70
Нутрилак пептиды СЦТ *	Россия	Нутритек	1,9	3,5	6,7	66
Нутрилон Пепти ТСЦ *	Голландия	Нутриция	1,8	3,6	6,9	67
Фрисопеп	Голландия	Фризленд Кампина	1,5	3,5	7,2	67
Лечебные смеси на основе высоко гидролизованного казеина						
Нутрамиген	США	Мид Джонсон	1,9	3,7	7,5	68
Прегестимил *	США	Мид Джонсон	1,9	3,8 СЦТ	6,9	68
Фрисопеп АС	Голландия	Фризленд Кампина	1,5	3,5	7,2	67

*Примечание.*  
\* — содержат среднецепочечные триглицериды; 1 — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; 2 — бифидобактерии; 3 — олигосахариды; 4 — нуклеотиды.

в том, что последняя характеризуется более высоким содержанием белка (1,8 г/100 мл), железа (1,1 мг/100 мл), более сложным углеводным составом. Это соответствует изменяющимся у детей в возрасте 6–12 мес потребностям в макро- и микронутриентах, когда доля молочной составляющей в рационе уменьшается по мере введения продуктов и блюд прикорма. Содержащиеся в указанных смесях олигосахариды (в количестве 0,24 г/100 мл) обладают пребиотическими свойствами и способствуют формированию кишечной микрофлоры с преобладанием

бифидобактерий, как и у детей на грудном вскармливании. Гипоаллергенные смеси легче перевариваются, способствуют более мягкому стулу и уменьшают склонность к запорам, сокращают число срыгиваний по сравнению с отмечаемым при использовании стандартных молочных смесей. При появлении клинических признаков пищевой аллергии диетотерапия проводится уже не профилактически, а лечебными смесями — на основе высокогидролизированных белков.

# Фрисо детское питание

## Фрисолак ГА



### Снижение риска развития пищевой аллергии

\*частичный гидролизат  
сывороточного белка  
пептиды средней длины



\*нуклеотиды  
\*пребиотики  
\* ДГК

## Фрисопеп



### Лечение легких и среднетяжелых форм пищевой аллергии

\*глубокий гидролизат  
сывороточного белка  
мелкие пептиды



## Фрисопеп АС



### Лечение тяжелой пищевой аллергии

\*глубокий гидролизат  
казеинового белка  
очень мелкие пептиды  
и аминокислоты



В диетотерапии детей с легкой и среднетяжелой пищевой аллергией уже более 10 лет в России успешно применяется смесь на основе гидролизата сывороточных белков Фрисопеп [17] — единственный лечебный *низколактозный* гидролизат (остальные являются безлактозными). Лактоза повышает всасывание кальция в кишечнике, оказывает пребиотический эффект и поддерживает активность лактазы. Эти эффекты приобретают немаловажное значение в условиях длительного вскармливания. Для получения стойкого эффекта смесь должна применяться не менее 3–4 мес, при полном исключении из питания ребенка всех молочных продуктов (в том числе и кисломолочных).

Для диетотерапии детей с тяжелыми формами пищевой аллергии рекомендуются продукты на основе высокогидролизированных белков (см. таблицу). К ним, в частности, относится смесь Фрисопеп АС (АС — Allergy Care). С. Терхегген-Ларго и соавт. изучали клиническую эффективность этой смеси в лечебном питании детей с доказанной непереносимостью белков коровьего молока [18]. У всех детей имелись положительные кожные пробы и подтвержденная IgE-опосредованная аллергия, проявляющаяся в развитии реакции немедленного типа после потребления даже небольших количеств молока. У пациентов также были положительные результаты аллергосорбентного теста на коровье молоко. Результаты исследования показали, что смесь обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью. Ни у одного из обследованных детей не выявлено побочных реакций или обострения аллергических симптомов при получении испытываемой смеси.

Смесь Фрисопеп АС может успешно использоваться в диетотерапии IgE-опосредованной аллергии к белкам коро-

вьего молока и сои. Поскольку смесь является безлактозной, она может быть использована в питании детей с тяжелыми формами непереносимости указанных белков, как правило, сопровождающихся гипо- или алактазией.

По мере взросления у детей проявляется тенденция к утрате клинических признаков гиперчувствительности на молоко, сою, куриные яйца и пшеницу. Важно отметить, что уровень толерантности к белкам коровьего молока достигается у большинства детей к 3 годам, однако у 15–20% детей в этом возрасте сохраняется интолерантность к молоку, а у 9–15% проявления молочной аллергии могут сохраняться до 10–15-летнего возраста. В отличие от гиперчувствительности к перечисленным выше продуктам, реакция на рыбу, морепродукты, арахис и лесные орехи не имеет тенденции к устранению. Такие варианты пищевой аллергии считаются пожизненными, поэтому больные должны постоянно соблюдать диету и находиться под медицинским контролем.

Таким образом, успех в профилактике, диагностике и лечении пищевой аллергии у детей во многом определяется единым методологическим подходом и преемственностью в работе педиатров, детских аллергологов и дерматологов. Организация медицинской помощи и тактика ведения больных с пищевой аллергией зависят от возраста ребенка, сроков манифестации аллергии и характера течения заболевания. Необходимо помнить, что раннее начало лечения (в возрасте до 3 лет) позволяет достичь наиболее благоприятных результатов. Именно в этом периоде детства удается с наибольшей вероятностью добиться прерывания формирования атопии. При этом в комплексном лечении наиболее эффективны элиминационные мероприятия с заменой нативных белков коровьего молока на смеси-гидролизаты белка.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2000. 76 с.
2. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии, 2007. 60 с.
3. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. СПб., 1996. 96 с.
4. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М., 2004.
5. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб.: Фолиант, 1998. 262 с.
6. Боровик Т.Э., Грибакин С.Г., Макарова С.Г. и др. Механизмы развития пищевой аллергии // Педиатрия. 2007. № 4. С. 128–134.
7. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для врачей. СПб., 2005. 76 с.
8. Непереносимость белков коровьего молока. В кн.: Руководство по детскому лечебному питанию / Под ред. К.С. Ладодо. М., Медицина, 2000. С. 174–178.
9. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Семенова Н.Н. и др. Опыт диетологической коррекции аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни // Вопросы детской диетологии. 2005. № 1. С. 41–46.
10. Диетотерапия и диетопрофилактика пищевой аллергии. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания
- детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России, 2009. С. 34–38.
11. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // Pediatrics. 2000. № 106. P. 346–349.
12. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда / Под ред. В.А. Ревякиной, О.К. Нетребенко. М.: Нью-Информ, 2005. 240 с.
13. Грибакин С.Г. Пути биологической адаптации заменителей женского молока // Вопросы практической педиатрии. 2008. № 2. С. 39–45.
14. Грибакин С.Г., Гаранкина Т.И., Гамалеева А.В. Значение иммунонутриентов в составе детских молочных смесей // Вопросы детской диетологии. 2009. № 4. С. 30–34.
15. Carver J. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems // Acta Paediatr Suppl. 1999. 88 (430). P. 83–88.
16. Pickering L., Granoff D., Erickson J. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides // Pediatrics. 1998. № 101. P. 242–249.
17. Гипоаллергенные смеси и гидролизаты Фрисо. В кн.: Питание матери и ребенка. М.: Принт-Экспресс, 2009. С. 126–127.
18. Терхегген-Ларго С., Хай И.М., Шаафсма А. и др. Клиническая оценка новой смеси на основе глубокого гидролизата белка у детей с аллергией к белкам коровьего молока: двойное слепое перекрестное исследование // Вопросы детской диетологии. 2005. № 5. С. 10–14.



Т.В. Бушуева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Современный взгляд на проблему фенилкетонурии у детей: диагностика, клиника, лечение

## Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 25.11.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В последнее время возрос интерес к наследственным болезням обмена, которые выявляются путем неонатального скрининга. К их числу относится и фенилкетонурия. Указанный интерес обусловлен возможностью своевременно и эффективно провести коррекцию метаболических нарушений, в первую очередь с помощью диеты. В статье освещены вопросы эпидемиологии, диагностики, диетотерапии и других методов лечения фенилкетонурии у детей.

**Ключевые слова:** фенилкетонурия, неонатальный скрининг, диетотерапия, специализированные продукты.

157

Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение аминокислотного обмена. ФКУ объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, сходных по клиническим признакам. В связи с высокой распространенностью в популяции, тяжестью поражения нервной системы и возможностью профилактики инвалидирующих последствий, ФКУ является одной из первых наследственных болезней обмена, рекомендованных ВОЗ для ранней диагностики у новорожденных путем неонатального скрининга [1].

В России неонатальный скрининг на фенилкетонурию проводится с 80-х годов с использованием теста Гатри. С 1989 г. лабораторная диагностика осуществляется на основе флюориметрического метода. В настоящее время охват обследованием новорожденных составляет не менее 90%, что позволяет ежегодно выявлять более 200 детей, страдающих ФКУ. По данным массового обследования новорожденных детей, средняя частота ФКУ в Российской Федерации составляет 1 : 8000 при колебаниях показателя в разных регионах страны от 1 : 4 500 до 1 : 10 000. Частота

T.V. Bushuyeva

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

## Phenylketonuria in children: diagnostics, clinic, treatment

At the present times there is a quickened interest in hereditary metabolic diseases that can be revealed by neonatal screening. The list of these diseases includes a phenylketonuria. The interest is conditioned by the opportunity of timely efficient correction of metabolic disorders, first of all by the diet. The article describes the questions of epidemiology, diagnostics, treatment dietotherapy and other methods of treatment of phenylketonuria in children.

**Key words:** phenylketonuria, neonatal screening, dietotherapy, specialized food.

ФКУ в Москве в последние годы в среднем составляла 1:6772 [2].

Критерием диагностики ФКУ является уровень фенилаланина в сыворотке крови. У здоровых младенцев он не превышает 34–101 мкмоль/л. При значительном снижении активности фермента фенилаланин-4-гидроксилазы уровень фенилаланина может повышаться до 900–1200 мкмоль/л, при остаточной активности фермента он колеблется от 120 до 900 мкмоль/л [3].

Для определения активности фермента исследуют биоптат печени, но из-за высокой инвазивности такие процедуры почти не проводят. В зависимости от степени повышения уровня фенилаланина в крови заболевание классифицируется как классическая, средняя (или умеренная) ФКУ и гиперфенилаланинемия [4]. С учетом гетерогенности заболевания выделяют ФКУ I типа (ее также называют классической ФКУ), которая обусловлена дефицитом фенилаланингидроксилазы, ФКУ II и ФКУ III типов, связанных с дефектом птеринового кофактора фенилаланингидроксилазы [5].

Тип наследования ФКУ I аутосомно-рецессивный, ген расположен на участке 12q24.1 длинного плеча хромосомы 12. Для данного заболевания характерна высокая генетическая гетерогенность, описано более 400 вариантов генных мутаций, приводящих к развитию заболевания [6]. Предполагается, что тяжесть патологии и степень поражения интеллекта зависят от генотипа, определяющего остаточную активность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы и, соответственно, выраженность гиперфенилаланинемии [7].

Биохимической основой классической ФКУ является недостаточная активность ферментов, участвующих в превращении фенилаланина в тирозин. В первую очередь — это фермент фенилаланин-4-гидроксилаза. Установлено, что для нормального функционирования последней необходим кофермент дигидробиоптерин, который восстанавливается за счет НАДФ·Н с образованием тетрагидроптерина [8, 9]. В результате нарушения обмена фенилаланина в биологических жидкостях организма происходят повышение уровня указанной аминокислоты и накопление аномальных продуктов его метаболизма, а также значительное снижение уровня тирозина и дисбаланс других аминокислот [10, 11].

При отсутствии своевременного лечения уже в 1-м полугодии жизни отмечаются неспецифические признаки поражения ЦНС: вялость, заторможенность или, наоборот, повышение возбудимости, утрата приобретенных навыков, возможны судороги. Постепенно ребенок все больше отстает в психомоторном, речевом и психоэмоциональном развитии, нередко отмечаются микроцефалия, а также явления дерматита. Подобные симптомы могут формироваться и при систематическом несоблюдении специализированной диеты, что сопровождается стойким повышением уровня фенилаланина в крови. Таким образом, по мере роста ребенка и отсутствия адекватного лечения заболевание медленно прогрессирует и приводит к умственной отсталости, формированию судорожного синдрома (почти в 50% случаев), социальной дезадаптации и тяжелой инвалидности [12].

ФКУ II и III типов называют атипичными (злокачественными) формами; они составляют от 1 до 3% всех вариантов гиперфенилаланинемии. При ФКУ II ген локализован на коротком плече хромосомы 4 locus 4p15.31. Заболевание обусловлено дефицитом дигидроптеринредуктазы и нарушением образования активной формы тетрагидробиоптерина. ФКУ III типа вызывается дефектом 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессах биосинтеза тетрагидробиоптерина. Ключевую роль в патогенезе атипичных форм играет нарушение синтеза тетрагидробиоптерина, являющегося кофактором в процессе гидроксилирования фенилаланина. Это приводит к дисбалансу других аминокислот и дефициту биогенных аминов [13]. Клиническая картина атипичных форм сходна с проявлениями классической ФКУ I типа, но характеризуется более тяжелым течением, низкой толерантностью к фенилаланину пищи и, соответственно, малой эффективностью диетического лечения.

До настоящего времени единственным эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения ФКУ является диетотерапия с использованием специализированных аминокислотных смесей без фенилаланина и с повышенным содержанием тирозина [14, 15].

Диета заключается в исключении из питания высокобелковых продуктов (в основном это продукты животного происхождения, а также ряд растительных продуктов с высоким содержанием белка). Основная цель диетотерапии — обойти метаболический блок преобразования аминокислот путем ограничения фенилаланина пищи до минимально допустимых количеств. Не только за рубежом, но и в России накоплен большой опыт по организации лечебного питания больных ФКУ, разработаны основные принципы диетотерапии, созданы новые специализированные продукты, позволяющие обеспечить потребности детей в основных пищевых ингредиентах, минеральных веществах, витаминах [16, 17].

Фенилаланин — незаменимая аминокислота, поэтому важно определить его минимально допустимое суточное содержание в рационе больного ребенка. Высокий уровень фенилаланина в крови вредно отражается на развитии мозга, в то время как недостаточное его содержание может стать причиной отрицательного азотистого баланса. До сих пор не установлена пограничная концентрация фенилаланина в крови, при которой наступает повреждение мозга, поэтому необходимо у каждого ребенка определять индивидуальную толерантность к фенилаланину.

Лечение начинают при уровне фенилаланина 900 мкмоль/л и выше. Главным критерием оценки эффективности проводимой терапии, как и при диагностике ФКУ, является уровень фенилаланина в крови. Для больных ФКУ предельно допустимый его уровень в крови на диете колеблется в пределах от 120 до 360 мкмоль/л, в некоторых странах Европы — до 400–480 мкмоль/л [16, 18]. Этот показатель варьирует в зависимости от возраста пациента: чем старше больной, тем больше возможности для расширения диеты, которое проводится только под контролем врача и лабораторных показателей.

При начальном уровне фенилаланина в крови < 900 мкмоль/л рекомендуется провести нагрузочные тесты белком (не менее 2,5 г на 1 кг массы тела в сутки) при этом у детей первого года жизни используются адаптированные молочные и кисломолочные смеси с высоким содержанием белка, у детей более старшего возраста — высокобелковые продукты животного происхождения [16–18]. Для диагностики дефицита птериновых кофакторов проводят тест с биоптеринном или его синтетическими аналогами (не менее 10 мг/кг в сутки) [19, 20].

Таким образом, тактика ведения больных с ФКУ подразумевает:

- определение толерантности ребенка к фенилаланину на начальных этапах диетотерапии и расчет индивидуального рациона;
- обеспечение пациентов аминокислотными смесями без фенилаланина, дифференцированными в возрастном аспекте, а также специализированными низкобелковыми продуктами;
- обучение родителей (матерей) основным принципам расчета лечебного рациона;
- систематический контроль уровня фенилаланина;
- периодическое наблюдение врачей-специалистов (генетика, невропатолога, диетолога, психолога и др.) и проведение соответствующей коррекции лечения;
- при необходимости дополнительное обследование и назначение адекватной медикаментозной терапии;
- в отдельных случаях уточнение диагноза с проведением нагрузочных тестов.

В настоящее время в России у больных ФКУ различного возраста успешно используются специализированные смеси отечественного производства — Афенилак, Тетрафен 30, Тетрафен 40, Тетрафен 70 (Нутритек, Россия), а также зарубежного производства — Аналог-ХР LCP, Максамейд ХР, МаксимумХР, П-АМ универсальный, П-АМ 1, П-АМ 2, П-АМ 3, Изифен (Нутриция, SHS Великобритания), МД мил ФКУ 0, МД мил ФКУ 1, МД мил ФКУ 2, МД мил ФКУ 3 (HERO, Испания) [21, 22]. Все указанные продукты представляют собой смеси L-аминокислот без фенилаланина с повышенным содержанием тирозина и дифференцированы по составу в соответствии с возрастом больных. Лечебные смеси для детей первого года жизни сбалансированы по основным пищевым веществам, витаминно-минеральному составу и микроэлементам (аналогично детским молочным смесям). При правильном расчете диеты лечебный рацион должен полностью удовлетворять физиологические потребности ребенка первого года жизни в белках, жирах, углеводах и энергии [17, 21].

По мере взросления ребенка с ФКУ доля белкового эквивалента в используемой аминокислотной смеси возрастает, в то время как квота жирового и углеводного компонентов значительно снижается.

Отказ от ряда высокобелковых продуктов, в том числе крупяных, макаронных, хлебобулочных изделий, связанный с лимитом фенилаланина, обедняет рационы больных детей, особенно в старшем возрасте. Для обеспечения достаточного объема блюд и необходимой энергетической ценности рациона целесообразно использовать специальные низкобелковые продукты

на основе кукурузного крахмала: безбелковые макаронные изделия, рис, а также полуфабрикаты для приготовления низкобелковых хлебобулочных и кондитерских изделий, готовые низкобелковые продукты для повседневного употребления (печенье, вафли, колечки к завтраку, молочный напиток). Включение указанных продуктов в питание больных ФКУ значительно повышает энергетическую ценность их рационов. Они могут широко использоваться не только в диете больных ФКУ, но и у пациентов с другими нарушениями аминокислотного обмена [21, 23].

Многолетняя мировая практика и российский опыт организации диетотерапии больных классической ФКУ подтверждают, что раннее выявление заболеваний у новорожденных, своевременное и правильное ведение больных с первых дней жизни имеют огромное значение, так как впоследствии предупреждает задержку умственного развития и тяжелую инвалидность [14, 24, 25].

Например, по данным Московского центра неонатального скрининга, 99% из 249 больных ФКУ, находящихся под наблюдением, в настоящее время социально адаптированы: 25 посещают подготовительные группы детских садов, 86 обучаются в общеобразовательных школах, 58 — в колледжах и техникумах, 25 — в высших учебных заведениях, 2 — в аспирантуре, 36 трудоустроились после окончания высших и средних специальных учебных заведений [2].

Вместе с тем, длительные наблюдения за больными ФКУ наряду с положительными результатами выявляют и ряд проблем. В частности важны вопросы диагностики, лечения и распространенности атипичных форм ФКУ, проблемы материнской ФКУ и др. Для России актуальной остается задача обеспечения больных специализированными лечебными продуктами питания.

В последние годы в мире ведутся активные поиски новых возможностей в лечении ФКУ. В лабораторных условиях осуществляется разработка генно-инженерных методов лечения [26] и терапии фармакологическими шаперонами, которые повышают активность фенилаланингидроксилазы в печени экспериментальных животных [27].

В странах Америки, Европы и Азии изучается влияние синтетических аналогов биоптерина на уровень фенилаланина в крови при разных формах болезни и у пациентов разных возрастных категорий. Исследования показывают, что применение кофакторов у взрослых больных с умеренными формами ФКУ (при условии, что уровень фенилаланина в сыворотке крови не превышает 600 мкмоль/л) снижает уровень этой аминокислоты в среднем на 30% [28]. Диетотерапия остается базовым лечением, но в расширенном варианте, под контролем потребления белка и аминокислот. По данным разных авторов, из всех пациентов с ФКУ ответ на такую терапию (снижение уровня фенилаланина крови) отмечается в 17–70% случаев [29–31].

Совершенствование диетологических методов терапии направлено на оптимизацию пищевой ценности и улучшение состава и вкуса смесей без фенилаланина или с низким его содержанием, создание новых специализированных продуктов для больных разного возраста с учетом длительного (пожизненного) лечения. Большой

интерес представляют поиски альтернативных источников натурального белка, например, с преобладанием нейтральных аминокислот. Использование такого белка в пище достоверно снижает уровень фенилаланина в крови и в тканях мозга у животных с индуцированной ФКУ [32].

Таким образом, современные подходы к лечению ФКУ многообразны. Они ориентированы на самые разные

звенья патогенеза этого заболевания и включают мероприятия по изменению состава питания, медикаментозной коррекции активности ферментов, воздействия на ДНК. Тем не менее, диетотерапия — наиболее испытанная временем и показавшая высокую эффективность, по-прежнему остается основой лечения больных с ФКУ, продолжая совершенствоваться и развиваться наряду с методами фармакотерапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sahai I., Marsden D. Newborn screening // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009. 46 (2). P. 55–82.
2. Денисенкова Е.В., Бочков Н.П., Калинин Н.Ю. и соавт. Результаты скрининга новорожденных на наследственные болезни в городе Москве. Медицинская генетика. 2008. 7 (6). С. 3–11.
3. Врожденные заболевания. В кн.: Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шилиева. М., 2007. 544 с.
4. Guldberg P., Rey F., Zschocke J. et al. European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype // *Am J Hum Genet*. 1998. 63 (4). P. 1252–1253.
5. Niederweiser A., Ponzoni A., Curtius H. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency // *J Inher Metab Dis*. 1985. 8 (1). P. 34–38.
6. Matalon R., Koch R., Michals-Matalon K. et al. Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency // *Genet Med*. 2004. 6 (1). P. 27–32.
7. Dianzani U., de Sanctis L., Smooker P. et al. Dihydropteridin reductase deficiency: Physical stricture of the QDPR gene, identification of two new mutations and genotype-phenotype correlations // *Hum Mutat*. 1998. № 12. P. 267–273.
8. Kaufman S. Regulation of the activity of hepatic phenylalanine hydroxylase // *Adv Enzyme Regul*. 1986. № 25. P. 37–64.
9. Kaufman S. Enzymology of the phenylalanine-hydroxylating system // *Enzyme*. 1987. № 38. P. 1–4.
10. Gutler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood // *Acta Paediatr Scand*. 1980. № 280. P. 7–80.
11. Guttler F., Guldberg P. Mutations in the phenylalanine hydroxylase gene: genetic determinants for the phenotypic variability of hyperphenylalaninemia // *Acta Paediatr Suppl*. 1994. № 407. P. 49–56.
12. Блюмина М.Г. Интеллектуальный дефект при фенилкетонурии, его динамика и структура // *Невропатология и психиатрия*. 1972. № 2. С. 72–280.
13. Smith I., Howells D., Hyland K. Pteridines and monoamines: relevance to neurological damage // *Postgrad Med J*. 1986. 62 (724). P. 113–123.
14. Клиническая диетология. Руководство для врачей // Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 608 с.
15. van Rijn M., Jansma J., Brinksma A. et al. A survey of natural protein intake in Dutch phenylketonuria patients: insight into estimation or measurement of dietary intake // *J Am Diet Assoc*. 2008. 108 (10). P. 1704–1707.
16. Диетотерапия детей, больных ФКУ. Инструктивно-методические рекомендации. М.: МЗ РФ, 1997. 37 с.
17. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В. с соавт. Результаты клинической апробации новых отечественных продуктов для лечения больных фенилкетонурией // *Педиатрия*. 1999. № 6. С. 51–55.
18. Cockburn F., Clark B. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients // *Eur J Pediatr*. 1996. № 155. P. 125–129.
19. Mabry C.C. Phenylketonuria: contemporary screening and diagnosis // *Ann Clin Lab Sci*. 1990. 20 (6). P. 393–397.
20. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей / Под ред. А. Темина, Л.З. Казанцевой. М., 2001. 429 с.
21. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и соавт. Новые специализированные лечебные продукты для питания детей, больных фенилкетонурией (пособие для врачей). М.: МЗ СР РФ, 2005. 88 с.
22. Вафина З.И., Голихина Т.А., Денисенкова Е.В. и соавт. Показатели социальной адаптации у больных фенилкетонурией при использовании новой формы заменителя белка. SSIEM ANNUAL Symposium. Лиссабон, Португалия, 1–6 сентября 2008 г.
23. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Рыбакова Е.П. и др. Результаты клинической апробации новых низкобелковых продуктов отечественного производства // *Вопросы современной педиатрии*. 2008. 7 (4). С. 115–118.
24. Potocnik U., Widhalm K. Long-term follow-up of children with classical phenylketonuria after diet discontinuation: a review // *J Am Coll Nutr*. 1994. 13 (3). P. 232–236.
25. Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В., Ладодо К.С. и др. Диетотерапия при наследственных нарушениях аминокислотного обмена // *Вопросы детской диетологии*. 2005. 3 (1). С. 11–13.
26. Harding C., Gillingham M. Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria // *Gene Ther*. 2006. 13 (5). P. 457–462.
27. Pey A., Ying M., Cremades N. et al. Identification of pharmacological chaperones as potential therapeutic agents to treat phenylketonuria // *J Clin Invest*. 2008. 118 (8). P. 2858–2867.
28. Yang L., Zhang Z., Ye Y. et al. Clinical study of tetrahydrobiopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in southern and northern Chinese patients // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2007. 24 (3). P. 310–313.
29. Matalon R., Michals-Matalon K., Koch R. et al. Response of patient with phenylketonuria in US to tetrahydrobiopterin // *Mol Genet Metab*. 2005. 86 (1). P. 17–21.
30. Bik-Multanowski M., Pietzyk J. Genotyping and treatment modification in patient with phenylketonuria: an introduction to pharmacogenomics // *Przegl Lek*. 2009. 66 (1–2). P. 1–2.
31. Burlina A., Blau N. Effect of BH (4) supplementation on phenylalanine tolerance // *J Inher Metab Dis*. 2009. 32 (1). P. 40–45.
32. Ney D., Gleason S., van Calcar S. et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey // *J Inher Metab Dis*. 2009. № 32. P. 32–39.





www.ecobiotic.ru

# ЭКОБИОТИКИ®

АНТИБИОТИКИ,  
НЕ ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДИСБАКТЕРИОЗ

Применение Экобиотиков® для лечения и профилактики инфекционных заболеваний дает возможность предотвратить развитие дисбактериоза, кандидоза и вторичной инфекции

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Наименование  
(штамп)  
учреждения

Код формы по ОТ Куз 31ПКУ535  
Медицинская документация  
ФОРМА №143/1/У-88  
Утверждена Минздравом России  
1997 г.

Серия 1.145 от №12345 г.

**РЕЦЕПТ**

За полную стоимость 1 Бесплатно 2 Оплата 50 % 3

Ф., И., О., больного (полностью) \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_ ИОВ Дети Прочие

Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного \_\_\_\_\_

Ф., И., О., Врача (полностью) \_\_\_\_\_

Руб. Коп. Rp.

~~АНТИБИОТИК~~

**ЭКОБИОТИК**  
ЕВРОПАТЕНТ №200700357  
НОВЫЙ СТАНДАРТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

подпись и личная печать врача

Рецепт действителен в течении 10 дней, 2 месяцев  
(ненужное зачеркнуть)

ПЕЧАТЬ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
В.П.

на правах рекламы

- **ЭКОБИОТИК®** содержит в составе стандартную дозировку соответствующего антибиотика и пребиотик в инновационной форме
- **ЭКОБИОТИКИ®** биоэквивалентны традиционным антибиотикам по противомикробной активности
- **ЭКОБИОТИКИ®** сохраняют и поддерживают нормальную микрофлору кишечника в процессе лечения
- **ЭКОБИОТИКИ®** обладают лучшей терапевтической переносимостью, чем традиционные антибиотики

Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, А.С. Игнатова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом

### Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 11.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В статье проведен анализ проблем, возникающих у детей, больных муковисцидозом в связи с нарушением у них процесса пищеварения. Показано, что в основе этих нарушений лежит хроническая панкреатическая недостаточность, проявляющаяся нарушением ассимиляции жира и стеатореей, в меньшей степени — мальдигестией белка и крахмала. Коррекцию нарушений, в соответствии с рекомендациями экспертов, у детей грудного возраста следует проводить, применяя сбалансированные смеси в комплексе с высокоэффективными панкреатическими ферментами. Это позволит компенсировать повышенные энергозатраты больного муковисцидозом ребенка, обеспечить нормальные темпы его роста и развития, сократить частоту инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** дети грудного возраста, муковисцидоз, питание.

Муковисцидоз — кистозный фиброз поджелудочной железы (код МКБ 10-го пересмотра E84.0–E84.9), системное наследственное заболевание, которое развивается вследствие мутаций гена муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (MBTP), локализованного на 7-й хромосоме. Мутации приводят к дисфункции протеина MBTP апикальной мембраны, который регулирует транспорт ионов хлора и натрия, а также воды в секреторных эпителиальных клетках в респираторной, гастроинтестинальной, гепатобили-

арной и репродуктивной системах. Термин «муковисцидоз» своим происхождением обязан ключевому признаку заболевания — образованию в экзокринных железах вязкого секрета. Клинические последствия этого представляют собой мультисистемную патологию, характеризующуюся прогрессирующим поражением легких (с развитием дыхательной недостаточности), нарушением функций поджелудочной железы, поражением печени вплоть до развития цирроза, повышенным содержанием электролитов в потовом секрете.

Ye.A. Roslavitseva, T.E. Borovik, O.I. Simonova, A.S. Ignatova

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

## Peculiarities of nutrition in children with mucoviscidosis

Authors analyze a problem of digestion disorders in children with cystic fibrosis (mucoviscidosis). The basis of these disorders is chronic pancreatic insufficiency, developed as malabsorption of fat and steatorrhea, and, to a lesser degree, as disorders of assimilation of protein and starch. A correction of such disorders in infants should be performed with the use of well-balances compound combined with effective pancreatic enzymes, according to the expert's recommendations. These measures can compensate increased energy consumption in child with cystic fibrosis, provide patient's normal growth and development, and decrease the rate of infectious complications.

**Key words:** infants, mucoviscidosis, nutrition.

Распространенность муковисцидоза в разных популяциях широко варьирует и составляет среди европейцев от 1:600 до 1:12000 (в среднем, 1:2500) новорожденных.

Выявлено более 1300 мутаций гена MBTP, из которых большинство являются редкими и даже уникальными. В результате многоцентровых исследований в 17 странах Центральной и Восточной Европы обнаружены 33 разновидности наиболее частых мутаций. Самой распространенной является мутация дельта-F508, являющаяся причиной 66% всех случаев муковисцидоза в мире, и 52% — в России.

Неонатальный скрининг на муковисцидоз основан на определении иммунореактивного трипсина в крови, уровень которого у новорожденных с муковисцидозом в 5–10 раз выше, чем у здоровых детей. Скрининг проводится на всей территории России, начиная с 2006 г. До настоящего времени обследовано более 3,5 млн новорожденных; диагноз «муковисцидоз» установлен у 364 детей. По данным Минздравсоцразвития Российской Федерации (2008), распространенность муковисцидоза в России составляет 1:10501 новорожденных.

Выделяют следующие основные формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная) — 75–80%; легочная — 15–20%; кишечная — 5% всех случаев заболевания. Относительно редко встречаются меконияльный илеус (15–20%), отечно-анемическая, цирротическая и другие формы.

Хроническое воспаление в бронхолегочной системе приводит к увеличению частоты дыхания, повышению нагрузки на дыхательную мускулатуру и существенному увеличению энергозатрат, а системный воспалительный ответ, выражающийся в гиперпродукции мононуклеарами провоспалительных цитокинов, ведет к подавлению синтеза факторов роста и повышенному катаболизму мышечных белков. Недостаточность питания отрицательно сказывается на течении бронхолегочного процесса. Показано, что она приводит к ослаблению дыхательных мышц. Это влияет на легочные объемы и ведет к гиповентиляции; нарушает репарацию дыхательных путей; сопровождается дисфункцией иммунной системы. Известно, например, что больные муковисцидозом с хорошим физическим развитием имеют оптимистичный прогноз, связанный с большей активностью, лучшим развитием дыхательной мускулатуры и иммунной системы [1].

Главной среди причин отставания больных муковисцидозом в физическом развитии можно считать **хроническую панкреатическую недостаточность**, ведущую к потерям питательных веществ со стулом. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы встречается приблизительно у 90% больных муковисцидозом и проявляется в основном в нарушении ассимиляции жира и стеаторее, в меньшей степени — мальдигестии белка и крахмала. В связи с мальабсорбцией жиров, среди больных муковисцидозом широко распространен дефицит жирорастворимых витаминов, бета-каротина и полиненасыщенных жирных кислот.

У больных муковисцидозом отмечается хорошее всасывание моносахаридов, однако метаболизм глюкозы может быть нарушен вплоть до развития в старшем возрасте сахарного диабета.

У больных муковисцидозом часто (70%) выявляется повышенная секреция желудочного сока, что, наряду со снижением содержания бикарбонатов в соке поджелудочной железы, приводит к снижению pH кишечного содержимого. Это ведет к снижению активности панкреатических и кишечных ферментов, активность которых наибольшая в щелочной среде, а также — к преципитации солей желчных кислот, что усугубляет нарушение эмульгации жиров. Интестинальные нарушения при муковисцидозе представляют собой комбинацию нарушений секреции хлоридов, что обуславливает дегидратацию кишечного содержимого и повышение образования слизи. Избыток вязких гликопротеинов и повышенное количество бокаловидных клеток в тонкой кишке ведет к снижению «доступности» питательных веществ для пристеночных пищеварительных ферментов. Отмечается значительное снижение скорости продвижения содержимого по тонкой кишке, наличие непереваренных жиров и аминокислот в ее дистальных отделах, что может приводить к повышенному росту условно-патогенных бактерий и усилению мальабсорбции. Примерно у 10% новорожденных с муковисцидозом это приводит к меконияльному илеусу — закупорке дистальных отделов тонкой кишки густым и вязким меконием. Синдром дистальной интестинальной обструкции или «эквивалент мекониевого илеуса» — термин, используемый для обозначения острой, подострой или хронической обструкции дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки клейким секретом слизистой и каловыми массами у детей более старшего возраста.

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при муковисцидозе. Признаки фиброза печени той или иной степени встречаются практически у всех больных, а в 5–10% случаев они приводят к развитию цирроза печени с синдромом портальной гипертензии у половины из них [2].

**Лечение** муковисцидоза является комплексным и включает применение антибактериальных средств, ферментов, муколитических препаратов, витаминов, кинезитерапию. Благодаря успехам лечения муковисцидоза, в развитых странах неуклонно растет число больных подросткового и юношеского возраста, а также взрослых, что свидетельствует о постепенной трансформации заболевания из фатального у детей в хроническую патологию у взрослых. Более того, специалисты, занимающиеся муковисцидозом в США, прогнозируют, что к 2010 г. заболевание станет и гериатрической проблемой.

Сбалансированная диета с использованием современных специализированных продуктов вместе с высокоэффективными панкреатическими ферментами позволяет, не ограничивая содержание жиров, добиться увеличения энергетической ценности рациона до 150–190% от таковой, рекомендуемой здоровым детям, и, таким образом, компенсировать повышенные энергозатраты больного муковисцидозом ребенка, обеспечить нормальные темпы его роста и развития, сократить частоту инфекционных осложнений.

Потребность в энергии у детей с муковисцидозом может быть повышена на 50–90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес (табл. 1). В этой

Таблица 1. Рекомендуемые величины потребления белка и энергии для детей с муковисцидозом (цитируется по [3])

Возраст	Белок, г/кг в сут	Энергия, ккал/кг в сут	
		минимальная	максимальная
0–1 год	3–4 (до 6)	130	200
1–3 года	4–3	90–100	150

связи калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на должествующий вес. Этому способствует адекватный подбор дозы заместительных ферментных препаратов и относительно хороший аппетит детей с муковисцидозом вне бронхолегочных обострений.

Больные с муковисцидозом нуждаются в повышенном количестве **белка** из-за его потерь (мальабсорбции) и дополнительном поступлении его во время эпизодов катаболизма при легочных обострениях. Источниками полноценного белка для детей первого года жизни являются грудное молоко, специализированные молочные смеси с повышенным содержанием белка, а также продукты прикорма (мясо, птица, рыба, кисломолочные продукты, творог, сыры, молоко, яйца).

Обеспечение нормального потребления **жиров** также чрезвычайно важно. Жиры являются важным энергосителем (9 ккал/гр), источником полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов, дефицит которых наблюдается практически у всех больных детей; жиры являются важнейшей составной частью фосфолипидов клеточных мембран, участниками/регуляторами иммунного ответа. Показано, что увеличение доли жира в энергообеспечении у больных с хроническими заболеваниями легких снижает образование CO<sub>2</sub>, умень-

шает его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких.

В настоящее время, благодаря использованию современных форм панкреатических ферментов, удается контролировать стеаторею, сохраняя физиологическую норму жира в рационе больного (не менее 50% энергоценности рациона). Детям с панкреатической недостаточностью заместительная терапия должна проводиться только современными высокоактивными микросферическими препаратами с pH-чувствительной оболочкой. Панкреатические ферменты больными муковисцидозом должны использоваться во время каждого приема пищи. О достаточности дозы можно судить по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (идеально — исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме стула). При подборе дозы ферментов можно пользоваться рекомендациями, приведенными в табл. 2.

Больным муковисцидозом детям с сохранной экзокринной функцией поджелудочной железы в момент установления диагноза назначать препараты не рекомендуется. Таким больным каждые 6 мес следует проводить тест на определение уровня панкреатической эластазы-1 в кале (нормальные значения — более 200 мкг/гр стула) для выявления недостаточности и начала заместительной терапии.

При использовании панкреатических заменителей в адекватных дозах жиры пищи полностью расщепляются до свободных жирных кислот, фосфолипидов, ди- и моноглицеридов, холестерина. Вместе с тем, у большинства больных сохраняется нарушение всасывания липидных метаболитов, а также выявляется выраженный дефицит жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и каротиноидов.

Хотя количество жира в диете больных муковисцидозом не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепатобилиарной сфере, количество насыщенных жиров необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами.

Энергетическую ценность рационов увеличивает назначение дополнительного питания смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов. Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C<sub>6</sub>–C<sub>12</sub>) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены.

Таблица 2. Рекомендации по подбору доз (ЕД по липазе) микросферических панкреатических ферментов для больных муковисцидозом [4]

Дети грудного возраста
Около 2500–3300 ЕД на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 ЕД липазы на 1 гр жира в питании
Дети старше 1 года
2000–6000 ЕД/кг в сут равноценно 500–4000 ЕД липазы на 1 гр жира в съедаемой пище
500–1000 ЕД/кг на основной прием пищи
250–500 ЕД/кг на дополнительный прием пищи

Примечание:  
дозы выше 3000 ЕД/кг в еду или 10 000 ЕД/кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования ЖКТ у больного муковисцидозом. Дозы выше 6000 ЕД/кг в еду или 18000–20000 ЕД/кг в сутки повышают риск развития фиброзирующей колонопатии.



**Таблица 3.** Минимальные суточные потребности в натрии, хлоре и калии у детей с муковисцидозом [5]

Возраст	Натрий, мг	Хлор, мг	Калий, мг
< 1 года	120–200	180–300	500–700
> 1 года	225–500	350–750	1000–2000

Содержание среднецепочечных триглицеридов в специализированных детских смесях может составлять от 40 до 70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот.

Энергетический дефицит восполняется также за счет **углеводов**. Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем ди- и моносахариды. Амилорея, также как креаторея и стеаторея, нуждается в коррекции панкреатическими заменителями. Дисахариды и моносахариды в большинстве случаев переносятся хорошо.

Большинство больных муковисцидозом нуждаются в дополнительном введении солей **калия, натрия и хлора** (табл. 3). Потребность в хлориде натрия возрастает во время обострения легочного процесса, при гипертермии, полифекалии, в условиях жаркого климата. Детям, находящимся на грудном вскармливании, может понадобиться дополнительный прием хлорида натрия, особенно в жаркое время года, или при потере жидкости при гипертермии, диарее, тахипноэ, повышенном потоотделении. Особенно следует обращать внимание на детей раннего возраста (до 2 лет), у которых может развиваться синдром псевдо-Барттера, характеризующийся резким снижением электролитов и метаболическим алкалозом.

**У детей первых месяцев** жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавкой панкреатических ферментов (см. табл. 2) в каждое кормление. Нativное женское молоко содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ (иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, факторы роста, олигосахариды и др.). Важную роль играет активность термолабильной липазы нативного (не пастеризованного) женского молока. Однако содержание белка в женском молоке невелико (0,9–1,1 гр на 100 мл). Гипопротеинемия и отеки описаны у 5–10% детей с недиагностированным муковисцидозом, находившихся на грудном вскармливании, т.к. до 50% белка может теряться со стулом. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно получать необходимый объем молока из груди матери ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность) должны получать сцеженное нативное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд. При недостаточной прибавке в массе в каждые 100 мл материнского молока можно добавлять до 5 г сухой смеси на основе гидролизата белка с среднецепочечными триглицеридами (табл. 4).

# Humana



## Humana ЛП+СЦТ

Сбалансированное лечебное питание со среднецепочечными триглицеридами при нарушениях пищеварения различного генеза

для детей грудного возраста и старше, а также взрослых



**Высокое содержание качественного белка**



**55% СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме:**

- легко абсорбируются в ЖКТ без участия желчных кислот, панкреатической и кишечной липаз
- являются легко доступным источником энергии



**Низкое содержание лактозы**



**Банановый пектин и пищевые волокна** с естественным содержанием ФОС регулируют работу кишечника, поддерживают рост бифидобактерий, развитие здоровой микрофлоры кишечника, что усиливает естественную защиту организма ребенка



**Сбалансированное количество** микроэлементов, минеральных веществ, витаминов, в т.ч. жирорастворимых



**Не содержит искусственных красителей, ароматизаторов, консервантов, компонентов, полученных с применением ГМО**



**Без глютена**



**Возможно длительное применение** в виде смеси и каши как единственное питание или в составе диеты

При назначении в качестве единственного питания — удовлетворяет суточную потребность грудного ребенка в основных веществах и энергии, способствует более быстрому купированию симптомов заболевания, восполнению дефицита массы тела

Humana GmbH, Herford, Германия



**ОЛТРИ**

Горячая линия в России: 8-800-200-22-29  
официальный дистрибьютор в России:  
+7 (495) 933-15-55, [www.oltri.ru](http://www.oltri.ru)  
интернет-магазин: [www.oltrishop.ru](http://www.oltrishop.ru)

**Таблица 4.** Смеси, рекомендуемые для искусственного/смешанного вскармливания детей первого года жизни с муковисцидозом [6, 7]

Название	Производитель, страна	Содержание ингредиентов в 100 мл смеси			Энергетическая ценность, ккал/100 мл
		белки, гр	жиры, гр	углеводы, гр	
На основе цельного молочного белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Нутрилак-Пре	Нутритек, Россия	2,0	3,9	7,8	75
Хумана ЛП + СЦТ	Хумана, Германия	1,9	2,0 (1,1 – СЦТ)	8,9	61
На основе частичного гидролизата белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Хумана О-ГА	Хумана, Германия	2,2	4,2	8,4	80
Пре-Нан	Нестле, Швейцария	2,3	4,16	8,6	80
На основе глубокого гидролизата белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Алфаре	Нестле, Швейцария	2,1	3,56	7,65	70
Прегестимил	Мид Джонсон, США	1,9	3,8	6,9	67,6
Нутрилак Пептиды СЦТ	Нутритек, Россия	1,9	3,5	6,7	66
Нутрилон Пепти ТСЦ	Нутриция, Голландия	1,8	3,5	6,8	66

Примечание.

СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

При смешанном/искусственном вскармливании дети с нормальными темпами физического развития, отсутствием диспепсических жалоб и стеатореи при адекватных дозах панкреатических заменителей могут получать обычные адаптированные молочные смеси.

При задержке физического развития/гипотрофии, сохранении стеатореи на фоне адекватных доз ферментов желательно назначать смеси с высоким содержанием белка, имеющие в составе жирового компонента среднецепочечные триглицериды, что позволяет улучшить утилизацию жира, не увеличивая дозировку панкреатических заменителей. Белковый компонент смеси может быть представлен либо цельным молочным белком, либо гидролизатом белка.

Смеси для недоношенных и маловесных детей («Пре Нутрилак» «Пре Нан», «Хумана О-ГА») целесообразно назначать детям с рождения до 3–4 мес жизни (или до нормализации нутритивного статуса). Они имеют высокое содержание белка и калорий, жировой компонент содержит до 25% среднецепочечных триглицеридов.

Высокое содержание качественного белка до 55% (1,1 гр на 100 мл) и жирового компонента в виде среднецепочечных триглицеридов делают незаменимой смесь «Хумана ЛП + СЦТ» в питании детей с муковисцидозом, начиная с 4–5 мес и старше. Содержащийся в смеси банановый пектин и пищевые волокна помогают регулировать работу кишечника; она содержит сбалансированное количество хлоридов, калия и жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Смесям на основе глубоких гидролизатов белка («Алфаре», «Нутрилон-пепти ТСЦ», «Нутрилак-пептиды СЦТ», «Прегестимил») следует отдавать предпочтение при кормлении детей первых месяцев жизни с выраженной

нутритивной недостаточностью (гипотрофия 2–3 ст.), при необходимости зондового питания, а также у детей с аллергией к белкам коровьего молока (см. табл. 4).

Детям, которым проводится антибактериальное лечение или повторные курсы антибиотиков, целесообразно заменить до 1/3 объема молочной смеси на адаптированный кисломолочный продукт («НАН кисломолочный» 1 и 2, «Нутрилак кисломолочный», «Агуша кисломолочная» 1 и 2). Кормление должно быть более частым, чем у здоровых детей.

Прикорм обычно вводится несколько раньше, чем у здоровых детей — в возрасте 4–5 мес (табл. 5). Следует стремиться вводить энергетически богатые продукты прикорма (каши на специализированных смесях, с добавлением сахара и сливочного масла, овощные пюре с добавлением растительного масла и мясное пюре, творог, желток). Больным муковисцидозом не рекомендуется пища, богатая грубой клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, отруби, косточки, кожица от фруктов и овощей, сухофрукты, низкосортное мясо с большим содержанием соединительной ткани), которые увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.

Неадаптированные кисломолочные продукты (кефир, натуральный йогурт) можно вводить с возраста 8 мес в объеме 200 мл.

Детям раннего возраста вводят поливитаминные добавки, а блюда прикорма подсаливают.

У тяжелых больных и при легочных обострениях перспективно применение энтеральной круглосуточной или ночной гипералиментации через назогастральный зонд с помощью инфузионного насоса [4, 8].

В отделении пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН в течение 2008–2009 гг. смесь «Хумана

ЛП + СЦТ» в качестве основного продукта получали 18 детей с муковисцидозом в возрасте от 4 мес до 1 года 5 мес. Показаниями к назначению смеси служили: нехватка или отсутствие грудного молока у матери; наличие панкреатической недостаточности (стеаторея, панкреатическая эластаза кала < 200 мкг/гр); отсутствие аллергии к белкам коровьего молока; гипотрофия 1 ст. (дефицит массы тела не более 20% от должноствующей). Всем детям проводилось базисное лечение, в том числе — назначались панкреатические заменители (панкреатин) в суточной дозе от 4500 до 7000 ЕД/кг по липазе.

Все дети охотно потребляли предлагаемую смесь. Отказов, срыгивания, рвоты, ухудшения характера стула и других диспепсических явлений не зарегистрировано ни у одного ребенка. В 2 случаях наблюдались аллергические реакции в виде кожных высыпаний, в связи с чем у этих детей смесь была отменена. Важно, что смесь «Хумана ЛП + СЦТ» вводили в сочетании с прикормом, ввиду повышенной потребности в жире у детей с муковисцидозом. Смесь не назначалась детям, нуждавшимся в питании через зонд, так как консистенция смеси более густая, чем та, что необходима для зондового питания.

Длительность применения смеси составляла от 6 до 9 мес. В результате, у 16 детей (89%) отмечена нормализация нутритивного статуса, а у 13 (72%) удалось снизить суточную дозу панкреатина (из расчета на 1 кг массы тела). Важно отметить, что 6 детей, ранее отказывавшихся от питания смесями-гидролизатами, хорошо потребляли и переносили смесь «Хумана ЛП + СЦТ». Таким образом, смесь «Хумана ЛП + СЦТ» с высоким содержанием качественного белка, 55% среднецепочечных триглицеридов, низким содержанием лактозы

**Таблица 5.** Особенности введения прикорма для детей первого года жизни с муковисцидозом

Продукты и блюда	Сроки введения прикорма (мес)
Фруктовое пюре	4,5
Творог	4,5
Желток	5*
Пюре овощное	4,5–5
Масло растительное	4,5–5
Каша	4 (на молочной смеси или гидролизате белка)
Масло сливочное	4
Пюре мясное	5–5,5
Кефир, йогурт	8–9
Сухари, хлеб	7–8 (пшеничный высшего сорта)
Рыба	8–9*

Примечание:

\* — при отсутствии аллергических реакций.

(0,5 гр на 100 мл смеси), натуральными пищевыми волокнами с естественным содержанием фруктоолигосахаридов, сбалансированным количеством хлоридов, калия и жирорастворимых витаминов, несмотря на наличие некоторых ограничений, является высокоэффективной в диетотерапии детей раннего возраста с муковисцидозом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каширская Н.Ю., Васильева Ю.И., Капранов Н.И. Клиническое значение нутритивного статуса в течении муковисцидоза // Медицинская генетика. 2005. № 1. С. 43–47.
2. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 45 с.
3. Diets for sick children / Francis D. E. M. (ed.). Oxford: Blackwell, 1987.
4. Littlewood J.M., Wolfe S.P., Conway S.P. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. 2006. V. 41. № 1. С. 35–49.
5. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J Cystic Fibrosis. 2002. V. 1. P. 51–75.

6. Специализированные продукты для детей с различной патологией. Каталог (издание третье, переработанное и дополненное) / Под редакцией Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, В.А. Скворцовой. М., 2010. 231 с.
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2009. С. 48–49.
8. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза у детей / Пособие для врачей. Минздравсоцразвития РФ, ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-клинический отдел муковисцидоза ГУ медико-генетический научный центр РАМН. М., 2005. 50 с.

Ю.А. Козлова

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

## Возможности применения спазмолитического препарата направленного действия у детей с абдоминальной болью на этапе диагностического поиска

### Контактная информация:

Козлова Юлия Александровна, младший научный сотрудник, детское отделение МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (495) 631-72-98

Статья поступила: 22.10.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

168

Для установления причины абдоминальной боли у ребенка может потребоваться дополнительное обследование, которое часто занимает несколько дней. В большинстве случаев такая боль является результатом спазма гладкой мускулатуры ЖКТ. В этой связи применение спазмолитиков направленного действия, в частности гиосцина бутилбромид (Бускопан), представляется обоснованным. Гиосцина бутилбромид — М-холиноблокатор, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, не вызывающий общих для холинолитиков сосудистых реакций и падения артериального давления. Препарат длительное время используется в педиатрии, может применяться у детей в возрасте 6 лет, обладает хорошим профилем безопасности.

**Ключевые слова:** абдоминальная боль, гиосцина бутилбромид.

При обращении больных к врачу-гастроэнтерологу наиболее частой бывает жалоба на абдоминальную боль. Если пациент обратился впервые, для определения причины боли и установления диагноза может потребоваться дополнительное обследование, которое занимает несколько дней (в зависимости от его объема).

В большинстве случаев абдоминальная боль в детской практике связана со спазмом гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Устранить или уменьшить эту боль способны препараты-спазмолитики. В настоящее время предпочтение отдается спазмолитикам, действующим непосред-

Yu.A. Kozlova

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Scientific Clinical Institute

## Antispasmodic medication with directive effect in children with abdominal pain at the stage of diagnostic search

Additional examination is needed for the purpose of detection of its etiology in some patients with abdominal pain, and it takes several days to prove a diagnosis. In most cases this pain is a result of muscle spasm in gastrointestinal tract. The administration of antispasmodic medication with directive effect, particularly, of hyoscine butylbromide (Buscopan), is well-grounded. Hyoscine butylbromide is M-cholinergic antagonist, it does not penetrate blood-brain barrier, does not induce common for cholinergic antagonists vascular reactions and decrease of blood pressure. This drug is used in pediatric practice for a long time, it can be used in patients 6 years old and older, and it has good safety profile.

**Key words:** abdominal pain, hyoscine butylbromide.



# Бускопан®

## Останавливает спазмы, останавливает боль!

ственно на гладкую мускулатуру ЖКТ. Они эффективнее неселективных препаратов и свободны от ряда побочных эффектов, характерных для последних. Это группа спазмолитиков направленного действия. Одним из наиболее часто применяемых препаратов этой группы спазмолитиков является гиосцина бутилбромид (Бускопан, Берингер Ингельхайм, Германия) — М-холиноблокатор, не проникающий через гематоэнцефалический барьер, не вызывающий общих для холинолитиков сосудистых реакций и падения артериального давления. Эффективность спазмолитического действия Бускопана оценивается примерно в 44 раза выше, чем традиционного препарата — дротаверина. Рекомендованная дозировка гиосцина бутилбромид — 1–2 таблетки на прием, тогда как равнозначная по спазмолитическому действию дозировка дротаверина составляет 7–8 таблеток (300 мг) на прием [1]. Препарат выпускается не только в таблетках, но и в свечах, что немаловажно при применении у детей раннего возраста. Следует отметить, что побочные действия гиосцина бутилбромид при использовании обычной терапевтической дозировки встречаются крайне редко и связаны с действием препарата в регионе спазма. Связываясь с мускариновыми рецепторами, гиосцина бутилбромид блокирует М-рецептор на мембране миоцита и препятствует развитию спазма, не «смазывая» картину заболевания.

Препарат длительное время используется в педиатрии, может применяться с возраста 6 лет\*, обладает хорошим профилем безопасности. Он весьма эффективен при абдоминальной боли, связанной с функциональной диспепсией, спазмом сфинктеров ЖКТ и гипермоторикой желчного пузыря, синдромом раздраженной кишки с преобладанием болей, детской кишечной колики, когда поверхностно-активные вещества типа симетикона оказываются неэффективными. Препарат широко применяется и при других расстройствах тонуса ЖКТ: пилороспазме, синдроме повышенного давления в двенадцатиперстной кишке, спастическом запоре.

Длительно сохраняющийся болевой синдром, особенно у детей, ведет к ряду негативных последствий как психического, так и соматического характера. Необходимость скорейшего устранения боли очевидна. Однако при этом врач нередко сталкивается с определенными проблемами. Во-первых, существует мнение, что применение спазмолитиков до проведения некоторых диагностических исследований (в частности эзофагогастродуоденоскопии и УЗИ) может приводить к изменению «внутреннего статуса» больного, снижать достоверность результатов исследований, затруднять уточнение диагноза. Во-вторых, в ряде случаев нарушается комплаенс, так как родители ребенка часто возражают против назначения какого-либо лечения до установления окончательного диагноза.

\* Существуют детские лекарственные формы препарата Бускопан (сироп, капли, детские суппозитории), которые можно принимать детям в возрасте от 0 до 6-ти лет. В России данные лекарственные формы не зарегистрированы.



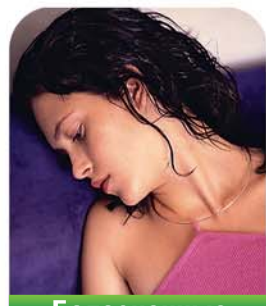
Дискомфорт



Боли



Спазмы



Болезненные  
менструации

## Бускопан® — ваш правильный и надежный выбор

- Быстрое устранение боли
- Направленное действие
- Натуральная основа

Взрослые и дети старше 6-ти лет:



1–2 супп. 3–5 раз/сутки — эффект через 8–10 минут



1–2 табл. 3–5 раз/день — эффект через 20–30 минут

Эффект сохраняется в течение 6-ти часов



Boehringer  
Ingelheim

## Бускопан® — препарат выбора при болях и спазмах в области живота

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Срабатывает стереотип: «надо знать, от чего лечить, а уже потом применять лекарственные препараты». Однако «терпеть» боль очень вредно не только с психологической, но и с физиологической точки зрения. В 90% случаев абдоминальная боль у ребенка не связана с органической патологией [2]. Сегодня известно, что в патогенезе возникновения функциональных расстройств ЖКТ часто лежит образование так называемых патологических систем, включающих в себя генераторы патологически усиленного возбуждения в ЦНС и органах-мишенях.

Нередко сами этиологические факторы заболевания (нарушение диеты, режима, стресс, интеркуррентная инфекция), запустившие формирование патологически усиленного возбуждения, уже не воздействуют на организм, но патологическая система сформирована и продолжает функционировать. В этой ситуации целесообразно воздействовать либо на генераторы патологически усиленного возбуждения в ЦНС, либо на органы-мишени. Для ликвидации таких источников боли чаще используют нейротропные препараты, применение которых в детском возрасте должно быть ограничено. Однако гиосцина бутилбромид является четвертичным аммониевым производным. Его молекула выгодно отличается от третичной молекулы нейротропных спазмолитиков предыдущего поколения (атропина, платифиллина и др.). Препараты класса третичных аммониевых соединений, как правило, оказывают системное воздействие

на ЦНС и имеют выраженные антихолинергические эффекты. Поэтому использование гиосцина бутилбромида как нейротропного спазмолитика в детском возрасте вполне обосновано. Влияние на орган-мишень с целью нормализации функции (например, воздействие гиосцина бутилбромида на мускулатуру кишечника при его спазме) путем обратной связи воздействует на патологическую систему, приводит к ее распаду и затуханию генераторов патологически усиленного возбуждения в ЦНС.

Таким образом, необходимость применения гиосцина бутилбромида (Бускопан) для симптоматического лечения абдоминальной боли у ребенка обусловлено воздействием препарата на важнейшие механизмы патогенеза заболевания. Становится очевидным, что применение качественных безопасных препаратов рационально, с целью скорейшего купирования абдоминальной боли еще на этапе диагностического поиска. В ряде случаев обосновано назначение препарата в виде курсового лечения для реализации патогенетического принципа терапии. Отказаться от использования спазмолитиков в первый день обращения пациента с абдоминальной болью следует лишь в случае подозрения на острую хирургическую патологию при абсолютных противопоказаниях для назначения этого препарата. Во всех остальных ситуациях снятие болевого синдрома должно рассматриваться как первейшая задача врача на этапе обследования пациента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maitai C. K., Njoroge D. K., Munenge R. W. A comparative study of two antispasmodic products: Buscopan and NO-Spa // East Afr Med J. 1985. 62 (7). P. 480–485.
2. Диагностика и лечение функциональных заболеваний органов пищеварения у детей. Рабочий протокол. М., 2005. С. 3–15.

## Знаменательные и юбилейные даты истории педиатрии 2010 года\*

**350 лет** — изобретение манометра (O. Guericke, 1660).

**125 лет** — «Лекции об острых инфекционных болезнях у детей. 1-е изд.» (Н. Ф. Филатов, 1885).

**125 лет** — Общество детских врачей (Петербург, 1885).

**125 лет** — первое описание инфекционного мононуклеоза (под названием «идиопатическое воспаление шейных лимфатических желез») (Н. Ф. Филатов, 1885).

**125 лет** — описание скарлатинозной краснухи как самостоятельного заболевания (болезнь Филатова-Дьюкса) (Н. Ф. Филатов, С. Dukes, 1885).

**100 лет** — «Детская хирургия». Ч. 1–3 — первое отечественное руководство по детской хирургии (Д. Е. Горюхов, 1910–1919).

**100 лет** — «Zeitschrift für Kinderheilkunde» (Берлин — Гейдельберг — Нью-Йорк, 1910).

**75 лет** — постановление СНК СССР и ЦК ВКП (б) «О ликвидации детской беспризорности и безнадзорности» (31 мая 1935 г.).

**75 лет** — введение термина «акселерация (акселерация)» для обозначения раннего начала отдельных проявлений развития и ускорения темпов роста и развития детей и подростков (E. Koch, 1935).

**75 лет** — «Jornal de pediatria» (Бразилия, Рио-де-Жанейро, 1935).

**75 лет** — Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, 1935).

**75 лет** — первая кафедра детской офтальмологии в Ленинградском педиатрическом медицин-

ском институте МЗ РСФСР (ныне Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия, 1935).

**50 лет** — «Внутривенная и внутрикостная анестезия при операциях на конечностях у детей» (Ю. Ф. Исаков, 1960).

**50 лет** — «Acta paediatrica» (Венгрия, Будапешт, 1960).

**11 апреля** — 125 лет со дня смерти Степана Фомича ХОТОВИЦКОГО (1796–1885, родился в селе Красикове Старокопанинского уезда Волынской губернии), российского акушера и педиатра. Доктор медицины, экстраординарный (1830–1832), а затем ординарный профессор (1832–1847). Создатель в Петербургской медико-хирургической академии и руководитель (1836–1847) самостоятельной кафедры акушерства с учением о женских и детских болезнях с впервые присоединенной к ней акушерской клиники, в составе которой был организован стационар для детей — прообраз детской клиники. Первым среди отечественных ученых читал полный курс детских болезней, включая и инфекции детского возраста. Автор первого в России руководства по педиатрии — «Педиатрики» (1847). Внес вклад в развитие в стране гигиенической науки. Редактор «Военно-медицинского журнала» (1833–1839).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е и 2-е изд.; С. Ф. Хотовицкий (1796–1885) // Очерки истории отечественной гигиенической науки о питании. М.: Медицина, 1975. С. 47–49.

**16 апреля** — 70 лет со дня рождения Евгения Ивановича СИДОРЕНКО (1940, родился в станице Варениковской Крымского района Краснодарского края), российского специалиста в области детской офтальмологии, члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки. С 1989 г. Евгений Иванович — заведующий кафедрой глазных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета. Научные исследования посвящены использованию инфразвука в офтальмологии, перинатальной офтальмологии, гипоксическим состояниям. Открыл явление инфразвукового фонофореза, позволяющего значительно повысить эффективность медикаментозного лечения. Разработал двухэтапный метод, включающий ирригационную дробную терапию, позволившую существенно повысить эффективность медикаментозного лечения при терапии частичных атрофий зрительного нерва. Соч.: Офтальмология: учебник. М., 2002. (совместно с др.); Охрана зрения детей общеобразовательного учреждения от концепции до практики. М., 2003. (совместно с др.); Коррекция астигматизма торическими мягкими контактными линзами: Методическая технология: Метод пособие. М., 2007. (совместно с др.). Лит.: 60 лет Российской академии медицинских наук. М., 2004. С. 475.

\* Составитель: Н. П. Воскресенская (Отдел истории медицины и здравоохранения (Руководитель проф. М. Б. Мирский) Национального НИИ общественного здоровья РАМН).

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 1 экземпляр рукописи с направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. Рукописи прилагается электронный носитель (CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

## ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращения слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов.

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологических активных добавок и средств по

уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата за аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. Т. 4, № 6. С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2002. С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2000. V. 70, № 4. P. 172–177.
4. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей — от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010. 420 с.

## Статьи присылать по адресу:

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



О.В. Иозефович<sup>1</sup>, А.А. Рулева<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1</sup>, Н.Н. Муравьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

## Выбираем витамины

### Контактная информация:

Иозефович Ольга Витальевна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова д. 9, тел.: (812) 234-57-59

Статья поступила: 29.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Дефицит витаминов является одной из важных причин ухудшения здоровья. Недостаток или отсутствие витаминов в рационе ведет к нарушению обмена веществ, снижению физической и умственной активности, быстрой утомляемости организма. Наряду с регулярным включением в рацион пищевых продуктов, обогащенных витаминами, надежным источником для восполнения дефицита витаминов и минералов могут считаться поливитаминные препараты или витаминно-минеральные комплексы профилактического назначения. Выбирая витамины, необходимо учитывать суточную потребность, наличие дефицита микронутриентов, совместимость и сбалансированность витаминно-минеральных комплексов.

**Ключевые слова:** дети, витамины.

Интерес к влиянию витаминов и микроэлементов на функции различных органов и систем, в том числе — иммунную, существует постоянно, т.к. практически все население Российской Федерации испытывает тотальную поливитаминную недостаточность. Не подлежит сомнению, что дефицит витаминов влияет на состояние и функционирование всех без исключения органов и систем человеческого организма. Обеспеченность витаминами (витаминный статус как таковой) является важнейшим показателем психосоматического здоровья. Согласно данным Института питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным витаминам (А, группы В, С, Е) на 20–30%. Недостаток витаминов группы В выявляется у 30–40%, бета-каротина — более чем у 40%, а витамина С — у 70–90% обследуемых [1]. Дефицит аскорбиновой кислоты среди детского населения обнаруживается

у 70–100% детей, недостаточная обеспеченность такими витаминами, как тиамин (В<sub>1</sub>), рибофлавин (В<sub>2</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>) — у 60–80% детей различного возраста. В группе дефицитных витаминов оказываются ниацин и фолиевая кислота [2].

Широкая распространенность витаминдефицитных состояний среди детей определяется витаминным неблагополучием у их матерей в период беременности, нерациональным вскармливанием на первом году жизни, широким использованием в питании рафинированных продуктов (хлеб тонкого помола, сахар и др.), потери витаминов при длительном и нерациональном хранении и кулинарной обработке продуктов, гиподинамией [3]. Недостаток витаминов носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний периоды. Общую ситуацию можно рассматривать как массовый круглогодичный полигиповитаминоз.

O.V. Yozefovich<sup>1</sup>, A.A. Ruleva<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1</sup>, N.N. Murav'yova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Infections, St.-Petersburg

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov State Medical Academy, St.-Petersburg

## Choosing vitamins

The deficiency of vitamins is one of the main reasons of health worsening. The lack or the absence of vitamins results in metabolic disorders, decrease of physical and intellectual development, and quick fatigability of organism. Besides the regular inclusion of food, fortified with vitamins, the reliable source of vitamins and minerals are multivitamin preparations and vitamins and minerals complexes for the prophylactic use. At the time of administration vitamins, the daily need, the presence of micronutrients deficiency, and compatibility and balance of vitamins and minerals complexes must be taken into account.

**Key words:** children, vitamins deficiency.



Витамины — незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биологической активностью и регулирующие биохимические процессы в организме, известны очень давно и понимание их роли в функционировании различных систем и органов постоянно расширяется. К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ. Собственно незаменимых витаминов всего 13, остальные являются витаминоподобными соединениями. В настоящее время существуют несколько классификаций витаминов. Наибольшее распространение получило их деление на водо- и жирорастворимые (табл. 1). За очень редким исключением витамины не вырабатываются в организме и должны поступать извне. Ни один из известных в настоящее время витаминов не в состоянии в полном объеме заменить какой-либо другой.

Потребность в основных витаминах различается у детей разных возрастов. Кроме того, отличаются рекомендации по суточной потребности витаминов в документах ВОЗ и других стран, таких, например, как Великобритания, США, Франция, Австралия и Россия. Недостаток или отсутствие витаминов ведет к нарушению обмена веществ, снижению физической и умственной работоспособности, быстрой утомляемости организма, отрицательно сказывается на росте и развитии детей. Наряду с этим, из-за недостатка витаминов снижается способность иммунной системы противостоять действию патогенных факторов, возрастает предрасположенность к развитию различных патологических состояний, хронизации заболеваний. Биологическое значение дефицита микронутриентов не всегда учитывается во врачебной практике, однако поливитаминная недостаточность снижает толерантность к вирусным и бактериальным агентам, повышает риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Помимо витаминов, большой интерес вызывают микро- и макроэлементы (особенно незаменимые), поступление которых также необходимо для нормальной жизнедеятельности организма (табл. 2). К сожалению, в России широко распространены дефициты магния, цинка, йода, селена, кальция и ряда других макро- и микроэлементов. Однако баланс минералов не всегда бывает отрицательным. В нашей стране отмечается как дефицит, так и избыток целого ряда химических элементов, составляющих от 10 до 17% всех дисмикроэлементов. В промышленных зонах и в некоторых других регионах этот показатель достигает 50%. При избыточном поступлении в организм человека железа, меди, селена, ванадия, хрома, молибдена, никеля, бора, марганца, фтора, эти минералы становятся токсичными. Они могут провоцировать заболевания, а также сдвигать сложную систему сбалансированных взаимоотношений макро- и микроэлементов. Современные исследователи, занимающиеся проблемами микронутриентов, выделяют состояния дефицита различной степени выраженности и состояние субнормальной обеспеченности [7]. К дефицитам витаминов относят:

- авитаминоз в манифестной форме (цинга, пеллагра) практически не встречается или встречается крайне редко у детей с тяжелой мальабсорбцией;
- гиповитаминоз — состояние, характеризующееся определенными клиническими проявлениями. Они, однако, не достигают тяжелой степени, граничащей с тяжелым исходом, вплоть до летального, который характерен для авитаминоза. Состояние субнормальной обеспеченности является основным в популяции. Оно не имеет клинических симптомов, но при этом выявляются биохимические признаки, которые позволяют диагностировать дефицит витамина.

К группам риска по развитию дефицита микронутриентов относятся:

- **дети раннего возраста, школьники и студенты**, особенно в разгар учебного года, когда умственные нагрузки на организм особенно велики;
- **больные дети** (острые инфекционные заболевания вирусного или бактериального генеза; патология сердечно-сосудистой системы, ЖКТ);
- **часто и длительно болеющие дети**;
- **пожилые люди**, которые вынуждены питаться неполноценно — например, из-за проблем с зубами или нарушений пищеварения;
- **беременные и кормящие женщины**, даже если их питание сбалансировано. Обычные или специальные витаминные комплексы, в которых содержатся важнейшие для этого периода вещества — прежде всего, фолиевая кислота, железо, йод и витамины А, С, Е, D и группы В — снижают риск всевозможных отклонений у мамы и ребенка в несколько раз;
- **спортсмены и физкультурники**, которые постоянно и интенсивно тренируются. Они нуждаются не только в повышенном содержании калорий в рационе, но и в увеличении доз витаминов и микроэлементов;
- **люди, страдающие хроническими заболеваниями**, особенно желудочно-кишечного тракта. Строгие диеты, которые им назначают, часто однообразны и бедны витаминами. При остром панкреатите, например, не рекомендуется употреблять практически все свежие овощи и фрукты;
- пациенты, которым проводится **антибиотикотерапия**;
- **больные, длительно** принимающие некоторые лекарственные средства (фенобарбитал, диуретики, слабительные);
- лица, **прдерживающиеся несбалансированных диет**, в том числе **вегетарианцы**;
- **трудоголики и эмоциональные люди**. У них, на фоне рабочих и семейных кризисов, когда человек живет в постоянном напряжении, потребность в витаминах существенно увеличивается;
- **курильщики**. Сигаретный дым — главный «убийца» витамина С. Некоторые ученые считают: тем, кто курит, нужна двойная доза аскорбиновой кислоты по сравнению с некурящими;
- люди, **проживающие в экологически неблагоприятных регионах**;
- дети и взрослые с **низким социально-экономическим уровнем**, а также — страдающие алкогольной и наркотической зависимостью.

Мировой опыт убедительно свидетельствует, что наиболее эффективным и экономически доступным способом кардинального улучшения обеспеченности населения витаминами является регулярный прием поливитаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, а также включение в рацион специализированных пищевых продуктов, обогащенных этими ценными биологически активными пищевыми веществами до уровня, соответствующего физиологическим потребностям организма.

#### Выбор витаминно-минерального комплекса

Необходимость приема поливитаминных препаратов у людей разного возраста Российской Федерации диктуется фактом наличия признаков полигиповитаминоза у большей части населения, подтвержденного многочисленными исследованиями НИИ питания РАМН. Существует синергизм поливитаминов и микроэлементов, что определяет важность использования их комплексов. Но следует помнить о том, что не все микроэлементы хорошо

Таблица 1. Виды витаминов [4]

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин В <sub>1</sub>	Тиамин	Антиневритический витамин, аневрин, бери-бери витамин, анти-бери-бери витамин
Витамин В <sub>2</sub>	Рибофлавин	Стимулятор роста, витамин роста, витамин G, лактофлавин
Витамин РР (витамин В <sub>3</sub> )	Кислота никотиновая, никотинамид	Ниацин, ниацин амид, амид никотиновой кислоты, антипеллагрический витамин
Витамин В <sub>5</sub>	Кислота пантотеновая	Антидерматитный, фактор против дерматита цыплят, фильтратный фактор, пантотен, витамин В <sub>x</sub>
Витамин В <sub>6</sub>	Пиридоксин	Адермин, фактор Y
Витамин В <sub>12</sub>	Цианкобаламин	Антианемический витамин
Витамин В <sub>c</sub>	Кислота фолиевая	Фолацин, птероилглутаминовая кислота, антианемический витамин; фактор роста цыплят; индекс «с» произведен от англ. <i>chicken</i> — цыпленок
Витамин С	Кислота аскорбиновая	Противоцинготный витамин, противоскорбутный витамин
Витамин Р	Биофлавоноиды	Флавоноиды, витамин проницаемости, капилляроукрепляющий витамин
Витамин Н	Биотин	
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ		
Витамин А	Ретинол	Аксерофтол, антиксерофтальмический витамин, антиинфекционный витамин
Витамин D <sub>2</sub>	Эргокальциферол	Антирахитический витамин
Витамин D <sub>3</sub>	Холекальциферол	Антирахитический витамин
Витамин Е	Токоферол	Антистерильный витамин, витамин размножения
Витамин К	Нафтохиноны	Антигеморрагический витамин
Витамин К <sub>1</sub>	Филлохинон	Антигеморрагический витамин
Витамин К <sub>2</sub>	Менахинон	Антигеморрагический витамин, фарнохинон
ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ		
Витамин В <sub>4</sub> (Вр)	Холин	Из холина синтезируется <b>ацетилхолин</b> , он необходим для нервной системы, улучшает память, регулирует уровень <b>инсулина</b> в организме, является <b>гепатопротектором</b>
Витамин В <sub>8</sub>	Инозит, миоинозит, мезоинозит	Понижает уровень холестерина в крови, улучшает работу нервной системы, зрения
Витамин U		Способствует заживлению язвы желудка и 12-перстной кишки. При этом нормализуется функция желудка, он оказывает благоприятное влияние на слизистую оболочку желудка, стимулируя процессы регенерации ее клеток
Липоевая кислота		Эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании α-кетокислот. Улучшает трофику <b>нейронов</b> , обладает антиоксидантными свойствами
Витамин В <sub>13</sub>	Оротовая кислота	Оказывает стимулирующее влияние на белковый обмен, благоприятно влияет на функциональное состояние печени, ускоряет регенерацию печеночных клеток, снижает риск развития ожирения печени, участвует в синтезе метионина, обмене фолиевой <b>кислоты</b> и пантотеновой <b>кислоты</b>
Витамин В <sub>15</sub>	Пангамовая кислота	Улучшает липидный обмен, усвоение кислорода, увеличивает креатинфосфат и гликоген в мышцах и печени, антигипоксанта, участвует в синтезе холина, метионина
Карнитин		Оказывает анаболическое, антигипоксическое и антитиреоидное действие, активизирует жировой обмен, стимулирует регенерацию, повышает аппетит. Природное вещество, родственное витаминам группы В

**Таблица 2.** Виды минералов по их эффектам [5]

По биологическим эффектам	
Эссенциальные	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn
Условно-эссенциальные	As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si
Токсичные	Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Tl
Потенциально-токсичные	Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr и др.
По воздействию на иммунную систему	
Необходимые (эссенциальные) для иммунной системы	Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li
Иммунотоксичные	Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Vi, Tl, Ge, Au, Sn и др.

«уживаются» с витаминами в одной лекарственной форме (таблетках, драже, а особенно сиропе). Так, железо ( $Fe^{2+}$ ) и медь катализируют окисление витамина Е и, в меньшей степени, витамина А. Медь способствует разрушению витамина С. Двухвалентное железо ускоряет окисление витаминов А и Е. Именно поэтому в витаминно-минеральном комплексе очень важно обращать внимание на композиции витаминов и микроэлементов.

В настоящее время в аптеках представлено большое количество витаминных и витаминно-минеральных комплексов, которые с успехом применяют у детей. При этом, современные рекомендации предусматривают длительное, до 4-х месяцев, использование профилактических (невысоких) доз препаратов. Основными критериями назначения препаратов являются следующие:

175

**Пиковит®**  
Витамины и минералы  
для успеха Вашего ребенка.

Пиковит 1+  
Пиковит 3+  
Пиковит 4+  
Пиковит 4+  
Пиковит 5+  
Пиковит 7+

**Для каждого возраста своя форма и вкус.**

**Союз Педиатров России рекомендует**

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07

Пиковит Комплекс «БАД» – Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У9999.11.08 от 27.11.2008»

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07

Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07

Пиковит плюс «БАД» – Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У. 10955.12.08 от 19.12.08»

Пиковит форте таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П 013746/01 от 26.22.07

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

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

www.krka.ru



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

- прежде чем назначать витаминно-минеральные комплексы, необходимо знать **исходное содержание химических элементов** в организме;
- до назначения минералов с целью профилактической или лечебной коррекции важно **выявление дефицита** конкретного микронутриента для оптимизации подбора препарата и исключения побочных эффектов. Скрининговым и в тоже время дорогостоящим методом для предварительной оценки уровня минералов в организме при массовых обследованиях является спектральный анализ волос или ногтей, внедренный Госэпиднадзором и Институтом питания РАМН;
- **дозы** компонентов комплекса должны соответствовать суточным потребностям организма. Переизбыток того или иного компонента может привести к противоположным, по отношению к ожидаемым, результатам. Особенно это касается минералов, токсические дозы которых несущественно отличаются от терапевтических;
- при выборе поливитаминного препарата важно оценивать его **состав и сбалансированность**. Необходимо, чтобы в состав препарата входили все жизненно важные для человека витамины;
- необходимо учитывать **взаимодействие и взаимовлияние** минералов и витаминов. Поступившие в организм минералы в составе многокомпонентных минеральных и витаминно-минеральных комплексов взаимодействуют между собой: цинк конкурирует с кальцием за общие рецепторы в желудочно-кишечном тракте, железо вытесняет медь; марганец — магний; молибден — медь; медь — цинк и молибден и т.д. Часто в витаминно-минеральные комплексы входят сразу несколько конкурирующих между собой элементов;
- при назначении витаминно-минеральных комплексов необходимо помнить, что Li, Ni, V, Si относятся к условно-эссенциальным микроэлементам, а As, B, Ge могут при избыточном поступлении проявлять иммунотоксичные эффекты. Необходимо помнить, что назначение таких препаратов должно быть строго обосновано наличием лабораторно доказанного дефицита или длительным проживанием в элементодефицитном географическом регионе.

### Витамины и вакцинопрофилактика

Известно, что прием витаминно-минеральных комплексов эффективен при длительных профилактических курсах. У детей первых лет жизни это совпадает с моментом про-

ведения им профилактической вакцинации. Можно предполагать позитивное влияние витаминно-минеральных комплексов на поствакцинальный период за счет активации иммунных реакций, профилактики осложненного течения вакцинального периода (предупреждения наслоения интеркуррентных заболеваний и обострения фоновых состояний, таких как перинатальные поражения нервной системы, внутриутробных инфекций и других), а возможно и активации иммунного ответа. Основанием для такого утверждения служат результаты применения витамина А одновременно с вакцинацией против кори, что приводит к стимуляции специфического иммунного ответа даже у ВИЧ-инфицированных детей, которые при коревой вакцинации в 20–30% случаев не вырабатывали достаточного количества антител [8]. В 2005 г. в течение 3 мес на базе отдела специфической профилактики инфекций НИИ детских инфекций проводилось наблюдение за детьми, которые планово прививались против кори и паротита и с профилактической целью получали витаминно-минеральный комплекс, содержащий витамин А [9]. Анализ полученных данных показал, что использование витамина А в профилактических целях одновременно с вакцинацией против кори и паротита безопасно и позволяет реализовать одновременно программу своевременной иммунизации детей с различными проблемами в состоянии здоровья и программу профилактики у них дефицита микронутриентов. Назначение витамина А способствовало последовательной активации клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа. Это определило эффективность профилактики интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде, а также позитивное влияние на интенсивность антителообразования [9].

Одним из хорошо изученных и апробированных витаминных препаратов для детей, в состав которых входит витамин А, является Пиковит (КРКА, Словения). Учитывая, что существует риск аллергических реакций на поливитамины, который может реализоваться в поствакцинальном периоде, в 2003 г. Н.Ю. Сотникова и соавт. провели исследование возможной сенсибилизации к витаминным комплексам, в частности к препарату Пиковит. Ими была отмечена безопасность витаминно-минерального комплекса [10].

Таким образом, есть основания говорить о целесообразности и необходимости использования длительного курса применения витаминных комплексов, в том числе в периоды проведения профилактической вакцинации у детей и подростков.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос. 2002.
2. Студеникин В.М. Витамины и поливитаминные препараты в России // Доктор.Ру. 2004. № 3. С. 30–34.
3. Конь И.Я., Тоболева М.А., Димитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста. М.: НИИ питания РАМН, 2002.
4. Громова О.А., Намазова Л.С. Витамины и минералы в современной и клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. М., 2003.
5. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита — важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. 1999. № 1. С. 3–11.
6. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам. Практика педиатра. М., 2004. С. 3–54.
7. Конь И.Я. Материалы конференции «Витамины в педиатрической практике» (стенограмма), 2002. URL: <http://www.vitamins.ru/doctors/scientific/article.aspx?id=1329>.
8. Hanekom W.A., Yogev R., Heald L.M. et al. Effect of vitamin A therapy on serologic responses and viral load changes after influenza vaccination in children infected with the human immunodeficiency virus // J Pediatr. 2000. V. 136, № 4. С. 550–552.
9. Харит С.М. Вакцинопрофилактика и микронутриенты // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 3. С. 3–5.
10. Сотникова Н.Ю., Громова О.А., Новикова Е.А. и др. Сравнительная характеристика сенсибилизирующих свойств поливитаминных препаратов. URL: <http://www.allergosite.ru/articles/article.aspx?id=2044>.



С.Н. Симанова<sup>1</sup>, И.В. Киргизов<sup>2</sup>, Р.Н. Терлецкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Химкинская детская городская поликлиника

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

## Медико-социальные особенности формирования ортопедической патологии у дошкольников

### Контактная информация:

Симанова Светлана Николаевна, врач травматолог-ортопед Химкинской детской городской поликлиники

Адрес: 141410, Химки, ул. Парковая, д. 11, тел.: (495) 571-74-64

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

Изучение влияния различных факторов на состояние опорно-двигательного аппарата (ОДА) ребенка является актуальным направлением отечественной и зарубежной медицины. Углубленный анализ природы ортопедических нарушений у детей требует понимания последовательности развития патологического процесса, определения приоритетности функциональных и структурных расстройств, исследования взаимовлияния различных систем и органов, выявления возможных предпосылок и условий развития нарушений ОДА [1–4].

Целью настоящего исследования явилось определение медико-социальных особенностей формирования заболеваний ОДА у детей дошкольного возраста. Было проведено анкетирование 300 родителей детей, посещающих детские дошкольные учреждения г. Липецка, имеющих в своем составе специализированные ортопедические группы. Для решения поставленных задач были выделены две группы: основная — 150 детей, у которых на момент начала исследования имелись различные заболевания ОДА, и группа сравнения — 150 детей, у которых указанная патология не выявлена. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программ STATGRAF и Microsoft Excel 7.0. Описание количественных признаков пред-

ставлено в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Проверку гипотез о равенстве средних проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых групп. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Основными позициями в анкетах для родителей были оценка состояния здоровья родителей, наследственной предрасположенности к различным формам патологии, социальных условий жизни семьи, наличия хронических заболеваний у ребенка и его физической активности, особенностей формирования заболеваний ОДА (структура, начало возникновения), доступности и удовлетворенности специализированной медицинской помощью. У детей основной группы отмечались различные отклонения со стороны костно-мышечной системы. При этом у 119 (79%) детей имела место сочетанная патология ОДА. Только у 81 (54%) ребенка указанные нарушения были выявлены врачом-ортопедом. В других случаях — у 40 (27%) детей, на отклонения впервые обращали внимание родители ребенка. При профилактическом осмотре заболевания ОДА были диагностированы у 21 (14%) ребенка.

S.N. Simanova<sup>1</sup>, I.V. Kirgizov<sup>2</sup>, R.N. Terletskaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khimki Children's City Out-Patient Clinic

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

## Medical and social peculiarities of orthopedic pathology forming in pre-school children

Подавляющее большинство детей наблюдалось по поводу изменений со стороны позвоночника — 125 (83%). В основном это были дети с нарушениями осанки — 90 (72%) из 125 пациентов. Имели место и более выраженные изменения, такие как сколиоз, кифоз и др. Значительную группу составляли дети с различными деформациями стопы — 104 (69%) случая. Наличие деформаций грудной клетки (рахитическая, воронкообразная, килевидная и др.) выявлены у 26 (17%) детей, нижних конечностей — у 19 (13%).

Таким образом, важной особенностью формирования патологии ОДА у детей дошкольного возраста является то, что в структуре заболеваемости чаще всего отмечаются отклонения со стороны позвоночника и стопы.

Для каждой формы заболевания характерны определенные сроки выявления (начало и конец). Деформации нижних конечностей и стопы обнаруживались при рождении и на первом году жизни, а нарушение осанки, сколиоз и деформации грудной клетки в возрасте старше одного года. Все случаи деформации нижних конечностей были диагностированы к 4 годам, грудной клетки к 5 годам, деформации стопы к 6 годам, а нарушения осанки и сколиоз продолжали выявляться до 7-летнего возраста.

Установлено, что наследственная отягощенность заболеваниями ОДА преобладала среди детей основной группы — у 59 (39%) против 47 (31%) в группе сравнения. При этом сколиоз и остеохондроз чаще наблюдались у родственников по материнской линии, а деформация нижних конечностей — по отцовской линии.

С целью установления влияния состояния здоровья родителей на возникновение заболеваний ОДА проводился опрос о наличии у них хронической патологии до рождения детей. Распространенность хронической патологии у матерей обеих групп существенно не различалась. Вместе с тем, у детей с патологией ОДА матери чаще страдали от болезней органов пищеварения (6,7% против 2,7%,  $p < 0,05$ ) и болезней ОДА (6,0% против 1,3%,  $p < 0,05$ ).

Существенным фактором, влияющим на возникновение заболеваний у детей, является течение беременности и родов. Отклонения в течении беременности и родов отметили 64 (43%) матери детей с патологией ОДА и 59 (39%) матерей из группы сравнения. Несмотря на отсутствие межгрупповых различий в целом, среди матерей детей основной группы во время беременности (42,7% против 29,3%,  $p < 0,05$ ) и родов (17,5% против 8,6%,  $p < 0,05$ ) чаще отмечались такие состояния, как гестозы, угроза прерывания беременности и гипоксия плода различной этиологии.

Профессиональные вредности до рождения ребенка родители обеих групп отмечали примерно с одинаковой частотой (19 и 15%). Вместе с этим, в основной группе

было больше семей, в которых с профессиональными вредностями контактировали мать и отец — 13 (9%) против 6 (4%). Среди профессиональных вредностей назывались химические и лекарственные вещества, шум, пыль, электромагнитное излучение, работа с компьютерами и др.

Привычка курения чаще отмечалась в семьях детей с заболеваниями ОДА — 72 (48%) в сравнении с 46 (31%;  $p < 0,05$ ) в контроле и, в основном, за счет отцов. По частоте регулярного приема алкоголя семьи обеих групп не различались.

При опросе родителей было установлено, что общие условия жизни детей в семье (благоустроенность квартир, полная семья, психологический климат в семье и др.) по группам были идентичными. Однако обращало внимание, что средний доход на человека в семьях, где находились дети с патологией ОДА, был значительно ниже ( $2,5 \pm 1,4$  тыс. руб.), чем в группе сравнения ( $6,6 \pm 5,0$  тыс. руб.;  $p < 0,05$ ).

Известно, что на формирование патологии ОДА оказывает влияние заболеваемость ребенка и его образ жизни. Анализ показал, что дети с патологией ОДА и без нее одинаково часто болели острыми и хроническими заболеваниями. Дети обеих групп в среднем одинаковое время проводили на свежем воздухе и вели подвижный образ жизни.

Несмотря на наличие ортопедической патологии лечились из них по поводу ОДА только 26 (17%) из 150 детей, что свидетельствует о низкой медицинской активности родителей. При этом половина (50%) родителей сообщили, что все назначения врача выполняли полностью, 47% — частично и 3% — не выполняли совсем.

Все респонденты ответили положительно о важности и необходимости организации ортопедических групп в детских дошкольных учреждениях. Причины такого ответа были разнообразными. Так, большинство из них испытывали затруднения при лечении своих детей — 85 (57%). Трудности при лечении детей с заболеваниями ОДА чаще всего (37%) связывали с тем, что лечебные мероприятия при данной патологии, как правило, требуют много времени. Ряд родителей ссылались на материальные затруднения (15%) и недостаточную доступность некоторых видов лечения (9%). Иногда причиной затруднения становилось негативное отношение самого ребенка к лечению (5%).

Таким образом, при социологическом исследовании установлены этапы и особенности формирования ортопедической патологии у детей дошкольного возраста. Среди них значимыми были факторы, касающиеся наследственной предрасположенности, условий и образа жизни семьи, неблагоприятных воздействий окружающей среды, медицинской активности родителей, трудностей в диагностике и организации лечения этой группы детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малахов О.А. О состоянии ортопедо-травматологической помощи детскому населению Российской Федерации и перспективах ее развития // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2001. № 3. С. 3–6.
2. Шеметова Г.Н. Медико-социальная характеристика и подходы к профилактике болезней костно-мышечной системы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2003. № 6. С. 9–12.

3. Canavese F., Sussman M.D. Orthopaedic manifestations of congenital myotonic dystrophy during childhood and adolescence // J Pediatr Orthop. 2009. № 2. P. 208–213.
4. Sankar W.N., Weiss J., Skaggs D.L. Orthopaedic conditions in the newborn // J Am Acad Orthop Surg. 2009. № 2. P. 112–122.

# ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей\*

- Разрешен для детей с **3 месяцев** без рецепта врача
- Предназначен для снижения температуры тела
- Применяется при головной боли, мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и ушибах
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**



**Нурофен® для детей.**  
Помогает избавиться от боли и жара.



\* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий". Одобрено и рекомендовано "Российской ассоциацией педиатрических центров", 2008.



Реклама. Товар сертифицирован.

# Лёнюшкин Алексей Иванович

(30 марта 1929 г. — 11 января 2010 г.)



180

11 января 2010 г. в Москве на 81-м году жизни скончался известный ученый, детский хирург, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Алексей Иванович Лёнюшкин.

После окончания в 1952 г. педиатрического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института

он работал районным педиатром и хирургом, затем после окончания клинической ординатуры по детской хирургии в 1957 г. — ординатором и заведующим хирургическим отделением в детской городской клинической больнице № 1 г. Москвы. Без отрыва от напряженной хирургической деятельности А. И. Лёнюшкин подготовил и защитил в 1961 г. кандидатскую диссертацию. В 1962 г. он стал ассистентом кафедры детской хирургии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей. В 1970 г. Алексей Иванович успешно защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение пороков развития толстой кишки у детей», в этом же году он был избран по конкурсу на должность старшего научного сотрудника НИИ педиатрии АМН СССР.

Блестящий и разносторонний хирург он большую часть своего рабочего дня проводил в операционной. Конкретные предложения по совершенствованию техники оперативного лечения гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей и особенно врожденных пороков развития органов пищеварительного тракта, в частности толстой кишки, делали хирургическую деятельность Алексея Ивановича очень разнообразной. В 1984 г. он возглавил хирургическое отделение НИИ педиатрии РАМН, в котором особенно ярко проявился его талант ученого и творчески мыслящего детского хирурга. В 1985 г. Алексею Ивановичу было присвоено ученое звание профессора.

А. И. Лёнюшкин отличался нестандартностью в руководстве клиникой, что делало жизнь отделения необыкновенно насыщенной в научном и практическом отношении. Высокие требования он предъявлял к ординаторам, аспи-

рантам, молодым хирургам, будучи сам обязательным человеком, которому были присущи качества отзывчивого и внимательного учителя.

Благодаря этому А. И. Лёнюшкин создал собственную школу высококвалифицированных детских хирургов. Под его руководством выполнено и защищено более 60 докторских и кандидатских диссертаций. Школа А. И. Лёнюшкина известна далеко за пределами России. Результаты его многочисленных исследований неоднократно представлялись на съездах, конференциях и хирургических конгрессах в России и за рубежом. Он автор более 300 научных трудов, в том числе 25 монографий, 11 авторских свидетельств, среди которых оригинальные патенты на способы выполнения оперативных вмешательств и монография «Хирургическая колопроктология детского возраста» (1999).

В опубликованных работах А. И. Лёнюшкин изложил оригинальные научные данные о механизмах развития наиболее трудных для лечения хирургических болезней у детей, дал новые научно обоснованные рекомендации практическому здравоохранению по тактике оперативного и восстановительного лечения этих болезней. Это касается врожденной и приобретенной патологии толстой кишки и органов малого таза у детей, в их числе методы реконструктивной хирургии болезни Гиршпрунга, мегаколон, долихосигмы, множественного полипоза, язвенного энтероколита.

Результатом научно-практической деятельности А. И. Лёнюшкина как основоположника детской хирургической колопроктологии явилась минимизация летальности при тяжелейших формах этой патологии у детей, в том числе при повторных операциях на толстой кишке и органах малого таза.

Высоко оценен вклад Алексея Ивановича в медицинскую науку. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Он был отмечен Дипломом Первой Национальной премии лучшим врачам России «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине», награжден государственными наградами, среди которых орден Дружбы, медаль ордена «За заслуги перед Отечеством».

Светлая память о Алексее Ивановиче Лёнюшкине навсегда сохранится в наших сердцах.

*Редколлегия журнала «Вопросы современной педиатрии»,  
коллеги и ученики*



# Юрий Евгеньевич Вельтищев

(28 ноября 1930 г. — 2 января 2010 г.)



2 января 2010 г. в возрасте 79 лет скончался выдающийся ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии медицинских наук Юрий Евгеньевич Вельтищев.

Юрий Евгеньевич прошел путь от врача-педиатра Объединенной детской больницы г. Егорьевска Московской области до директора Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии.

С сентября 1969 года в течение 28 лет Юрий Евгеньевич возглавлял институт. За это время учреждение стало одним из крупнейших научно-исследовательских учреждений, головным по проблеме педиатрии и детской хирургии в Российской Федерации. Под руководством Ю.Е. Вельтищева был организован ряд новых клинических и лабораторных подразделений (отделы клинической генетики, нефрологии, ЭВМ-диагностики, лаборатория иммунологии, мембранологии и другие). Юрий Евгеньевич успешно сочетал научную деятельность с практической педиатрией. Он создал новое направление в педиатрии, разрабатывая проблемы наследственной патологии обмена и клинической химии детского возраста. Его исследования в области физиологии, приобретенной и наследственной патологии, обмена веществ у детей получили широкое внедрение в практику здравоохранения.

Юрий Евгеньевич Вельтищев — основоположник экологической педиатрии. В результате разработанных им организационных форм медицинского обеспечения и новых методов лечения удалось сократить частоту заболеваний у детей с этой патологией, увеличить объем оздоровительно-реабилитационной помощи.

Юрий Евгеньевич являлся основным разработчиком отраслевой программы развития медико-генетической службы в России, благодаря которой удается предупредить рождение 800–860 детей в год с генетическими и врожденными заболеваниями. Под руководством Ю.Е. Вельтищева создана новая технология лечения ожоговой болезни у детей. При его непосредственном участии в работу института внедрены новые методы исследования: тонкослойная и газожидкостная хроматография, высоковольтный электрофорез, радиоизотопная диагностика. В последнее время Юрий Евгеньевич уделял большое внимание изучению структуры и функции биохимических мембран, вопросам митохондриальной патологии.

Ю.Е. Вельтищев — автор более 450 научных работ, в том числе 25 монографий.

С 1989 по 2001 г. Ю.Е. Вельтищев являлся главным редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства», впоследствии переименованный в «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Под его руководством журнал стал одним из ведущих педиатрических изданий в России. Журнал являлся любимым детищем Юрия Евгеньевича, он отдавал ему много времени и сил.

По инициативе Ю.Е. Вельтищева в течение ряда лет издавался цикл лекций, являющихся приложением к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Данные публикации всегда вызывали живой интерес в научном сообществе и у практических врачей.

Юрий Евгеньевич всю жизнь активно передавал свои знания молодым ученым и врачам. Практически во всех странах СНГ, а также в ряде стран дальнего зарубежья живут и работают его ученики. Под руководством Ю.Е. Вельтищева защищено более 100 диссертационных работ, из них — 44 докторских.

Активную научно-организационную деятельность Юрий Евгеньевич сочетал с большой общественной работой, являясь членом бюро отделения клинической медицины РАМН, членом постоянного комитета международной ассоциации педиатров, членом Европейского общества педиатров-нефрологов, а также почетным членом обществ детских врачей ряда стран Европы и Азии. До последних дней своей жизни Юрий Евгеньевич держал руку на пульсе отечественной медицины.

Его талант многообразен. Обладая энциклопедическими знаниями, Юрий Евгеньевич владел иностранными языками. Он был блестящим оратором, полемистом, внимательным слушателем и отзывчивым человеком. Юрий Евгеньевич находился в постоянном творческом поиске, генерируя новые и новые идеи. В свободное время увлекался живописью, сам создавал замечательные картины. Музыка и литература были неотъемлемой частью его жизни.

Родина по достоинству оценила вклад Юрия Евгеньевича в медицинскую науку. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР», он награжден многими государственными наградами, среди которых медаль «За доблестный труд», орден «Знак Почета», орден Дружбы, ордена «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени.

**СВЕТЛАЯ ПАМЯТЬ ЮРИЮ ЕВГЕНЬЕВИЧУ ВЕЛЬТИЩЕВУ!**

*Коллектив Московского НИИ педиатрии  
и детской хирургии,  
редколлегия журнала «Российский вестник  
перинатологии и педиатрии»,  
редакция журнала «Вопросы современной педиатрии»*

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Аллергология и иммунология (серия «Клинические рекомендации для педиатров»)



**Под общей редакцией:** А.А. Баранова, Р.М. Хаитова

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы, а также вакцинации. Рекомендации подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам. Обращает на себя внимание качество издания.

Книга отпечатана на пластиковой бумаге «Полилит», которая является синтетическим материалом на основе полипропилена, обладающим повышенной прочностью, устойчивостью к влаге, теплу, химическим агентам (по сравнению с традиционной бумагой).

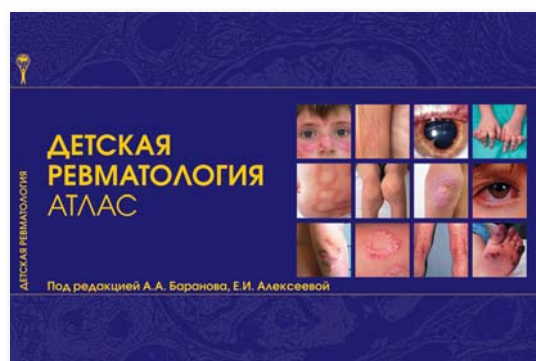
248 с., 2008 г.

Цена без учета доставки: 455 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 592 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 546 руб.

## Детская ревматология. Атлас



**Под общей редакцией:**

А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей

практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

248 с., 2009 г.

Цена без учета доставки: 2600 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 3380 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 3120 руб.

# НОВИНКА!

**Pampers**  
*Premium  
Care*

Товар сертифицирован

На правах рекламы



## 1. Уникальный пористый слой, имеющий структуру пчелиных сот

Ни один подгузник не впитывает жидкий стул лучше, чем Pampers® Premium Care. Контакт кожи с физиологическими выделениями значительно ослабляет ее защитные функции и снижает pH. Поэтому очень важно, чтобы подгузник впитывал не только мочу, но и жидкий стул ребенка.



## 2. Мягкая, как хлопок, текстура

Самые мягкие подгузники от Pampers® для самой нежной детской кожи.



## 3. Эластичные застежки

Самые тянущиеся боковинки обеспечивают непревзойденное прилегание подгузника, которые не стесняют даже самых активных движений малыша, что особенно важно для растущих животиков.



## 4. Микропористый дышащий внешний слой

Обеспечивает воздухообмен кожи под подгузником со внешней средой.



## 5. Уникальный бальзам Pampers®

Созданный на основе Aloe Barbadensis, бальзам помогает защищать кожу малыша.

## Самая мягкая защита от Pampers®



Подгузники Pampers® - единственные подгузники, рекомендованные Союзом Педиатров России



## Амбулаторная нефрология. Том 1 (серия «Амбулаторная педиатрия»)



Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участковым врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

156 с., 2010 г.

Цена без учета доставки: 325 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 423 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 390 руб.

## СКОРО В ПРОДАЖЕ!

### Аллергия у детей: от теории — к практике (серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»)

Автор: Л.С. Намазова-Баранова

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Книга содержит сведения по истории вопроса, этиологии, патогенезу аллергии, а также описания наиболее распространенных клинических проявлений аллергических болезней, их диагностика, лечение, профилактика, реабилитация. Отдельно приведены современные представления о вакцинации детей с аллергией, подготовленные Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. В монографии приведены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Книга предназначена научным сотрудникам и практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам вузов и другим учащимся.

#### Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
  - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
    - по факсу: (499) 132-72-04
    - по электронной почте: [sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru)
    - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

#### Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик: юридическое лицо ☐ физическое лицо ☐

Выберите способ оплаты: наложенный платеж ☐ предоплата ☐ наличными (курьером по Москве) ☐

ФИО/Полное название организации \_\_\_\_\_

ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) \_\_\_\_\_

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) \_\_\_\_\_

Почтовый адрес для доставки с индексом \_\_\_\_\_

Телефон с кодом города \_\_\_\_\_ факс \_\_\_\_\_

Адрес электронной почты \_\_\_\_\_

Заказ (наименование книг и количество): \_\_\_\_\_