

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;

Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Киргизов И.В., д.м.н., проф.;

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

Сергеева Т.В., д.м.н., проф.;

Середа Е.В., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., к.м.н.;

Бакрадзе М.Д., к.м.н.;

Винярская И.В., д.м.н.

Денисова Р.В., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

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.  
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.  
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.  
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.  
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.  
Лыткина И.Н., к.м.н.  
Маслова О.И., д.м.н., проф.  
Микиртичан Г.Л., д.м.н., проф.  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

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

### Редакционный совет

Анкерблюм 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)  
Валиулина С.А. (Москва)  
Волков А.И. (Нижний Новгород)  
Волошин В.М. (Москва)  
Выхристюк О.Ф. (Москва)  
Демин В.Ф. (Москва)  
Дмитриева Н.В. (Рязань)  
Дроботько Л.Н. (Москва)  
Ефимова А.А. (Москва)  
Запруднов А.М. (Москва)  
Зелинская Д.И. (Москва)  
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США)  
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)  
Исаков Ю.Ф. (Москва)  
Казанская И.В. (Москва)  
Камилов А.И. (Ташкент, Узбекистан)  
Касаткина Э.Л. (Москва)  
Катаргина Л.А. (Москва)  
Катосова Л.К. (Москва)

Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)  
Краснов М.В. (Чебоксары)  
Лапин Ю.Е. (Москва)  
Леванович В.В. (Санкт-Петербург)  
Лешкевич И.А. (Москва)  
Мазитова Л.П. (Москва)  
Махмудов О.С. (Ташкент, Узбекистан)  
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)  
Сударова О.А. (Москва)  
Сухарев А.Г. (Москва)  
Уварова Е.В. (Москва)  
Халлманн Н. (Хельсинки, Финляндия)  
Царегородцев А.Д. (Москва)  
Шахбазян И.Е. (Москва)  
Якушенко М.Н. (Нальчик)  
Ясинский А.А. (Москва)  
Яцык С.П. (Москва)

### Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-30-43



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ЗАО «Полиграфист и издатель», 129972, Москва, ул. Сувецкий 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

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2010 / ТОМ 9 / № 4

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Румянцев

- 7 **НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ**

### СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.А. Малиевский, Г.Р. Гареева, Р.З. Ахметшин

- 16 **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначев, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба, Н.В. Козлов, Е.Ф. Хмелева

- 22 **ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ТУБЕРКУЛИН У ДЕТЕЙ С ВЫСОКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К НЕМУ**

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

- 27 **ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ ФНО  $\alpha$  — ИНФЛИКСИМАБОМ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ**

А.Н. Платонова, Л.М. Кузенкова, О.В. Быкова

- 34 **ИНТЕРФЕРОНЫ БЕТА В ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ПОДРОСТКОВ — ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

Т.В. Пухликова, Л.Л. Лебедева, Т.Н. Потапова, Е.А. Рославцева, Е.А. Сабельникова, Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева

- 40 **ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЦЕЛИАКИИ**

С.М. Харит, М.К. Ерофеева, Н.Ю. Никаноров, В.В. Романенко, С.В. Комлева

- 44 **БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ СУБЪЕДИНИЧНОЙ АДЪЮВАНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ, ПОЛУЧЕННОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕТОЧНОЙ ТЕХНОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова

- 50 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Н.Н. Заваденко, Л.С. Гузилова, А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак

- 57 **ПОСЛЕДСТВИЯ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У ПОДРОСТКОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЛЕЧЕНИЕ**

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Э.Ф. Юсупова, Д.Д. Гайнетдинова

- 68 **ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЛЕЙКОМАЛЯЦИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ИСХОДЫ**  
73 **КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ Э.Ф. ЮСУПОВОЙ, Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВОЙ «ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНАЯ ЛЕЙКОМАЛЯЦИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ИСХОДЫ»**

Е.В. Трофименко

- 78 **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ МОЛОЧНО-ЗЛАКОВЫХ ПРОДУКТОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

### ЛЕКЦИЯ

П.Ф. Литвицкий

- 85 **ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ШОК**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Г. Чистякова, Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко, Е.А. Копыльцова, Т.В. Ходунова, О.Б. Гордеева

- 94 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ НЕЙТРОПЕНИЯХ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ НА ФОНЕ ANTI-V КЛЕТОЧНОЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Д.С. Бушменков, А.Н. Миронов, А.А. Романова, А.А. Цаан, И.В. Фельдблюм

- 101 **КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКТОГЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ЖИВОЙ МОНОВАЛЕНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ (ШТАММ А/17/КАЛИФОРНИЯ/2009/38 — H1N1) У ДЕТЕЙ**

- 106 А.Н. Миронов, А.А. Романова, Р.Я. Мешкова, Фельдблюм, Н.В. Купина, Д.С. Бушменков, А.А. Цаан  
**ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ИНАКТИВИРОВАННОЙ  
МОНОВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ**
- 110 Г.П. Мартынова, Л.А. Гульман, Я.А. Богвилене, И.А. Кутищева, Е.В. Вайцель  
**КЛИНИКА, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ГНОЙНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА ПНЕВМОКОККОВОЙ  
ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**
- В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**
- 114 А.Ю. Щербина, Т.Г. Косачева, А.Г. Румянцев  
**ВНУТРИВЕННЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
- 119 И.Я. Конь, А.И. Сафронова  
**ПРОДУКТЫ ПРИКОРМА ПРОМЫШЛЕННОГО ВЫПУСКА В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**
- 124 О.А. Матальгина  
**ДИЕТОЛОГИЯ НА РАННИХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ  
РЕАЛИЗАЦИИ**
- 132 И.М. Косенко  
**ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ДОВОДЫ «ЗА» И «ПРОТИВ»?**
- 138 С.В. Бельмер, Л.М. Карпина  
**СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ  
И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**
- 143 О.И. Симонова  
**МЕСТО КИНЕЗИТЕРАПИИ В БАЗИСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ МЕТОДИКИ, ОШИБКИ И ТРУДНОСТИ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**
- 147 Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, А.О. Лисицин, Р.В. Денисова  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА КО-СТИМУЛЯЦИИ Т ЛИМФОЦИТОВ АБАТАЦЕПТА У БОЛЬНОЙ  
ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
- 155 О.В. Комарова, М.В. Матвеева, А.Н. Цыгин, Л.В. Леонова, А.Г. Тимофеева  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ ДЕТЕЙ  
С ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ**
- 160 Р.В. Денисова, Е.И. Алексеева, А.О. Лисицин, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова  
**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО  
АРТРИТА**
- КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ**
- 168 Н.А. Ильенкова, И.П. Артюхов, Л.В. Степанова, А.В. Шульмин  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАБЛЮДЕНИЯ ВРАЧОМ-АЛЛЕРГОЛОГОМ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С  
ОЦЕНКОЙ ИХ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**
- ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ**
- 171 К.С. Ладодо  
**ВОСПОМИНАНИЯ ОБ АЛЕКСАНДРЕ ИВАНОВНЕ ДОБРОХОТОВОЙ**
- ПРЕСС-РЕЛИЗ**
- 173 **26-Й КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (IPA)  
(ЙОХАННЕСБУРГ, ЮАР, 2010)**
- 176 **СПРАВКА ПО I СЪЕЗДУ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**

# Current pediatrics



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A., 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

Arkhutik 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  
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  
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

Nisieвич 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  
Shakhgildiyev I.V., PhD, professor, RAMS corresponding member  
Shiliyev R.R., PhD, professor  
Shkolnikova M.A., PhD, professor  
Shcherbakov P.L., PhD, professor  
Erdess S.I., PhD, professor  
Yuryev V.K., PhD, professor  
Yakovleva T.V., PhD  
Yatsiyk G.V., PhD, professor

### Drafting committee

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

Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)  
Krasnov M.V. (Tcheboksary)  
Lapin Yu.Ye. (Moscow)  
Levanovich V.V. (St. Petersburg)  
Leshkevich I.A. (Moscow)  
Mazitova L.P. (Moscow)  
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)  
Musalov 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)  
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. (Naichik)  
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

### STATE-OF-ART LECTURE

- A.G. Rummyantsev  
7 **SCIENTIFIC PROGRESS AND PERSPECTIVES OF CHILDREN'S HEMATOLOGY/ONCOLOGY DEVELOPMENT**

### SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- V.A. Maliyevskiy, G.R. Gareyeva, R.Z. Akhmetshin  
16 **ACTUAL PROBLEMS OF ORGANIZATION OF REGIONAL MEDICAL SERVICE FOR CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS**

### ORIGINAL ARTICLES

- T.Ya. Tyul'kova, A.S. Kornachev, Yu.P. Chugayev, E.A. Kashuba, N.B. Kozlov, Ye.F. Khemeleva  
22 **PECULIARITIES OF IMMUNE RESPONSE TO TUBERCULIN IN CHILDREN WITH HIGH SENSITIVITY TO IT**  
A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, G.V. Kuznetsova, A.V. Anikin  
27 **INFLUENCE OF IMMUNOSUPPRESSIVE AND GENETICALLY ENGINEERED THERAPY WITH TNF  $\alpha$  INHIBITOR INFlixIMAB ON MINERAL DENSITY OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS**  
A.N. Platonova, L.M. Kuzenkova, O.B. Bykova  
34 **INTERFERON BETA IN TREATMENT OF DISSEMINATED SCLEROSIS IN ADOLESCENTS — INFLUENCE ON NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS AND PAROXYSMAL STATES**  
T.V. Pukhlikova, L.L. Lebedeva, T.N. Potapova, Ye.A. Roslavtseva, Ye.A. Sabel'nikova, T.A. Astrelina, M.V. Yakovleva  
40 **GENETIC FACTORS IN DEVELOPMENT OF CELIAC DISEASE**  
S.M. Kharit, M.K. Yerofeyeva, N.Yu. Nikanorov, V.V. Romanenko, S.V. Komleva  
44 **SAFETY OF CELL-DERIVED SUBUNIT ADJUVANTED INFLUENZA VACCINE FOR CHILDREN VACCINATION: DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**  
S.I. Erdes, B.O. Matsukatova  
50 **PREVALENCE AND PECULIARITIES OF CONSTIPATION IN CHILDREN IN RUSSIA: POPULATION STUDY**  
N.N. Zavadenko, L.S. Guzilova, A.F. Iznak, Ye.V. Iznak  
57 **CONSEQUENCES OF SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY IN ADOLESCENTS: CLINICAL FEATURES AND METHODS OF TREATMENT**

### LITERATURE REVIEWS

- E.F. Yusupova, D.D. Gaynetdinova  
68 **PERIVENTRICULAR LEUCOMALACIA: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL SIGNS, OUTCOMES**  
73 **COMMENTS ON THE ARTICLE E.F. YUSUPOVA, D.D. GAYNETDINOVA «PERIVENTRICULAR LEUCOMALACIA: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL SIGNS, OUTCOMES»**  
E.V. Trofimenko  
78 **SOME ASPECTS OF WEANING — USE OF NEW MILK-BASED INDUSTRIALLY PROCESSED CEREAL PRODUCTS**

### LECTURE

- P.F. Litvitskiy  
85 **EXTREME STATES: A SHOCK**

### EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, Ye.G. Chistyakova, T.V. Sleptsova, Ye.V. Mitenko, Ye.A. Kopyltsova, T.V. Khodunova, O.B. Gordeyeva  
94 **EFFECTIVENESS AND SAFETY OF RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTIC COLONY-STIMULATING FACTOR IN TREATMENT OF GRANULOCYTOPENIA DEVELOPED DURING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**  
D.S. Bushmenkov, A.N. Mironov, A.A. Romanova, A.A. Tsaan, I.V. Feldblyum  
101 **CLINICAL STUDIES OF REACTOGENICITY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF LIVE MONOVALENT INFLUENZA VACCINE (STRAIN A/17/CALIFORNIA/2009/38 — H1N1) IN CHILDREN**

- 106 A.N. Mironov, A.A. Romanova, R.Ya. Meshkova, I.V. Fel'dblyum, N.V. Kupina, D.S. Bushmenkov, A.A. Tsaan  
**EVALUATION OF REACTOGENICITY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF INACTIVATED MONOVALENT VACCINE IN CHILDREN**
- 110 G.P. Martynova, L.A. Gul'man, Ya.A. Bogvilene, I.A. Kutishcheva, Ye.V. Vaytsel  
**CLINICAL SYMPTOMS, COURSE AND OUTCOMES OF PNEUMOCOCCAL PURULENT MENINGOENCEPHALITIS IN CHILDREN**
- A DOCTOR'S AID**
- 114 A.Yu. Shcherbina, T.G. Kosachyova, A.G. Rummyantsev  
**INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN PEDIATRICS**
- I.Ya. Kon', A.I. Safronova
- 119 **COMMERCIALY PRODUCED STUFF FOR ADDITIONAL FEEDING IN INFANTS' NUTRITION**
- O.A. Matalygina
- 124 **DIET AT EARLY STAGES OF CHILD'S DEVELOPMENT AND OPPORTUNITIES OF ITS PRACTICAL REALIZATION**
- I.M. Kosenko
- 132 **CORRECTION WITH VITAMINS AND MINERALS IN CHILDREN: PRO AND CONTRA?**
- S.V. Bel'mer, L.M. Karpina
- 138 **FORMATION OF INTESTINAL BIOCECENOSIS IN INFANTS AND THE WAYS OF ITS CORRECTION**
- O.I. Simonova
- 143 **THE PLACE OF KINESITHERAPY IN BASIC TREATMENT OF CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES IN CHILDREN: NEW METHODS, MISTAKES AND DIFFICULTIES**
- CLINICAL OBSERVATIONS**
- 147 T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova  
**EXPERIENCE OF TREATMENT WITH INHIBITOR OF T-LYMPHOCYTES CO-STIMULATION ABATACEPT IN PATIENT WITH POLYARTICULAR TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS**
- O.V. Komarova, M.V. Matveyeva, A.N. Tsygin, L.V. Leonova, A.G. Timofeyeva
- 155 **EFFICACY AND SAFETY OF PROLONGED TREATMENT WITH CYCLOSPORINE IN CHILDREN WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS**
- R.V. Denisova, Ye.I. Alekseyeva, A.O. Lisitsyn, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova
- 160 **NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC TYPE OF JUVENILE ARTHRITIS**
- SHORT REPORT**
- 168 N.A. Ilyenkova, I.P. Artyuhov, L.V. Stepanova, A.V. Shul'min  
**EFFECTIVENESS OF OBSERVATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND EVALUATION OF THEIR QUALITY OF LIFE BY ALLERGOLOGIST**
- HISTORY OF PEDIATRICS**
- K.S. Ladodo
- 171 **REMINISCENCES OF ALEXANDRA IVANOVNA DOBROKHOTOVA**
- PRESS-RELEASE**
- 173 **THE 26th INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION CONGRESS OF PEDIATRICS (JOHANNESBURG SOUTH AFRICA, 2010)**
- 176 **INFORMATION ON FIRST CONGRESS OF GENERAL PRACTITIONERS OF SIBERIA FEDERAL DISTRICT**

А.Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

# Научные достижения и перспективы развития детской гематологии/онкологии

## Контактная информация:

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 937-50-24, e-mail: info@niidg.ru

Статья поступила: 26.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Достижения биологической науки, приведшие к расшифровке генома и формированию постгеномной клеточной регуляции развития человека, привели к выделению в педиатрии новой специальности детского гематолога/онколога. Клинические исследования в детской гематологии/онкологии направлены на изучение патогенеза и разработку научно обоснованных методов диагностики и лечения наследственных и приобретенных заболеваний крови и иммунной системы, онкологических заболеваний у плода, новорожденных, ребенка и подростка. Междисциплинарный подход в науке и организации работы отделений детской гематологии и онкологии на базах многопрофильных детских больниц привел к выдающимся результатам. В статье представлены наиболее значимые научные и практические достижения отечественных ученых и врачей в диагностике и лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков.

**Ключевые слова:** детская гематология, иммунология, онкология.

В отличие от общей гематологии, теоретической основой которой является учение о кроветворении и его регуляции, детская гематология как наука базируется на изучении онтогенеза кроветворной и иммунной систем, гистогенетически связанных единой стволовой клеткой и, следовательно, характеризующихся общими путями ее дифференцировки и миграции, закономерностями становления, функционирования, терминальной дифференцировки и апоптоза клеточных структур, обеспечивающих биохимический и иммунный гомеостаз, тканевое дыхание и регуляцию метаболизма. Детская гематология изучает, помимо прочего,

молекулярно-биологические и генетические дефекты функционирования клеток крови и иммунной системы, приводящие к развитию иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваний, опухолей и инфекций иммунной системы. Клинические исследования в гематологии направлены на изучение патогенеза наследственных и приобретенных заболеваний крови и иммунной системы у плода, новорожденного, ребенка, подростка и взрослого человека, а также на разработку научно обоснованных методов профилактики и лечения этих заболеваний с учетом положений доказательной медицины.

A.G. Rumyantsev

Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

## Scientific progress and perspectives of children's hematology/oncology development

Progress of biology leading to the decoding of genome and forming of post-genome cell regulation of human development, resulted in separation of new pediatric speciality: children's hematologist/oncologist. Clinical studies in children's hematology/oncology are dedicated to study of pathogenesis and development of scientifically-based methods of diagnostics and treatment of hereditary and obtained diseases of blood and immune system, oncological diseases of newborns, children and adolescents. Interdisciplinary approach in science and organization of service in children's hematology/oncology departments on the basis of multisectoral children's hospitals led to significant results. The article presents most significant scientific and practical achievements of Russian scientists and doctors in diagnostics and treatment of hematological and oncological diseases in children and adolescents.

**Key words:** children's hematology, immunology, oncology.

Тесная связь между научной и практической гематологией и иммунологией прослеживается уже более 100 лет. На первых этапах она развивалась в виде учения о фагоцитозе, группах крови и антигенах тканевой совместимости. С момента выделения Т и В лимфоцитов, определения роли антигенпрезентирующих макрофагов в иммунной системе, описания кластеров и генетических маркеров дифференцировки клеток-предшественников кроветворения и иммунной системы, выяснения роли гормонов, колониестимулирующих факторов, молекул адгезии, цитокинов и стромального микроокружения в функционировании стволовых клеток кроветворения наметилась эффективная интеграция этих двух разделов медицины и биологии. Указанные и другие открытия ускорили продуктивные исследования в области клеточных основ иммунологии, онтогенеза иммунной системы, детализации наследуемых, врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний (ИДС) у детей и подростков, способствовали научному обоснованию новых технологий диагностики и лечения этой группы больных. При этом в отличие от классической иммунологии, тщательному изучению подверглись гемопоэтические и иммунные клетки-предшественники, а также формы их взаимодействия с эффекторным звеном иммунного ответа.

### Иммунодефицитные состояния

Для изучения патогенеза ИДС в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии организован персонифицированный регистр пациентов с такими состояниями, включающий результаты оценки иммунного и гематологического статуса, мутационного анализа и секвенирования комплементарной ДНК. Регистр позволил объединить информацию о 30 формах ИДС, шесть из которых (общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM синдром, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Ниймегена и аутоиммунный лимфолифферативный синдром, дефицит С1-ингибитора комплемента) подверглись углубленному научному анализу. Так, при общей переменной иммунной недостаточности был выявлен генетический дефект в виде мутантного гена, индуцируемый костимуляторной молекулой (ICOS), находящейся на длинном плече 2 хромосомы. Эта молекула экспрессируется активированными Т лимфоцитами, причем взаимодействие с лигандом на В лимфоцитах необходимо для поздней дифференцировки В клеток и образования В клеток памяти. Хотя общая переменная иммунная недостаточность отнесена экспертами ВОЗ в группу ИДС с преимущественным нарушением продукции антител, наши исследования показали, что нарушения Т-клеточного иммунитета в этом случае являются первичными, а дефекты продукции иммуноглобулинов В клетками — вторичны. Эти наблюдения важны с точки зрения терапии заболевания как комбинированного ИДС. Недавно обнаруженная у 10% больных общей переменной иммунной недостаточностью мутация гена TNFRST 13B, кодирующего трансмембранный активатор кальция, экспрессируемый В лимфоцитами и обеспечивающего взаимодействие с макрофагами и дендритными клетками, по существу подтверждает комбинированный вариант ИДС при клинически гетерогенной форме заболевания.

Исследования у пациентов с гипер-IgM синдромом, наряду с известными гуморальными дефектами, выявили инверсию отношения CD4+/CD8+ клеток, повышение содержания NK клеток и точечные мутации геномной структуры лиганда CD40, нарушающие дифференцировку В лимфоцитов в IgM-продуцирующие клетки при взаимодействии с Т лимфоцитами. Это объясняет изменение резистентности к бактериальным, грибковым и оппортунистическим инфекциям и развитие аутоиммунных заболеваний у таких больных. Следствием неадекватного иммунного ответа на внутриклеточные патогены у пациентов с гипер-IgM синдромом является развитие склерозирующего холангита и неспецифического язвенного колита, имеющих неблагоприятный прогноз.

В результате молекулярно-генетических исследований больных с синдромом хромосомных поломок Ниймегена — иммунодефицита, который более чем в половине случаев завершается развитием опухоли, определена новая мутация гена Nbs1 (657 del 5), характерная для русской популяции. Кроме того, выделены неизвестные ранее нарушения функционирования теломер, показана возможная роль гетерозиготного носительства мутации 657 del 5 в развитии апластических анемий, нейтропений, тромбоцитопений и злокачественных лимфолифферативных заболеваний у детей.

В 1995 г. был описан ранее неизвестный дефект иммунной регуляции — аутоиммунный лимфолифферативный синдром, клиническая симптоматика которого проявлялась сочетанием лимфолифферативного синдрома с аутоиммунными поражениями кишечника, печени, суставов и других органов и систем. Определены характерные диагностические критерии аутоиммунного лимфолифферативного синдрома: инверсия отношения CD4+/CD8+ клеток, повышение содержания активированных Т и В лимфоцитов, NK клеток и резкое увеличение двойных негативных (CD4-/CD8-) Т клеток, нарушение апоптоза периферических мононуклеаров при индукции антителами к Fas-рецептору, мутации в генах Fas, каспаз 8 и 10. Выявленные типы молекулярно-генетических расстройств при аутоиммунном лимфолифферативном синдроме позволили разработать дифференцированные протоколы лечения, зависящие от степени мультиорганного поражения и включающие циклоспорин, антитела к анти-CD20 (ритуксимаб), спленэктомию и, в особо тяжелых случаях, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

У больных с синдромом Вискотта–Олдрича установлено, что классический синдром, проявляющийся микротромбоцитопенией, экземой и иммунодефицитом, имеет точно установленный дефект гена в хромосоме 11.23, контролирующего синтез белка WASP, экспрессирующегося исключительно на клетках гемопоэтического ряда. Мутации гена WASP включают весь возможный спектр генетических расстройств: миссенс, нонсенс, делеции, инсерции, мутации клеточного скелета. В последнее время выявлено и описано 15 новых мутаций в гене WASP, установлен патогенез микротромбоцитопении (дефекты скелета мембраны), являющийся причиной повышенного разрушения тромбоцитов, впервые показана мозаичность лимфоцитов по уровню экспрессии WASP, что послужило основанием к моделированию эффектов генной терапии и/или ТГСК у больных с синдромом Вискотта–Олдрича.

Для системы комплемента установлены и описаны все дефектные гены, локализованные на аутосомных хромосомах (кроме гена пропердина). В целом, дефекты ранних фракций комплемента (C1–C4) сопровождаются развитием аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, узелковый полиартериит. Дефекты терминальных компонентов комплемента (C5–C9) предрасполагают к развитию менингококковой инфекции. Исследования экспериментальных животных, нокаутированных по белкам системы комплемента, позволили описать патогенез и обосновать терапию наследственного и приобретенного дефицита C1-ингибитора комплемента, сопровождающегося жизнеопасным ангионевротическим отеком, определить иммунологические критерии тяжести течения системной красной волчанки, диагностическое и прогностическое значение комплементарных белков в развитии гнойно-воспалительных заболеваний у детей раннего возраста.

Исследования детей с дефектами фагоцитоза и гранулоцитарными синдромами костномозговой недостаточности выявили более 30 генных дефектов с X-сцепленным, аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Это позволило разработать молекулярно-генетический алгоритм дифференциальной диагностики и обосновать дифференциальную терапию этой группы больных. Определены критерии иммунных нейтропений: наличие антигранулоцитарных антител в сочетании с нейтропенией потребления и снижением гранулоцитарно-моноцитарных колониеобразующих единиц (КОЕ-ГМ) при культивировании костного мозга в системе «агаровая капля — жидкая среда». Разработаны и внедрены в практику протоколы лечения пациентов с рядом генетических (использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ТГСК) и иммунных (применение циклоспорина, инфликсимаба, антицитокиновых препаратов) нейтропений.

Особую группу ИДС представляют дефекты, являющиеся следствием иммунной дисрегуляции, ранее описанные в группе гистиоцитозов. К ним относятся первичный (в том числе семейный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — группа заболеваний макрофагов, характеризующихся дефектами и неконтролируемой активацией Т лимфоцитов в ответ на инфекцию. Как результат, происходит гиперпродукция противовоспалительных цитокинов, системный эффект которых обуславливает тканевые и органые повреждения, проявляющиеся лихорадкой, гепатоспленомегалией, двух- или трехростковой цитопенией, гипертриглицеридемией, гипербилирубинемией, гипофибриногенемией, неврологическими нарушениями, что приводит к фатальному исходу. Неспособность НК клеток осуществлять эффективные цитотоксические функции является универсальным феноменом при этом заболевании и связана с мутацией гена перфорина (PRF1). Морфологическим субстратом ГЛГ является лимфогистиоцитарная инфильтрация с гемофагоцитозом, преимущественно в костном мозге, селезенке, лимфоузлах, ЦНС, печени, тимусе. Средняя продолжительность жизни у заболевших до внедрения современных протоколов химио- и иммуносупрессивной терапии и ТГСК составляла 2–3 мес. В связи с этим в нашей клинике впервые в стране проведена сравнительная оценка эффектив-

ности международных протоколов химиоиммунотерапии и аллогенной ТГСК. Показан 50%-й эффект химиоиммуно- и сопроводительной терапии и абсолютный эффект ТГСК: 14 из 14 больных выжили, в том числе 3 из 3 при неродственной ТГСК.

В отличие от ГЛГ гистиоцитоз из клеток Лангерганса имеет специфические иммуногистохимические маркеры повреждения макрофагов — CD1a-антиген и гранулы Бирбека при электронной микроскопии. После внедрения протоколов химиотерапии в лечебную практику при наиболее тяжелых полисистемных гистиоцитозах общая и безрецидивная выживаемость больных составила, соответственно, 80 и 60%. Трансплантация ГСК эффективна у резистентных больных с неэффективностью системной химиотерапии. Исследования в России по гистиоцитозам у детей выполнены в рамках международного сотрудничества с кооперативной международной группой по лечению этого заболевания: обсуждены результаты лечения 866 детей в возрасте от 0 до 18 лет и показана идентичность результатов при использовании международных протоколов химиотерапии.

В течение последнего десятилетия описана группа редких наследственных заболеваний и синдромов, характеризующихся нарушением регуляторов воспаления. При этом у пациентов не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т лимфоциты). К этой группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), периодический синдром, ассоциированный с дефектом рецептора фактора некроза опухоли, гипер-IgD синдром, семейная холодовая крапивница и др. Принципиально важным для клиники оказалось то, что генетические дефекты, ответственные за протеины, участвующие в реакциях воспаления (например, дефекты пирин-транскрипционного фактора миелоидных клеток, ограничивающего действие провоспалительных цитокинов), вызывают активацию цитокинового каскада, неспецифическую стимуляцию антителогенеза, повышение уровня белков острой фазы воспаления и амилоида А, что приводит к развитию вторичного амилоидоза AA-типа с преимущественным поражением почек. Синдромы, ассоциированные с мутацией гена CIAS-1 (такие, как синдром Макл-Веллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, младенческий кожно-артикулярный синдром), связаны с дефектами криопирин, экспрессируемого полиморфноядерными лимфоцитами и хондроцитами. Этот белок индуцирует процесс метаболизма проинтерлейкина 1 с образованием его активной формы. Молекулярно-генетический анализ позволил обосновать дифференцированные методы лечения, например, использование колхицина при периодической болезни, предотвращающего развитие почечной недостаточности и раннего летального исхода от амилоидоза, или патогенетическое лечение рекомбинантным антагонистом интерлейкина 1, который приводит к исчезновению воспалительных симптомов уже на 2-й день от начала терапии при CIAS-1-ассоциированных заболеваниях.

Радикальным методом терапии при большинстве ИДС является ТГСК, обеспечивающая в случае успешного выполнения полную коррекцию иммунологического дефекта. Первая трансплантация ГСК больному с ИДС



в России проведена в 1995 г. в нашей клинике. В последующие годы было налажено эффективное международное сотрудничество по подбору доноров ГСК, разработаны оригинальные режимы предтрансплантационной химиотерапии и профилактики инфекционных осложнений. Итоги исследований, обобщивших результаты 170 трансплантаций у детей с комбинированными ИДС с преимущественными дефектами антителообразования и дефектами фагоцитоза, определили общую эффективность лечения у 75% больных.

Следующим этапом интенсивного развития проблемы лечения ИДС станет генная терапия, получившая развитие в последние 7 лет. Первый случай введения гена аденозиндезаминазы в стволовые клетки пациента с этой патологией и последующей аутотрансплантацией их с полным восстановлением кроветворения и коррекцией иммуногенного дефекта, обеспечил выздоровление пациента. За этим последовала работа по накоплению опыта, прежде всего в виде комбинации генной терапии и ТГСК.

### Анемии

Значимой проблемой детской гематологии, педиатрии и детского здравоохранения по-прежнему являются анемии, что было подтверждено данными Всероссийской диспансеризации детского населения в 2002 г. У детей 90% всех анемий (у взрослых — 80%) приходится на железодефицитные анемии (ЖДА). За 10 лет (1992–2002 гг.) распространенность ЖДА у детей в возрасте до 15 лет выросла с 452 до 1821 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, а у подростков 15–18 лет — с 103 до 591. Многочисленные исследования отечественных педиатров-гематологов завершили разработкой рекомендаций по антенатальной, интранатальной и постнатальной профилактике ЖДА. Эти исследования включали сравнительную оценку эффективности зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) препаратов железа, в результате чего подготовлены стандарты и обучающие программы для врачей.

К новым результатам, полученным из многолетних исследований, следует отнести данные по патогенезу эритропоэтин-зависимых анемий, тактике терапии эритропоэтином (ЭПО) ранней анемии недоношенных детей, роли недостаточности ЭПО в развитии анемии беременных, возрастной эволюции трансферриновых рецепторов сыворотки крови, а также патогенезу анемии в период становления репродуктивной функции у девочек-подростков, патогенетическому обоснованию применения ЭПО и его комбинации с внутривенными препаратами железа при онкологических заболеваниях.

Одним из разделов научной и практической гематологии является изучение наследственных и приобретенных синдромов костномозговой недостаточности. Эти заболевания, как правило, фатальны, могут возникать в любом возрасте и эволюционировать в опухолевые процессы. Их изучение позволяет понять общие механизмы нарушения гемопоэза, иммуногенеза и индукции опухолевого роста. Предметом наших исследований явились 4 врожденных синдрома костномозговой недостаточности: анемия Фанкони, врожденный дискератоз, анемия Даймонда–Блекфена и синдром Швахмана–Даймонда, а также 2 приобретенных

расстройств — трехростковая идиопатическая и постгепатитная апластические анемии.

Классическая анемия Фанкони проявляется прогрессирующей аплазией костного мозга, врожденными аномалиями и предрасположенностью к развитию лейкозов, особенно острого миелобластного лейкоза и солидных опухолей. В базе данных больных анемией Фанкони, созданной нами в России, оказалось более 60 детей и членов их семей, вследствие чего и проведен широкий круг клеточных, биохимических, биофизических и молекулярно-генетических исследований. Было предложено несколько моделей функционирования белков у больных анемией Фанкони для объяснения спонтанной хромосомной нестабильности и чувствительности клеток к кластогенным агентам. Одна из них заключается в нарушении кислородного метаболизма в результате сверхпродукции активных форм кислорода или недостаточности процессов их детоксикации, связанного с дефектами пероксидазного и каталазного доменов в составе генов основных комплементарных групп анемии Фанкони. Эти исследования позволили обосновать терапевтическую программу, в основе которой — применение комбинации андрогенов и ингибиторов активных форм кислорода. Эта тактика была взята на вооружение Европейской ассоциацией больных анемией Фанкони. В результате удалось получить эффект клинической стабилизации и уменьшения частоты генетических поломок у 62% больных, однако этот эффект при наличии аплазии сохранялся в течение 2 лет (максимально — до 9 лет); 1/3 больных погибли в результате развития опухоли; 2/3 — из-за осложнений костномозговой недостаточности. Выжили только те больные, которым удалось провести аллогенную неродственную ТГСК.

Врожденный дискератоз характеризуется триадой симптомов (дистрофия ногтей, закупорка слезных канальцев и лейкоплакия слизистых оболочек), часто проявляющихся в полном наборе после развития апластической анемии. Пациенты с этим заболеванием представляют собой группу высокого риска по развитию лейкозов и солидных опухолей. Врожденный дискератоз наследуется по X-сцепленному рецессивному, аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. Для пациентов с X-сцепленным вариантом врожденного дискератоза характерны мутации гена, кодирующего дискерин — белок, связывающий РНК-теломеразу. У больных с аутосомно-доминантной формой врожденного дискератоза теломеры, которые «запечатывают» концы хромосом, значительно укорочены, что проявляется неустойчивостью генома. Поскольку дискерин обладает сродством к псевдоуридинсинтетазе, участвующей в посттранскрипционных изменениях, это расстройство сопровождается дисфункцией рибосом, что, с одной стороны, ведет к апоптозу клеток-предшественников гемопоэза, с другой — дефекты теломеров приводят к незащищенности концов ДНК, что вызывает деградацию ядра и образование слипания «конец в конец» с другими хромосомами. Такие хромосомы подвержены дополнительным поломкам во время митотического цикла, что приводит к развитию опухолевого процесса. Излечение возможно только при выполнении ТГСК. Наше учреждение располагает собственными наблюдениями радикального лечения пациентов с дискератозом с применением данного метода терапии.



Анемия Даймонда–Блекфена (парциальная красноклеточная аплазия), с одной стороны, рассматривается как исход врожденной парвовирусной инфекции, избирательно поражающей клетки-предшественники эритроидного ряда. Однако наличие сопровождающих аплазию аномалий черепно-лицевого скелета, лучевых костей, патологии со стороны сердца и почек стимулировали поиск генетических причин заболевания. Оказалось, что у 20–25% больных с анемией Даймонда–Блекфена выявляются гетерозиготные мутации в гене, кодирующем рибосомальный белок RPS19, причем были описаны как аутосомно-доминантный тип наследования, так и случаи спонтанного развития заболевания. К сожалению, лечение этого заболевания (с использованием глюкокортикоидных гормонов и эритроцитарной массы) в настоящее время недостаточно эффективно. Радикальным методом лечения пациентов с анемией Даймонда–Блекфена является аллогенная ТГСК.

Синдром Швахмана–Даймонда характеризуется нейтропенией в сочетании с нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы. Пациенты с этим заболеванием составляют группу повышенного риска по развитию апластической анемии и острого миелобластного лейкоза. У этих больных выявлена мутация в гене *SBDS*, экспрессируемая во всех тканях, примерно у 90% больных с синдромом Швахмана–Даймонда. Предполагается, что этот ген участвует в метаболизме РНК; роль рибосомальной дисфункции остается неизученной.

При приобретенных апластических анемиях панцитопения может быть результатом дефекта или снижения пролиферативного потенциала гемопоэтических предшественников, либо пониженной способности стромального микроокружения костного мозга поддерживать адекватную потребностям сбалансированную дифференцировку и пролиферацию ГСК.

Исследования, проведенные в нашем центре, показали, что функции стромы у больных апластической анемией не нарушены, в то время как при исследовании ранних предшественников клеток костного мозга выявлен их глубокий дефект, обусловленный патологическим апоптозом. Лабораторные доказательства роли аутоиммунных факторов в патогенезе апластической анемии (а именно улучшение роста миелоидных и эритроидных колоний в культуре после удаления аутологичных лимфоцитов с помощью антилимфоцитарной сыворотки или моноклональных антиТ-клеточных антител) легли в основу новых технологий лечения заболевания — замещения недостающего числа стволовых клеток донорскими клетками (ТГСК) или снятия иммуноопосредованной ингибции пролиферации стволовых клеток с помощью иммуносупрессивной терапии.

В течение 16 лет в России были последовательно организованы и проведены многоцентровые рандомизированные исследования сравнительной эффективности протоколов лечения больных апластической анемией, включающих монотерапию циклоспорином, а также циклоспорином в комбинации с низкими дозами преднизолона и метандростенолона, циклоспорином в комбинации с антитимоцитарным глобулином, комбинированную иммуносупрессивную терапию (циклоспорин, антитимоцитарный глобулин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и, наконец, аллогенную ТГСК с щадящими режимами

кондиционирования. Отработаны оптимальные методы гемотрансфузионной поддержки с фильтрацией, а в дальнейшем — облучение компонентов крови, получаемых аппаратным методом; протоколы сопроводительной антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии. Проведен анализ результатов лечения 296 больных апластической анемией, у 62 из которых проведены аллогенные ТГСК. Выживаемость больных с тяжелыми и сверхтяжелыми формами апластической анемии, получивших ТГСК от HLA-совместимого донора, составила 80–90%, при неродственной ТГСК — 40–60%; при комбинированной терапии (антитимоцитарный глобулин + циклоспорин) у больных с легкими и среднетяжелыми формами апластической анемии получены сравнимые с ТГСК результаты.

### Расстройства гемостаза

Наиболее значимые достижения в изучении расстройств гемостаза у детей связаны с организацией исследовательского регистра больных гемофилией в РФ, Москве и Московской области, качественной диагностикой гемофилии и других наследственных коагулопатий (болезни Виллебранда, дисфибриногенемий и др.). Ретроспективные эпидемиологические исследования, проведенные в течение 11 лет (1993–2003 гг.), позволили получить новые данные об основных характеристиках наследственных коагулопатий, а также оценить фармакоэкономические затраты на обеспечение адекватной профилактики и лечения заболеваний этой группы.

Внедрение в России известных в мире протоколов лечения гемофилии — лечение по факту возникновения геморрагического эпизода, профилактический метод (введение концентратов факторов 3 раза в неделю при гемофилии типа А и 2 раза в неделю при гемофилии типа В из расчета 25–40 МЕ на 1 кг массы тела больного) и высшее достижение медицины — организация лечения больных на дому — были реализованы на базе Детского гематологического центра при Измайловской детской городской клинической больнице.

Научные исследования в области гемофилии в настоящее время проводятся по 3 основным направлениям:

- разработка методов лечения ингибиторной формы гемофилии через индукцию иммунной толерантности (Боннский протокол, протокол Мальме);
- создаются новые рекомбинантные факторы свертывания крови для замены ими имеющихся в продаже 17 препаратов, получаемых из плазмы;
- поиск подходов к генной терапии гемофилии (генетическая модификация клеток печени *in vivo* с использованием ретровирусного вектора).

Наши сотрудники участвуют в каждом из этих направлений, которые осуществляются в кооперации с учеными Германии, Франции, США и Японии, и мы рассчитываем увидеть результаты этой деятельности уже в ближайшие годы.

### Онкологические заболевания

Детская гематология и детская онкология — дисциплины, в свое время разделенные не без участия взрослых специалистов (гематология — терапевтическая, а онкология — хирургическая специальности), оказались настолько тесно связаны между собой, что разделить их

в практике педиатрии оказалось невозможным и нецелесообразным по экономическим причинам. За рубежом это повлекло за собой слияние указанных специальностей в оказании специализированной помощи детям более 30 лет назад. В настоящее время этот процесс завершается и в России: принципиальным решением явилась организация лечения всех детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями на базах многопрофильных детских больниц, а не в стационарах, где лечатся взрослые больные. В детской практике гемобластозы (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфомы Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста, и такие больные всегда, основываясь на соответствующих приказах Минздрава, лечились в гематологических стационарах детских больниц. Пациенты с опухолями центральной и периферической нервной системы (25%) также получают медицинскую помощь в детских больницах, а пациенты с опухолями костей и мягких тканей (12%), почек (6%) и др., более редкими злокачественными новообразованиями — в онкологических отделениях детских больниц и онкодиспансерах для взрослых.

Приведенная выше структура онкологической заболеваемости, а также возрастные особенности течения опухолей у детей (мутационный инцидент и вероятное начало во внутриутробном периоде развития, становление опухолей на фоне генетических, биологических дефектов и иммунодефицитов, информация о которых приведена выше, развитие опухолей из эмбриональных зачатков, склонность к генерализации — метастазированию на фоне становления иммунного и гормонального гомеостаза и т.д.) оказали влияние на выбор стратегии лечения. Ею стала высокодозная полихимиотерапия, повлекшая за собой необходимость расширения знаний врачей-онкологов в области гематологии, иммунологии, инфекционных болезней, интенсивной терапии, реанимации, сопровождающей и реабилитационной терапии и педиатрии в целом. Хирургическое лечение и лучевая терапия детских опухолей заняли вспомогательное, этапное положение.

Новые технологии лечения в детской гематологии/онкологии опираются на знание генетики и биологии каждой конкретной опухоли, учитывающих первично-генерализованный характер опухолевого процесса у детей и возможные ответы больных на > 100 жизнеопасных химиопрепаратов, колониестимулирующих факторов, цитокинов и новейших средств точечной и сопроводительной терапии и, что очень важно, на новую систему организации лечебной работы на основе междисциплинарного протокола, участницей выполнения которого является команда в составе гематолога/онколога, патолога, хирурга (нейрохирурга), радиолога, специалиста по лучевой терапии, анестезиолога-реаниматолога, врачей «узких» педиатрических специальностей. Уникальной моделью успешного внедрения новых технологий, точкой роста развития гематологии/онкологии является драматическая история лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Именно достижения в лечении этого заболевания в полной мере продемонстрировали возможности современной высокодозной химиотерапии и роль сопроводительной терапии для ее успеха, а также

ключевое значение организации многоцентровых рандомизированных исследований, исключающих селекцию пациентов и медицинского персонала, для доказательства их эффективности и максимально быстрого внедрения в практику здравоохранения.

Основные принципы лечения ОЛЛ у детей были разработаны в конце 60-х годов XX века. Дальнейший прогресс в лечении ОЛЛ связан с определением биологической гетерогенности ОЛЛ, выделения иммуноцитологических вариантов заболевания и внедрением международной цитологической классификации (FAB). Это позволило дифференцировать терапию FAB-вариантов, В- и Т-линейных ОЛЛ, определить ближайший и отдаленный прогнозы заболевания. Следующий этап развития терапии был определен культуральными, генетическими и молекулярными исследованиями лейкемических клеток. В частности, были определены 5 хромосомных aberrаций при ОЛЛ: t (9; 22), t (4; 11), t (1; 19), t (8; 14) и t (12; 21) и рассчитаны результаты терапии при наличии каждой из них, что послужило основанием для стратификации больных на группы риска и дифференцированного подхода к лечению.

Внедрение международного протокола кооперированной группы BFM — ALL-BFM-90 лечения ОЛЛ в России потребовало разработки методов адекватной статистики, создания материально-технической базы, современной лабораторной диагностики, полного лекарственного обеспечения, междисциплинарного взаимодействия, организации отделений переливания крови и дневных стационаров, разработки принципов диспансерного наблюдения и реабилитации больных. Проведение интенсивной программной терапии с использованием высоких доз метотрексата, циклофосфана и антрациклинов, а также краниального облучения у большинства детей сопровождалось высокой токсичностью и связанными с ней тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопутствующей терапии. Поэтому было решено пойти по пути создания такой же эффективной, но менее агрессивной и дорогой программы лечения ОЛЛ и сравнить 2 программы по эффективности, токсичности и стоимости. Основываясь на рандомизированных исследованиях DFCI (США) и ALLVI (Нидерланды) и опыте, накопленном группой BFM, мы разработали первый в России протокол лечения, который был назван «Москва-Берлин» 91 (ALL-MB-91). Следующий шаг, обеспечивающий объективность исследования и обоснование его внедрения в практику, требовал сравнения нового протокола с известным и внедренным в России стандартным протоколом, каким стал протокол ALL-BFM-90m в многоцентровом контролируемом исследовании. Для этих целей была создана кооперированная группа на базе 6 клиник в 1995 г. Итоги этой работы подведены в 1999 г. Эффективность нового протокола оказалась сопоставима с результатами лечения больных по протоколу ALL-BFM-90m: 4-летняя бессобытийная выживаемость (*event-free survival* — EFS) больных, получивших лечение по протоколу ALL-BFM-90m, составила 82%, а больных, получивших лечение по протоколу ALL-MB-91, — 79%. Вместе с тем токсичность и, следовательно, объем и стоимость сопроводительного лечения были значительно ниже, как и длительность госпитализации. Успех работы этой кооперированной группы, создав-

шей унифицированную компьютерную базу данных для эффективной проспективной обработки больших массивов информации из историй болезней в кооперированном исследовании, привлек в группу другие клиники России и все клиники Республики Беларусь. Российско-белорусская кооперированная группа насчитывает 42 клиники и способна рекрутировать до 600 больных в год. В 2001 г. подведен 10-летний опыт сравнительного использования 2 протоколов лечения — ALL-FFM-90m и ALL-MB-91 — более чем у 800 больных и проведена оценка факторов риска, позволяющих дифференцировать лечебную тактику на базе этих 2 протоколов, что способствует повышению результатов лечения ОЛЛ (10-летняя выживаемость составила 80%). С 2002 г. кооперированная группа, завершив первое исследование, которое было высоко оценено Международным обществом детских онкологов (SIOP) и позволило полностью интегрироваться в мировое сообщество, перешла к следующему этапу исследования и в настоящее время завершила работу по протоколу ALL-MB-2002. Главным итогом этого исследования, в которое были включены более чем 2000 пациентов, стало дальнейшее снижение смертности больных вследствие токсических и инфекционных осложнений.

На базе гематологического стационара городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы организовано первое в стране специализированное отделение подростковой гематологии, где исследована эффективность педиатрических протоколов ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 у подростков старшей возрастной группы и лиц молодого возраста (15–28 лет). Несмотря на то, что клиничко-биологические характеристики ОЛЛ у подростков старшего возраста и детей в большей степени соответствуют лейкозу у взрослых, внедрение педиатрических протоколов во взрослую практику позволило получить результаты, сопоставимые с таковыми у подростков младшей возрастной группы при использовании аналогичных протоколов: 6-летняя общая выживаемость (*overall survival* — OS) всей группы пациентов (15–28 лет) составила 84,1%, EFS — 75%.

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей — группа заболеваний с 11 различными фенотипическими признаками субстрата опухоли и плохим прогнозом. В 1988 г. впервые в России были проанализированы результаты лечения ОМЛ у 100 больных: лишь у 34% пациентов была достигнута ремиссия, 5% могли считаться излеченными, так как у них отмечалось безрецидивное течение более 5 лет. Понадобилось 20 лет для того, чтобы по аналогии с ОЛЛ последовательно пройти путь по изучению биологии опухоли, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ее маркеров. В итоге оказалось, что практически все случаи ОМЛ имеют характерные молекулярно-генетические маркеры, затрагивающие транскрипцию, нарушения проведения сигналов (тирозинкиназа) и ацетилирование хроматина. Развитие стратегии терапии ОМЛ следовало за достижениями терапии ОЛЛ, целью этой стратегии являлась эрадикация лейкоэмического клона с последующим восстановлением нормального гемопоэза. В отличие от ОЛЛ в химиотерапии ОМЛ индукционная терапия проводится миелотоксическими препаратами. Внедрение стандартизованного протокола AML-BFM-87 в практику здравоо-

рания и последующее развитие этой программы в виде оригинального российско-белорусского протокола ОМЛ-MM-2000 в многоцентровом исследовании позволили получить клиничко-гематологическую ремиссию у 88,98% больных, 5-летняя OS составила 42%, EFS — 38%, RFS (*recurrence free survival*) — 52%. Проведение родственной аллогенной ТГСК в течение 1-й ремиссии пациентам с ОМЛ с неблагоприятным прогнозом позволило значительно улучшить результаты их терапии: 4-летний показатель RFS составил 100%.

Демонстрацией выдающегося успеха молекулярной медицины и следующих за ним новых технологий лечения является терапия одной из самых тяжелых форм ОМЛ — острого промиелоцитарного лейкоза. Для этого заболевания патогномонична транслокация t(15,17)(q22; q12), протекающая с образованием химерного гена PML-RAR. Как оказалось, транс-ретиноевая кислота способна подавлять транскрипцию этого гена. Благодаря этому происходит обрыв пути лейкемогенеза и инициируется дозревание опухолевых промиелоцитов до гранулоцитов *in vitro* и *in vivo*. При этом транс-ретиноевая кислота нивелирует клинические проявления, не вызывает аплазии кроветворения, что снижает вероятность кровотечения и сепсиса у больных острым промиелоцитарным лейкозом.

Мы впервые с успехом использовали транс-ретиноевую кислоту в России, получив опытные образцы препарата от разработчиков в Китае в 1995 г. Затем последовали развитие технологии лечения транс-ретиноевой кислотой в комбинации с химиопрепаратами и разработка специальных методов сопроводительной терапии в многоцентровом, а с 2000 г. — и в многоцентровом кооперированном исследовании. Результатом стало достижение 85%-й выживаемости больных. При контроле молекулярной ремиссии у детей, у которых терапия с применением транс-ретиноевой кислоты оказалась неэффективной, были выявлены минорные молекулярные транскрипты, что потребовало поиска новых лекарств с точечным действием. В настоящее время в клинике используется триоксид мышьяка, который оказывает дозозависимое воздействие на ген PML-RAR (включая и минорные транскрипты) — от дифференцирующего действия при малых дозах до полного подавления (уничтожения) транскрипта при использовании больших доз.

Эти достижения в полной мере подтверждают соответствующее положение научно-врачебной декларации XXI века — рак из числа фатальных болезней в первой четверти этого столетия будет переведен в число хронических, управляемых заболеваний. Примером служит победа над одним из опухолевых заболеваний — хроническим миелолейкозом, при котором выявлена специфическая хромосомная транслокация t(9,22). После определения молекулярного дефекта, связанного с образованием химерного гена *Bcr-Abl* и его онкопротеина, являющегося специфической тирозинкиназой, нарушающей клеточную дифференцировку и апоптоз, поиски ингибиторов тирозин- и серинтреонинкиназ привели к созданию уникального препарата — иматиниба мезилата, который в культуре *Bcr-Abl*+клеток вызывает избирательную гибель клеток опухоли при 10–20% повреждении клеток нормального гемопоэза. Вслед за этим открытием в 1998 г. начались широкомасштабные

клинические исследования за рубежом, а с 2000 г. — и в России у детей, подростков и взрослых. На фоне лечения иматиниба мезилатом полная гематологическая ремиссия сохраняется в течение года от начала терапии у 90% пациентов с хроническим миелолейкозом. По данным молекулярного мониторинга, проводимого в течение 3 лет у лиц, продолжающих постоянно получать препарат, частота молекулярной ремиссии составила 68%. При оценке эффективности терапии иматиниба мезилатом через 1 год при хроническом миелолейкозе в фазе акселерации от начала лечения гематологический ответ сохранялся у 96% пациентов: полный — у 56%, частичный — у 32%, регрессия в хроническую фазу заболевания — у 8%. В последние годы получены данные о механизмах резистентности к иматинибу мезилату в связи с мутациями в нуклеотид-связывающей петле домена Abl-киназы. Клиническая резистентность, обусловленная рядом мутаций, может быть преодолена путем эскалации доз иматиниба мезилата или использования следующего поколения ингибиторов тирозинкиназы (например, семейства пиридол-пиримидинов или тирфостинов).

Эволюция знаний в области биологии неходжкинских лимфом у детей, выделение 3 линейных типов опухоли (В-, Т- и группы крупноклеточных лимфом различного гистогенеза), внедрение дифференцированных протоколов лечения больных (протокол NHL-BFM-90), исключающих хирургическую резекцию опухоли и лучевую терапию, в практику работы специализированных стационаров России позволили в течение 15 лет в 10 раз улучшить результаты лечения этого контингента больных.

При условном разделении такого периода на 3 этапа отчетливо видно, что на 1-м этапе только на основе жесткого выполнения стандартов лечения и обеспечения больных необходимыми препаратами удалось достичь 50%-й выживаемости больных неходжкинской лимфомой. На 2-м этапе проводилось специальное обучение врачей принципам сопроводительной терапии (профилактика и лечение инфекций у иммунокомпрометированного хозяина, заместительная компонентная терапия, контроль неотложных состояний и т.д.), что повысило выживаемость больных до 70% и сократило время индукции ремиссии. Наибольший интерес вызвал следующий, 3-й этап, базирующийся на фундаментальных исследованиях, обосновывающих использование модификаторов клеточной резистентности, колониестимулирующих и ростовых факторов, интерлейкинов, точечной (таргетной) терапии. Получение антител к кластерам дифференцировки, например, В клеточных опухолей, привело к созданию нового поколения лечебных протоколов. Первый протокол лечения В клеточных неходжкинских лимфом у детей с использованием химиопрепаратов в комбинации с ритуксимабом в 2004 г. стал предметом клинических испытаний у 35 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Наблюдение в течение 4 лет за этой группой пациентов показало, что только в 1 случае была констатирована первичная резистентность опухоли, и у 1 ребенка развился рецидив; 82% больных находятся в ремиссии при медиане длительности наблюдения 2 года.

Успехи в лечении детей с лимфомой Ходжкина в РФ связаны с внедрением в практику протокола лечения, разработанного и апробированного на 10 тыс. пациентов

немецкими и австрийскими специалистами (протокол HD-DAL-90). Протокол показал высокую эффективность при низкой токсичности, позволяющей вести пациентов амбулаторно. При использовании этого протокола лечения детей с лимфомой Ходжкина в России 10-летняя EFS детей в возрасте до 14 лет составила 81%, OS — 94%. Использование этого протокола у пациентов в возрасте 15–21 лет и взрослых до 29 лет продемонстрировало аналогичные результаты: 5-летняя OS — составила 90%, EFS — 79%, RFS — 90%.

Ключевыми проблемами в лечении больных лимфомой Ходжкина, к сожалению, остаются технологическое отставание отечественных баз лучевой терапии (кобальтовые пушки вместо линейных ускорителей) и устранение рецидивов. Большинство рецидивов развиваются в первые 2 года (через 6–18 мес) после окончания дифференцированной терапии в зависимости от стадии заболевания. При поздних рецидивах с успехом используется ударная терапия ифосфамидом, этопозидом и преднизолоном или другие комбинации 3–4 химиопрепаратов (ABVD, CEP и др.). При резистентности опухоли и/или развитии ранних рецидивов без проведения ТГСК шансы на излечение равны нулю. Использование программ высокодозовой терапии с ауто-ТГСК костного мозга или периферической крови позволяет достичь 5-летней RFS у 60% больных, причем у детей и подростков этот показатель достигает 80%. В ходе проведенной работы получены важные практические результаты, связанные с выбором схемы мобилизации ГСК — схемы Dеха-BEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан) и DHAP (дексаметазон, цитозар, цисплатин) с колониестимулирующим фактором, которые наряду с мобилизационным обеспечивают и циторедуктивный эффект, а также разработкой системы сопроводительных мероприятий, позволяющих снизить раннюю посттрансплантационную летальность < 5%.

Особого внимания заслуживают опухоли центральной нервной системы. Первичные опухоли ЦНС составляют 16–20% злокачественных новообразований у детей, уступая по частоте только лейкозам, причем 95% из них представлены опухолями головного мозга. Заболеваемость опухолями головного мозга составляет 2,4 случая на 100 тыс. детского населения, т.е. ежегодно в России диагностируется около 800 новых случаев заболевания. До 1992 г. в нашей стране лечение опухолей головного мозга ограничивалось хирургическим вмешательством, реже — комбинацией оперативного удаления опухоли и лучевой терапии. Отдаленные результаты этих методов лечения оказались неутешительными, что заставило начать внедрение комбинированной терапии опухолей головного мозга у детей России с включением в схему лечения полихимиотерапии и ТГСК. Первые результаты, полученные у пациентов с наиболее чувствительной к химиотерапии медуллобластомой, показали, что в 43% случаев комбинированная терапия привела к выраженному положительному лечебному эффекту. При первичной медуллобластоме после частичного удаления опухоли, лучевой терапии, применение химиотерапии повышало выживаемость > 3 лет у 83% больных, среди инкурабельных больных без операции, с рецидивами и метастазами — у 27%. При анапластических астроцитомах безрецидивная выживаемость > 3 лет отмечена только у 9% больных.



К 2002 г. в России подведены итоги работы кооперативной группы специалистов, объединяющих 17 клиник в 10 субъектах РФ, в области лечения опухолей головного мозга. Эта группа использовала новые модификации протоколов, разработанные SIOР и в нашем центре РО/02 и РО/04 (с увеличенными дозами циклофосфана и карбоплатины) для медуллобластом с 5-летней выживаемостью, соответственно, 60 и 51%. Предварительные результаты реализации методов высокодозной ПХТ при опухоли головного мозга значительно улучшили выживаемость больных. Дальнейший прогресс в лечении опухоли головного мозга связан с выделением молекулярных дефектов, обуславливающих развитие отдельных опухолей, и эффективностью поиска точечных (таргетных) препаратов. Сотрудничество с учеными Кубы и Германии в выборе новых биологически обоснованных методов лечения привело к разработке и клиническим испытаниям первого препарата антител к эпителиальному фактору роста для лечения глиом мозга (для которых нет сегодня другого метода лечения, чем паллиативная операция). Механизм действия моноклонального антитела нимотузаба связан с блокированием рецептора эпителиального фактора роста и индукцией антителозависимой цитотоксичности клеток глиомы.

Мы начали исследования в области лечения герментативно-клеточных опухолей, солидных опухолей у детей первого года жизни и опухолей костей с органосохраняющими операциями, а также опухолей малого таза у девочек. Основной проблемой этих исследований является перевод их из формата моноцентровых в многоцентровые, что сопровождается наиболее эффективной подготовкой специалистов и самым быстрым и эффективным путем внедрения высокотехнологичных методов лечения детей с онкологическими заболеваниями в практику здравоохранения.

#### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

Внедрение методов ТГСК у детей России — отдельная, изобилующая драматическими страницами история, главными вехами которой были строительство 12 климатизированных блоков в РДКБ в 1992–1994 гг., подготовка кадров врачей, медсестер, специалистов в области процессинга ГСК; первые 12 трансплантаций, проведенных в 1994 г., каждая из которых не повторяла другую; медленное увеличение числа трансплантаций до 80 в год и, наконец, следовавшие за этим развитие технологии и возможности получения финансирования технологий из любых источников.

На 01.05.10 в клинике проведено более 500 ТГСК детям с наследственными заболеваниями, иммунодефицитами, костномозговой недостаточностью, гемобластозами, солидными опухолями. Используются все виды источников ГСК (костный мозг, периферическая и пуповинная кровь), все разновидности ТГСК (аллогенная родственная и все виды неродственной), аутологичная с различными приемами обработки трансплантационного материала. Проведены сравнительная оценка режимов кондиционирования при ТГСК у детей, оценка сроков приживления трансплантата, частоты токсических и инфекционных осложнений, частоты развития

острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина». Главными итогами этой многолетней работы стали достижение 68%-й выживаемости больных при неродственных аллогенных трансплантациях и распространение технологии ТГСК в другие учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбургa, Нижнего Новгорода и других городов, а также организация в Москве Банка пуповинных стволовых клеток для неродственных трансплантаций. Это позволило создать предпосылки для ежегодного увеличения числа выполняемых ТГСК и реальной помощи детям, не имеющим другой альтернативы.

#### **Организация онкогематологической помощи**

Успехи в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей напрямую связаны с выделением в педиатрии врачебной специальности — детский гематолог/онколог и организации специальной постдипломной подготовки врачей, рекомендованной Американской академией педиатрии и Европейской ассоциацией педиатров в течение 36 мес после окончания резидентуры (ординатуры) по педиатрии. Врачи — специалисты в области взрослой онкологии исключаются из повышения квалификации по специальности «детская гематология/онкология».

В РФ в течение 1991–1996 гг. (де-факто) было организовано лечение детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в специализированных отделениях республиканских, краевых и областных детских больниц (64 субъекта РФ). В 12 субъектах РФ пациенты с гематологическими заболеваниями получают лечение в детских больницах, а с онкологическими — в онкологических диспансерах, причем дети с гемабластозами и опухолями головного мозга получают лечение исключительно в детских больницах.

Подготовка специалистов в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии и Европейской ассоциации педиатров проводится на кафедре гематологии и онкологии Российского государственного медицинского университета, причем специализация по онкологии включает подготовку детских специалистов и по так называемой «взрослой» гематологической патологии и детской онкологии. Таким образом, врач, работающий с детьми, страдающими онкологическими и гематологическими заболеваниями в РФ, должен иметь сертификат по 3 врачебным специальностям, что затрудняет подготовку и переподготовку для ресертификации.

В 2010 г. в России создано профессиональное сообщество врачей «Национальное общество детских гематологов и онкологов» для проведения научно обоснованных кооперированных многоцентровых исследований эффективности лечения, организации персонифицированного регистра больных, проспективной базы данных, подкрепленных обоснованной статистикой, и контроля соответствующего объема финансирования из бюджета и внебюджетных фондов (страхование, пожертвования и т.д.). Это будет способствовать революционным изменениям практического здравоохранения во благо пациентов, страдающих гематологическими и онкологическими заболеваниями.

В.А. Малиевский<sup>1</sup>, Г.Р. Гареева<sup>1</sup>, Р.З. Ахметшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница, Уфа

## Актуальные проблемы организации медицинской помощи детям с ювенильным артритом на региональном уровне

### Контактная информация:

Малиевский Виктор Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: (347) 254-76-48, e-mail: vmalievsky@mail.ru

Статья поступила: 27.04.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

16

Обсуждается организация медицинской помощи детям с ювенильным артритом. Представлена характеристика программы для ЭВМ «Регистр детей с ревматическими болезнями». Освещены проблемы обеспечения больных лекарственными препаратами. Предложены мероприятия по улучшению качества медицинской помощи детям с ювенильным артритом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный артрит, медицинская помощь, регистр.

Ревматические болезни, в том числе артриты у детей и взрослых, всегда привлекали внимание ученых, особенно в последние десятилетия. По данным В. А. Насоновой и соавт., болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани рассматриваются как одна из наиболее распространенных форм патологии во всех странах мира. Они существенно снижают качество жизни и приводят к значительному расходованию ресурсов на здравоохранение [1]. Данные официальной статистики свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости этой

формой патологии в Российской Федерации, особенно среди детей и подростков [2, 3].

На открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях Генеральным директором ВОЗ Г.Х. Брундланд было официально объявлено о начале Всемирной декады по изучению проблем костей и суставов, рассчитанной на 2000–2010 гг. [4]. Основными задачами Декады являются эпидемиологическая оценка параметров медико-социальных потерь общества вследствие патологии опорно-двигательного аппарата, опреде-

V.A. Maliyevskiy<sup>1</sup>, G.R. Gareyeva<sup>1</sup>, R.Z. Akhmetshin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkiriya State Medical University, Ufa

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

## Actual problems of organization of regional medical service for children with juvenile arthritis

Authors discuss organization of medical service for children with juvenile arthritis. Characteristics of PC program «Register of children with rheumatic diseases» is presented. The article describes problems of patients' provision with drugs and suggests measures of improvement of medical service for children with juvenile arthritis.

**Key words:** children, juvenile arthritis, medical service, register.



ление социально-экономической нагрузки на общество, изучение и определение факторов риска [5].

Высокая распространенность, ранняя инвалидизация, крайне медленное внедрение в практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения, несовершенная материально-техническая база лечебно-профилактических учреждений возвели проблему ревматических болезней в ранг общегосударственной [6].

По нашим данным, распространенность и первичная заболеваемость ювенильным артритом в соответствии с МКБ-10 составили среди детей в возрасте 0–14 лет 62,3 и 11,9, а среди подростков 15–17 лет — 137,2 и 29,4 случаев (на 100 тыс. детей соответствующего возраста) [7]. С помощью клинико-экономического анализа рассчитана средняя «стоимость» болезни, составившая с учетом прямых и непрямых затрат 20,4 тыс. руб. на 1 больного в год. В структуре затрат наибольший удельный вес (72%) пришелся на непрямые затраты: «стоимость» времени отсутствия родителей на работе, связанного с болезнью ребенка, денежные выплаты во время пребывания матери по уходу за ребенком в стационаре, выплаты пособия по инвалидности, льготы по оплате коммунальных услуг, связи, проезда в лечебное учреждение. На прямые затраты приходится 28%, в том числе на прямые медицинские затраты, непосредственно связанные с лечением больных, — всего 24,1%.

Выявлен и ряд медико-социальных проблем. В семьях детей с ювенильным артритом отмечена недостаточная материальная обеспеченность: средний доход на 1 члена семьи составляет 2000 руб. Ситуация усугубляется ухудшением материального положения в связи с болезнью ребенка (53,1%), поэтому возможно приобретение только лекарств, доступных по цене. В 25,6% семей отмечено неполное выполнение врачебных рекомендаций по лечению больного ребенка, в том числе из-за недостаточной материальной обеспеченности (38,5%) [7].

С помощью опросников CHQ и SNAQ выявлен низкий уровень качества жизни больных ювенильным артритом: ограничение физической активности, повседневной деятельности, психоэмоционального реагирования, зависящих от степени функциональной недостаточности и активности болезни.

Несмотря на значительные достижения в лечении детей с ювенильными артритами, в том числе вследствие использования генно-инженерных биологических агентов, организация медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями остается по-прежнему актуальной проблемой. На уровне первичного звена здравоохранения — в городских поликлиниках — Приказом МЗ РФ № 33 (1999) разделена существовавшая ранее врачебная специальность «детская кардиоревматология» на специальности «кардиология» и «ревматология». Кроме того, штатными нормативами персонала детских поликлиник (Приказ МЗ РФ № 371 от 16.10.2001 г.) предусмотрено выделение должности врача-кардиолога (ревматолога) из расчета 0,3 на 10 тыс. детей. Таким образом, в результате введения данного приказа не только увеличилась нагрузка на врача-кардиолога (особенно с учетом значительного роста заболеваемости), но и произошла формаль-

ная ликвидация детской ревматологической службы в городах. В настоящее время ставки ревматологов предусмотрены только в поликлиниках республиканских (областных) детских больниц. Существующее положение позволяет исправить Приказ Минздравсоцразвития РФ № 29 от 15.01. 2007 г. «О совершенствовании организации ревматологической помощи детям в Российской Федерации», которым (в соответствии с пунктом 1 Приложения 5) в штатное расписание консультативно-диагностического отделения детских поликлиник вводится должность врача-педиатра по оказанию ревматологической помощи детям из расчета 0,2 ставки на 10 тыс. детского населения.

В соответствии с Приложением к данному приказу на должность врача-педиатра, оказывающего ревматологическую помощь детям, принимают специалиста с высшим профессиональным образованием по специальности «лечебное дело» или «педиатрия», окончившего интернатуру (клиническую ординатуру) по специальности «педиатрия» и прошедшего профессиональную переподготовку по специальности «ревматология» и «детская ревматология» в медицинском образовательном учреждении высшего, дополнительного профессионального образования или в профильных научно-исследовательских медицинских институтах в соответствии с требованиями образовательного стандарта, типовой программой и учебным планом, утверждаемыми в установленном порядке.

Специализированная медицинская помощь детям с ревматическими болезнями в соответствии с Программой государственных гарантий оказывается в республиканских (областных, краевых) больницах (в Республике Башкортостан — в Республиканской детской клинической больнице). В 1987 г. на базе РДКБ был организован Республиканский артрологический центр (с 1996 г. — Республиканский центр детской кардиоревматологии и артрологии). В структуре центра имеются ревматологический кабинет поликлиники, кардиоревматологическое отделение на 45 коек (из них — 30 ревматологических), отделения лучевой диагностики, физиотерапии, реабилитации, кафедра госпитальной педиатрии медицинского университета.

При обследовании больных используются такие высокоинформативные методы диагностики, как иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии, HLA-типирование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование суставов. В соответствии со стандартами лечения и клиническими рекомендациями в лечении больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) используются нестероидные противовоспалительные и базисные препараты (метотрексат, циклоспорин А, сульфасалазин), глюкокортикостероиды (пульс-терапия, внутрисуставные инъекции), плазмаферез. В 2009 г. РДКБ получила лицензию на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по педиатрии.

С целью оптимизации диспансерного наблюдения больных с ревматическими заболеваниями в тесном сотрудничестве с ведущими детскими ревматологами России, проф. Е. И. Алексеевой (НЦЗД РАМН), проф. Н. Н. Кузьминой

(НИИ ревматологии РАМН), проф. Г.А. Лыскиной (ММА им. И.М. Сеченова) и к.м.н. И.П. Никишиной (НИИ ревматологии РАМН) создана и внедрена программа для ЭВМ «Регистр больных ювенильными артритами». При разработке компьютерной программы использовалась система управления базами данных Microsoft Visual FoxPro 7.0.

Указанная программа позволяет осуществлять:

- 1) ввод в базу данных и хранение информации о больных, включая новые случаи заболевания, повторные наблюдения, снятие с учета;
- 2) создание отчетов по больным с динамикой основных клинических, лабораторных и инструментальных данных;
- 3) формирование и распечатывание сводного списка больных;
- 4) учет детей-инвалидов;
- 5) учет нуждающихся в санаторном лечении;
- 6) формирование и распечатывание выписных эпикризов из медицинских карт стационарного больного и заключения врача-консультанта;
- 7) расчет распространенности и структуры ревматических болезней в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10);
- 8) анализ структуры больных в зависимости от степени активности заболевания и функционального класса;
- 9) регистрация побочных эффектов лекарственных препаратов;
- 10) расчет годовой потребности в лекарственных препаратах.

Таким образом, Регистр является персонифицированной базой данных, содержащей полную и подробную информацию о больных ювенильными артритами, результатах лабораторных и инструментальных исследований в динамике, что позволяет оценивать особенности течения болезни у каждого пациента. Введение различных классификаций и критериев диагностики ювенильного артрита, а также диагностического алгоритма определения типа ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) помогает врачу определить тип артрита с целью проведения дифференцированной терапии.

Регистр может считаться универсальной медицинской информационной системой, так как в соответствии с классификацией С.А. Гаспарян сочетает в себе функции технологической, ресурсной, научно-исследовательской, статистико-аналитической и справочно-информационной систем [8]. Он позволяет решать такие задачи, как обработка и хранение медицинской информации, автоматизация планирования лекарственного обеспечения, информационное обеспечение врачей и научных работников, администрирование лечебных учреждений и органов управления здравоохранением. Сведения о распространенности ЮА, числе детей-инвалидов и нуждающихся в санаторном лечении позволяют определить вид и объемы ресурсов здравоохранения, необходимых для оказания специализированной медицинской помощи. Программное обеспечение «Регистр больных ювенильными артритами» может быть использовано в территориальных детских

ревматологических центрах, детских ревматологических отделениях больниц и кабинетах поликлиник. С 2009 г. внедрен «Федеральный регистр детей с ювенильным ревматоидным артритом». Особенностью его является возможность персонифицированного учета потребности в лекарственных препаратах.

У ряда больных, несмотря на прием противоревматических препаратов, сохраняются активность воспалительного процесса, функциональные нарушения, что приводит к развитию осложнений: задержке роста, костно-хрящевой деструкции, поражению глаз. При неэффективности стандартной противоревматической терапии больным назначается ВМП: вводятся генно-инженерные биологические агенты — препараты, избирательно действующие на иммунокомпетентные клетки и провоспалительные цитокины.

Для оказания ВМП больных ЮРА направляют в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН или детское отделение Института ревматологии РАМН. В 2009 г. ВМП была оказана 27 больным с ревматическими болезнями. В 2010 г. ВМП получили 10 больных; стоят в листе ожидания — 11 больных ЮРА и нуждаются в ВМП еще 3 больных (отказались от направления в федеральные медицинские учреждения из-за неблагоприятных социально-экономических условий). Таким образом, в ВМП нуждается не менее 10% больных ЮРА. В настоящее время в федеральных медицинских учреждениях больные получают лечение генно-инженерными биологическими агентами, в том числе 5 пациентов — инфликсимабом, 2 — тоцилизумабом, 1 больная — этанерцептом. В рамках дополнительной бесплатной медицинской помощи больные обеспечиваются только инфликсимабом.

Своего решения требует ряд проблем, касающихся организации специализированной медицинской помощи детям на региональном уровне.

### **1. Несоответствие нормативных объемов стационарной помощи детям с ревматическими болезнями реальным потребностям.**

В соответствии с Приложением 2 «Рекомендуемые объемы стационарной медицинской помощи по профилям отделений» и Приложением 6 «Методика планирования ресурсов для оказания стационарной медицинской помощи населению» из информационного письма Минздравсоцразвития РФ № 10407-ТГ от 31. 12. 2008 г. «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год» число ревматологических коек для детей в Республике Башкортостан составляет всего 7. Однако с учетом распространенности ревматических болезней среди детей и подростков в Республике Башкортостан (в 1,7 раза выше, чем в Российской Федерации), а также целесообразности госпитализации подростков в детский стационар, выделено 30 ревматологических коек, что позволяет полностью обеспечить потребности детей в возрасте до 17 лет (включительно) в стационарном лечении. В некоторых регионах дети с ревматическими заболеваниями лечатся в соматических отделениях.

Чтобы привести в соответствие реальные потребности в стационарной помощи с планируемыми объемами необходимо: 1) увеличить нормативы помощи детям с ревматическими заболеваниями; 2) разрабатываемые нормативные документы по госпитализации подростков в детские стационары должны быть не разрешительного, а обязательного характера; 3) при расчете нормативных объемов стационарной помощи подросткам использовать нормативы для взрослых с учетом высокой (в 2 раза) распространенностью у них этих заболеваний, чем у детей до 14 лет.

## **2. Высокая нагрузка на врача ревматологического стационара.**

В соответствии с действующими нормативными документами, в том числе Приказом Минздравсоцразвития России № 29 от 15.01.2007 г. «О совершенствовании организации ревматологической помощи детям в Российской Федерации», устанавливается 1 должность врача на 20 коек. С учетом возросшей нагрузки на врача-ревматолога (внутрисуставные инъекции, пульс-терапия цитостатиками, введение биологических агентов, осуществление образовательных программ «Артро-школы», ведение регистра больных), целесообразно сократить число закрепленных за 1 врачом больных до 10 человек.

## **3. Отсутствие стандартов лечения больных с ювенильными артритами с применением генно-инженерных биологических агентов.**

Отсутствие нормативных документов, в первую очередь стандартов лечения, утвержденных Минздравсоцразвития РФ, не позволяет аргументированно обосновывать необходимость их использования. Необходимо разработать стандарты и клинические рекомендации по лечению больных ЮРА с определением показаний и дифференцированной тактики назначения биологических агентов.

## **4. Отсутствие преемственности при оказании ВМП между федеральными и региональными медицинскими учреждениями.**

Недавно зарегистрированные (в 2009 г.) биологические агенты (как для амбулаторного лечения детей с ЮРА (этанерцепт), так и стационарного (абатацепт) не включены в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи (утвержден Приказом Минздравсоцразвития России № 665 от 18.09.2006 г.), в связи с чем больные не могут быть ими обеспечены за счет средств федерального бюджета. Кроме того, размер суммы, направляемой на оплату дополнительной бесплатной медицинской помощи (531 руб. в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 513 от 11.08.2007 г.), не обеспечит этими препаратами в необходимом объеме. В настоящее время по заключению федеральных медицинских учреждений в лечении биологическими агентами из числа больных, проживающих в Республике Башкортостан, нуждаются в назначении инфликсимаба — 7, тоцилизумаба и абатацепта — по 6, этанерцепта — 5, адалимумаба — 1 больной. Стоимость генно-инженерных биологических препаратов для лечения данной группы больных

в течение года составляет 11,1 млн руб. Кроме того, по мнению специалистов РДКБ, в биологической терапии нуждаются еще 12 больных.

К полномочиям органов государственной власти субъектов РФ (пункт 1 ст. 4.1. ФЗ № 178-ФЗ от 17.07.1999 г.) относятся: 1) организация размещения заказов на поставки лекарственных средств; 2) заключение по итогам размещения государственных заказов на поставки лекарственных средств соответствующих государственных контрактов; 3) организация обеспечения населения лекарственными средствами, закупленными по государственным контрактам.

С целью улучшения обеспеченности детей с ЮРА генно-инженерными биологическими агентами целесообразно проведение следующих мероприятий на федеральном уровне:

- включение генно-инженерных биологических агентов в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи (с учетом высокой стоимости препарата и низкого норматива финансирования возможно предусмотреть ограничение «по рекомендации федерального медицинского учреждения»);
- организация централизованной закупки лекарственных средств для больных ЮРА за счет средств федерального бюджета (как это осуществляется для больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолойкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и/или тканей). Такой механизм представляется наиболее рациональным, так как позволяет обеспечивать препаратами всех нуждающихся пациентов, в том числе на ранних стадиях заболевания, до наступления инвалидности;
- разработка и принятие Федеральной целевой программы «Ревматические болезни у детей», предусматривающей обеспечение больных генно-инженерными биологическими агентами для продолжения этого вида терапии после выписки из федерального медицинского учреждения.

На уровне субъекта РФ возможна реализация следующих мероприятий:

- Выделение средств бюджета субъекту РФ на оказание ВМП в республиканских медицинских учреждениях (при наличии соответствующей лицензии) на условиях софинансирования, что позволит проводить антицитокиновую терапию (инфликсимаб, абатацепт) в стационарных условиях.
- Заключение соглашения органов исполнительной власти субъектов РФ с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим выработку государственной политики и нормативное правовое регулирование в сфере здравоохранения и социального развития, об оказании за счет средств бюджета субъекта РФ дополнительных услуг (мер социальной поддержки) детям-инвалидам в соответствии со ст. 6.6. Федерального закона № 178 от 17.07.1999 г.

Выделение дополнительных средств позволит обеспечить нуждающихся детей лекарственными препаратами, не включенными в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи. Кроме того, данная статья позволяет субъекту РФ включать в число получателей набора социальных услуг и детей, не являющихся инвалидами.

При разработке и внедрении мероприятий необходимо учитывать не только их **медицинскую**, но и **социально-экономическую** эффективность. Проведенные ранее исследования показали, что в структуре «стоимости болезни» наибольший удельный вес (75%) составляют так называемые не прямые затраты (стоимость произведенного внутреннего регионального продукта в результате трудовой активности родителей, выплаты в связи с пребыванием матери по уходу за ребенком в стационаре, пособия по инвалидности, льготной оплате коммунальных услуг, связи, проезда в лечебное учреждение) [7]. Внедрение новых высокоэффективных методов лечения ЮРА позволит улучшить состояние здоровья и качество жизни больных, их социальную и трудовую адаптацию.

#### **Медицинская эффективность:**

- снижение активности болезни и достижение ремиссии;
- улучшение функциональных возможностей больных;
- улучшение качества жизни.

#### **Экономическая эффективность:**

1. Сокращение прямых медицинских и немедицинских затрат:

- уменьшение стоимости стационарного лечения за счет сокращения частоты и длительности госпитализации;
  - уменьшение потребления других лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные препараты);
  - сокращение транспортных расходов при лечении в федеральных медицинских учреждениях.
2. Уменьшение не прямых затрат:
    - снижение «стоимости» времени отсутствия родителей на работе по причине болезни ребенка, которая определяется суммой произведенного внутреннего регионального продукта в результате трудовой активности родителей;
    - снижение выплат в связи с пребыванием матери по уходу за ребенком в стационаре;
    - уменьшение выплат по пособиям по инвалидности, льготной оплате коммунальных услуг, связи, проезда в лечебное учреждение за счет снижения инвалидизации больных.

Таким образом, ювенильные артриты являются актуальной проблемой педиатрии. В арсенале детских ревматологов появились новые высокоэффективные лекарственные препараты, которые при условии их своевременного применения позволят предотвратить развитие инвалидности, снизить затраты на стационарное лечение больных, значительно улучшить прогноз их жизни, снизить социально-экономические потери. Для определения потребности в указанных препаратах необходимо ведение федерального и региональных регистров больных. Для скорейшего внедрения новых технологий лечения больных ювенильными артритами необходимо проведение ряда мероприятий на федеральном и региональном уровнях с выделением необходимых средств федерального бюджета и бюджетов субъектов РФ.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. и др. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.) // Научно-практическая ревматология. — 2000; 2: 4–12.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути решения // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (1): 7–11.
3. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России // РМЖ. — 2004; 12: 1121–1122.
4. Брундтланд Г.Х. Открытие заседания Научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13 January 2000, Geneva) // Научно-практическая ревматология. — 2001; 1: 5–7.
5. Насонова В.А. О Всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000–2010 // Научно-практическая ревматология. — 2000; 4: 14–16.
6. Баранов А.А., Насонов Е.Л., Алексеева Е.И. Состояние специализированной ревматологической помощи детям и взрослым в Российской Федерации. Проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008–2012 гг.» // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 6–8.
7. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2006. — 38 с.
8. Гаспарян С.А. Классификация медицинских информационных систем // Врач и информационные технологии. — 2005; 3: 20–28.



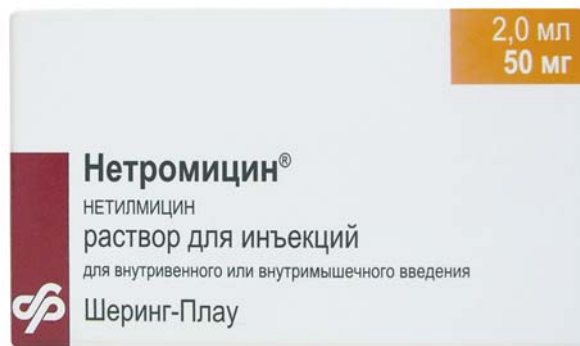
“...мои пациенты – самые маленькие...  
для них жизнь только началась,  
иногда даже раньше ожидаемого срока.  
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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, боулдизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейтро- и/или нефротоксическим действием. Терално Нетромицином следует проводить путем в/в или в/м инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терално 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-Плай Централ Ист Аф

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2  
Тел.: (495) 916-71-00  
Факс (495) 916-70-94

 Шеринг-Плай

SP-PR-NET-14-10/07

Т.Е. Тюлькова<sup>1</sup>, А.С. Корначев<sup>2</sup>, Ю.П. Чугаев<sup>3</sup>, Э.А. Кашуба<sup>1</sup>, Н.В. Козлов<sup>4</sup>, Е.Ф. Хмелева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Тюменская государственная медицинская академия

<sup>2</sup> Тюменский НИИ краевой инфекционной патологии

<sup>3</sup> Уральский НИИ фтизиопульмонологии, Екатеринбург

<sup>4</sup> Противотуберкулезный санаторий «Верхний Бор», Тюмень

<sup>5</sup> Перинатальный центр, Тюмень

## Особенности иммунного ответа на туберкулин у детей с высокой чувствительностью к нему

### Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры туберкулеза Тюменской государственной медицинской академии

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

Статья поступила: 15.02.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

22

Согласно нормативным документам, регламентирующим противотуберкулезные мероприятия, дети с туберкулиновой гиперергией (размер папулы  $\geq 17$  мм) входят в группу риска по развитию локального туберкулеза. Для минимизации этой угрозы пациенты с туберкулиновой гиперергией подвергаются превентивной терапии двумя противотуберкулезными препаратами. У детей и подростков с высокой чувствительностью к туберкулину (размер папулы 15–16 мм) подобное лечение проводится одним препаратом. В настоящем исследовании установлено, что отбор пациентов в соответствующие группы риска, опирающийся на субъективные измерения размера папулы, приводит к низкой результативности превентивной терапии у детей с высокой чувствительностью на туберкулин. Проведенный анализ показал, что пациенты с высокой чувствительностью и гиперергической реакцией на туберкулин сопоставимы по частоте встречаемости ряда социально-эпидемиологических, клинических и иммунопатологических состояний, а также значениям иммунологических показателей. Это указывает на необходимость наблюдения детей с папулой размером 15–16 мм на 2 туберкулиновые единицы в VI Б группе диспансерного учета и проведения превентивной терапии с применением двух противотуберкулезных препаратов.

**Ключевые слова:** дети, туберкулин, чувствительность, гиперергия, иммунная система.

T.Ya. Tyul'kova<sup>1</sup>, A.S. Kornachev<sup>2</sup>, Yu.P. Chugayev<sup>3</sup>, E.A. Kashuba<sup>1</sup>, N.B. Kozlov<sup>4</sup>, Ye.F. Khemeleva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical Academy

<sup>2</sup> Tyumen Scientific Institute of Regional Infectious Pathology

<sup>3</sup> Ural Scientific Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg

<sup>4</sup> Anti-Tuberculosis Sanatorium «Verkhniy Bor», Tyumen

<sup>5</sup> Perinatal Center, Tyumen

## Peculiarities of immune response to tuberculin in children with high sensitivity to it

According to normative documents regulating anti-tuberculosis measures, children with hyperergy to tuberculin (papule  $\geq 17$  mm) are in risk group of development of local tuberculosis. Patients with hyperergy to tuberculin are treated with two anti-tuberculosis drugs for minimization of this risk. Children and adolescents with high sensitivity to tuberculin (papule = 15–16 mm) can be treated with one drug. Present study proved that selection of patients into corresponding risk groups based on subjective measures of papule diameter lead to low effectiveness of preventive treatment in children with high sensitivity to tuberculin. An analysis showed that patients with high sensitivity and hyperergy to tuberculin have comparable frequency of different social, epidemiological, clinical and immunopathological states and rates of immunological tests. This fact shows necessity of observation of children with papule 15–16 mm as a reaction for 2 tuberculin units in frames of VI B group and performance of preventive treatment with two antituberculosis drugs.

**Key words:** children, tuberculin, sensitivity, hyperergy, immune system.



Рассматривая туберкулиновую аллергию как ответ иммунной системы (IV тип иммунологических реакций по П. Джеллу и Р. Кумбсу) на специфический антиген (*Mycobacterium tuberculosis*), часто обращают внимание на размеры кожной гиперчувствительности замедленного типа. При этом считается, что наиболее высокий риск развития локального туберкулеза имеют лица с гиперергической реакцией на 2 туберкулиновые единицы [1–4]. Понятие о гиперергической реакции, определенное приказом № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», ограничено «**инфильтратом диаметром 17 мм...**» [5, 6]. В то же время в литературе нет единого мнения по поводу интерпретации высокой чувствительности в ответ на введение 2 туберкулиновых единиц, т.е. появления папулы размером 15–16 мм. Некоторые авторы, принимая во внимание погрешности измерений, склонны относить ее к гиперергической реакции [7, 8].

Важность дифференциации гиперергии и высокой чувствительности на туберкулин определяется разным объемом превентивного лечения. Так, при лечении детей с гиперергией следует назначать два противотуберкулезных препарата, а в случае меньших размеров туберкулиновых проб — один препарат [6]. Вместе с тем, есть основания считать, что назначение противотуберкулезных препаратов должно основываться на объективных критериях, учитывающих иммунологические предикторы развития туберкулезной инфекции [9]. Подобный подход исключает субъективность при формировании групп высокого риска по развитию туберкулезной инфекции и, таким образом, может считаться более обоснованным. Целью настоящего исследования явилось изучение социально-эпидемиологических, клинических, иммунопатологических состояний и иммунологических показателей у пациентов с высокой чувствительностью и гиперергической реакцией на туберкулин.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2004–2008 гг. на базе противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» (Тюмень). В исследование включены дети в возрасте 10–15 лет, у которых при проведении туберкулинодиагностики в рамках плановых медицинских осмотров в учебных учреждениях г. Тюмени на месте введения 2 туберкулиновых единиц зафиксировано появление папулы размером 15 мм и более. В ходе исследования сформированы 2 группы пациентов: отреагировавших на введение туберкулина появлением папулы размером 15–16 мм ( $n = 14$ ; I группа) и развивших гиперергическую реакцию с размером папулы  $\geq 17$  мм ( $n = 43$ ; II группа).

Всем пациентам проведено рентгенологическое и томографическое обследование для исключения туберкулеза органов дыхания. В условиях противотуберкулезного санатория всем детям проводилась 3-месячная специфическая химиопрофилактика: в I группе изониазидом (5–7 мг/кг массы тела), во II — изониазидом (5–7 мг/кг) и пиразинамидом (20 мг/кг).

До назначения превентивной терапии проводили анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, а также

оценку иммунного статуса с иммунофенотипированием лимфоцитов на проточном цитофлюориметре (FACSscan) с помощью моноклональных антител (Сорбент ЛТД, Москва) к дифференцировочным антигенам CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>; к маркерам активации (CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>); молекулам адгезии (CD54<sup>+</sup>); молекулам, активирующим апоптоз (CD95<sup>+</sup>); к рецепторам IgE (CD23<sup>+</sup>) и рецепторам к липополисахаридам на мембранах моноцитов (CD14<sup>+</sup>). Для изучения гуморального звена иммунитета определяли концентрацию сывороточных IgA, IgM, IgG (по Манчини) и общего иммуноглобулина класса IgE (иммуноферментным анализом). Методом преципитации оценивали уровень крупномолекулярных, средних и низкомолекулярных иммунных комплексов (соответственно, ЦИК 3,5, 5 и 7,5%). Функциональное состояние фагоцитарных клеток оценивали путем определения:

- поглотительной способности в реакции фагоцитоза частиц латекса (фагоцитарный показатель — ФП; в%);
- биоцидной активности нейтрофилов (в спонтанном и стимулированном пирогедалом тесте восстановления нитросинего тетразолия — НСТ);
- степени завершенности фагоцитоза (СЗФ) с подсчетом числа поглощенных микроорганизмов (фагоцитарный индекс) через 30 мин и 2 часа и вычислением по формуле:  $СЗФ = ФП_{120} / ФП_{30} \times 100$  (ед.). Конечный результат  $> 1$  ед. свидетельствовал о незавершенности фагоцитоза.

Многофакторная оценка сходства и различий сформированных групп пациентов включала:

- оценку факторов, влияющих на реактивность иммунной системы и увеличение риска развития туберкулеза (социальные, наличие вредных привычек и контакта с больным туберкулезом);
- сравнение наличия жалоб и симптомов туберкулезной интоксикации;
- определение частоты встречаемости иммунопатологических состояний, характеризующих преморбидный фон пациента.

Указанные клиничко-анамнестические характеристики определялись по итогу анкетирования детей или их родителей. Кроме того, на основании результатов иммунологического обследования оценивалось состояние отдельных звеньев иммунной системы детей. Учитывалась также и эффективность превентивной терапии детей в исследуемых группах на основании динамики результатов туберкулиновых проб до лечения и через 12 мес после его завершения (при снятии ребенка с диспансерного учета).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 8.0 (SPSS Inc.). В работе учитывались два типа показателей: дискретные (типа да/нет) и количественные. Дискретные показатели анализировались с помощью таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера (2-стороннего) при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2 < 5$ . В ряде случаев (при наличии статистически значимого результата частотного анализа) для дискретных признаков рассчитывался

относительный риск встречаемости или отсутствия исследуемого явления у пациентов в сравниваемых группах. Гипотеза о равенстве относительного риска отвергалась, если граница 95% доверительного интервала (ДИ) оценки риска не включала в себя 1. Описание количественных показателей выполнено с использованием среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Проверку гипотез о равенстве средних в сравниваемых группах проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с введением поправки Ливиня при неравных дисперсиях анализируемых показателей. При этом рассчитывались разность групповых средних и соответствующий 95% ДИ. Для оценки динамики туберкулиновых проб в ходе наблюдения использовали *t*-критерий Стьюдента для парных выборок. В этом случае определяли ДИ для разности средних значе-

ний размера папулы в исследуемых группах пациентов до терапии и через 12 мес при снятии с диспансерного учета. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с разной выраженностью ответа на введение 2 туберкулиновых единиц были сопоставимы по возрасту: средний возраст детей I группы составил  $12,9 \pm 1,8$  лет, II —  $12,8 \pm 2,1$  лет. Впервые высокая туберкулиновая чувствительность после отрицательной пробы Манту выявлена у одного пациента I группы, через 2 года после выража туберкулиновых проб — у 9 из 14 (64%), на фоне положительных реакций с 2 туберкулиновыми единицами, определяемых продолжительное время (5–7 лет) — у 4 из 14 (29%) детей. Гиперергическая реакция Манту впервые выявлена у 6 неинфицированных детей из 43 (14%), через 2 года после выража у 22 из 43 (51%) и на фоне монотонной высокой туберкулиновой чувствительности на протяжении 5–7 лет — у 15 (35%) пациентов II группы.

Изучение встречаемости факторов, влияющих на иммунологическую реактивность, позволило установить, что условия жизни, приверженность вредным привычкам (курение, употребление алкоголя) и число пациентов, имевших контакт с больным туберкулезом, в сравниваемых группах не различались (табл. 1). Следовательно, обе группы пациентов имели одинаковый относительный риск воздействия на них факторов, которые способны оказывать негативное влияние на реактивность иммунной системы.

При оценке жалоб, симптомов интоксикации и изменений в объективном статусе пациентов установлено, что встречаемость вышеперечисленных симптомов в исследуемых группах детей не имела статистических различий (табл. 2).

Исходя из постулата, что развитию туберкулеза предшествуют изменения в иммунном статусе ребенка [4, 10], предполагалось, что у пациентов с гиперергической реакцией на туберкулин степень негативного влияния измененного иммунного статуса выше, чем у детей с папулой размером 15–16 мм [8]. Следовательно, у детей с гиперергией можно было бы ожидать более высокую встречаемость иммунопатологических состояний в течение последних 12 мес до включения в исследование. Проверка этой гипотезы показала, что сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по встречаемости в анамнезе указанных патологических состояний. Исключением была более высокая частота грибковых поражений кожи и слизистых, отмечаемых в анамнезе у пациентов с высокой чувствительностью к туберкулину (I группа; табл. 3). При этом риск развития грибковых поражений кожи у детей I группы был в 9,21 (95% ДИ 1,04–81,62) раза выше, чем в группе сравнения.

Анализ 32 иммунологических показателей не выявил каких-либо различий в их значениях у детей в сравниваемых группах (табл. 4). Исключением явились значения показателя поглотительной функции фагоцитов, величина которого была выше у пациентов II группы. Разница сред-

**Таблица 1.** Факторы риска, изменяющие реактивные свойства иммунной системы у детей с высокой чувствительностью к туберкулину или гиперергией на его введение

Факторы риска	I группа (n = 14), абс. (%)	II группа (n = 43), абс. (%)	p
Неудовлетворительные социально-бытовые условия	5 (36)	17 (40)	0,791
Употребление алкоголя	2 (14)	4 (9)	0,629
Курение	4 (29)	8 (19)	0,463
Контакт с больным туберкулезом	5 (36)	13 (30)	0,747

**Таблица 2.** Жалобы, симптомы интоксикации и изменения в объективном статусе у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Характеристики	I группа (n = 14), абс. (%)	II группа (n = 43), абс. (%)	p
<b>Жалобы:</b>	5 (36)	6 (14)	0,295
кашель	1 (7)	2 (5)	1,000
головная боль	5 (36)	6 (14)	0,295
повышение температуры тела > 37°C	2 (14)	3 (7)	0,597
<b>Симптомы интоксикации:</b>	4 (29)	7 (16)	0,464
слабость	3 (21)	5 (12)	0,421
утомляемость	1 (7)	3 (7)	0,669
потливость	2 (14)	6 (14)	1,000
снижение массы тела > 1 кг за 6 мес	1 (7)	6 (14)	1,000
<b>Объективно:</b>	4 (29)	12 (28)	1,000
гипертрофия миндалин	1 (7)	6 (14)	1,000
налеты на языке	7 (50)	13 (30)	0,392
периоральный/периорбитальный цианоз			

**Таблица 3.** Клинические проявления иммунопатологических состояний у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Имунопатологические состояния	I группа, (n = 14), абс. (%)	II группа, (n = 43), абс. (%)	p
ОРИ без осложнений	5 (36)	14 (33)	1,000
ОРИ с осложненным течением	3 (21)	5 (12)	0,421
Рецидивирующий бронхит	0 (0)	3 (7)	1,000
Бронхиальная астма	1 (7)	3 (7)	1,000
Аллергодерматозы	2 (14)	9 (21)	1,000
Инфекции кожи и подкожной клетчатки	5 (36)	9 (21)	0,502
Грибковые поражения кожи и слизистых	3 (21)	1 (2)	0,042
Рецидивирующий стоматит	3 (21)	3 (7)	0,330
Дисбиоз	4 (29)	8 (18)	0,497
Ревматоидный артрит	0 (0)	6 (14)	0,323
Урогенитальная инфекция	2 (14)	0 (0)	0,070
Сепсис	0 (0)	1 (2)	1,000

них величин при этом составила 5,8% (95% ДИ 0,3–11,3). Не исключено, что высокая частота случаев грибковых заболеваний кожи и слизистых у пациентов I группы была связана именно с низкой активностью фагоцитарных клеток. Однако сравнение поглотительной функции фагоцитов у детей с поражением кожи и слизистых грибковой этиологии в анамнезе и без них различий в величине показателя не выявило ( $80,0 \pm 7,5$  и  $84,8 \pm 7,9\%$ , соответственно;  $p = 0,309$ ).

Одним из критериев эффективности превентивной терапии является изменение диаметра папулы при контрольном проведении туберкулиновой пробы [5–7]. Превентивная противотуберкулезная терапия в санаторных условиях привела к уменьшению размеров папулы у детей в обеих группах (табл. 5). Несмотря на это, у 5 из 14 пациентов (36%) в I группе и у 5 из 43 (12%) человек II группы зарегистрированы первоначальные размеры папулы или даже отмечено ее увеличение на 1 мм и более. Относительный риск отсутствия изменений размеров туберкулиновых проб у детей в I группе был в 3,07 (95% ДИ 1,04–9,07) раза выше, чем во II. Этот факт позволил высказать предположение о недостаточности медикаментозной терапии детей с высокой туберкулиновой чувствительностью. Следовательно, при выборе групп риска для проведения превентивной терапии опасно опираться лишь на данные субъективного прочтения результатов туберкулинодиагностики и не учитывать результаты иммунологических тестов [9]. Это может существенным образом снизить

**Таблица 4.** Иммунологические показатели у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Иммунологические показатели	I группа, n = 14	II группа, n = 43	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,6 \pm 1,6$	$6,4 \pm 1,7$	0,142
Эозинофилы, %	$4,8 \pm 3,3$	$3,7 \pm 4,2$	0,371
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,2 \pm 1,1$	$1,7 \pm 1,7$	0,365
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$43,9 \pm 10,9$	$45,3 \pm 12,6$	0,723
Лимфоциты, %	$44,9 \pm 9,7$	$44,8 \pm 13,5$	0,984
Моноциты, %	$5,0 \pm 2,4$	$4,7 \pm 2,8$	0,721
CD14+, %	$73,6 \pm 19,2$	$77,5 \pm 9,7$	0,324
CD3+, %	$67,9 \pm 6,1$	$66,2 \pm 8,1$	0,460
CD4+, %	$36,8 \pm 6,4$	$36,9 \pm 8,0$	0,951
CD8+, %	$27,5 \pm 8,1$	$23,6 \pm 6,5$	0,062
Отношение CD4+/CD8+	$1,49 \pm 0,63$	$1,69 \pm 0,62$	0,281
CD20+, %	$9,5 \pm 6,0$	$9,1 \pm 3,3$	0,710
CD23+, %	$6,5 \pm 5,0$	$5,9 \pm 3,4$	0,632
CD5+, %	$67,6 \pm 6,0$	$67,5 \pm 6,4$	0,955
CD7+, %	$75,0 \pm 5,8$	$73,8 \pm 9,0$	0,653
CD25+, %	$5,1 \pm 4,5$	$4,7 \pm 3,7$	0,741
CD95+, %	$41,1 \pm 6,4$	$38,9 \pm 13,8$	0,560
HLA-DR+, %	$17,6 \pm 8,4$	$16,2 \pm 4,6$	0,428
CD54+, %	$25,8 \pm 9,2$	$22,9 \pm 14,8$	0,490
CD38+, %	$51,5 \pm 12,3$	$46,2 \pm 18,0$	0,314
IgA, мг/мл	$200 \pm 115$	$176 \pm 83$	0,421
IgG, мг/мл	$1458 \pm 424$	$1398 \pm 403$	0,642
IgM, мг/мл	$159 \pm 68$	$167 \pm 57$	0,661
IgE, МЕ/мл	$134 \pm 174$	$173 \pm 203$	0,513
3,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$5,1 \pm 6,2$	$8,28 \pm 6,01$	0,114
5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$29,3 \pm 20,5$	$30,0 \pm 18,6$	0,915
7,5% ЦИК, усл. ед. опт. пл.	$132,6 \pm 79,6$	$122,8 \pm 56,2$	0,632
ФП, %	$78,9 \pm 9,5$	$84,7 \pm 7,9$	0,042
СЗФ, ед.	$0,96 \pm 0,29$	$0,94 \pm 0,33$	0,824
НСТ спонтанный, ед.	$8,9 \pm 9,5$	$14,4 \pm 12,3$	0,131
НСТ стимулированный, ед.	$31,2 \pm 20,4$	$40,7 \pm 16,6$	0,081
Кортизол, нмоль/л	$637 \pm 299$	$515 \pm 218$	0,114

*Примечание.*

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; ФП — фагоцитарный показатель; СЗФ — степень завершенности фагоцитоза; НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия.

**Таблица 5.** Динамика размера папулы в ходе превентивной противотуберкулезной терапии пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью

Группы	Размер папулы, мм		Разница средних значений (95% ДИ)	p
	исходно	через 12 мес		
1-я группа, n = 14	15,2 ± 0,4	12,3 ± 3,1	2,9 (1,1 – 4,8)	0,004
2-я группа, n = 43	18,7 ± 1,9	14,4 ± 3,5	4,2 (3,2 – 5,3)	0,001

результативность мероприятий по минимизации угрозы развития туберкулеза у пациентов с папулой размером 15–16 мм.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что пациенты с высокой туберкулиновой чувствительностью не отличались от детей с гиперергической реакцией на туберкулин по социально-эпидемиологическим характеристикам, клиническим

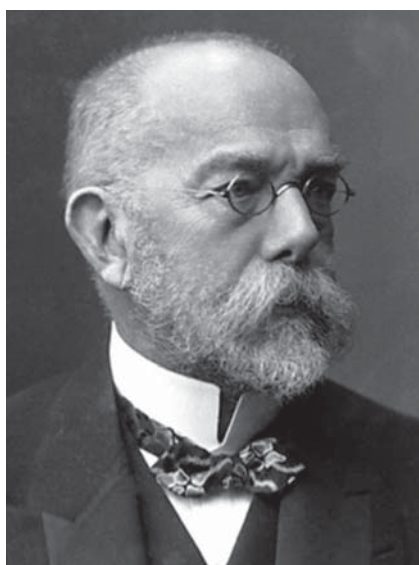
признакам, частоте иммунопатологических состояний и величине иммунологических показателей. Это позволяет предположить, что дети с папулой размером 15–16 мм, возникающей в ответ на введение 2 туберкулиновых единиц, должны быть отнесены к группе пациентов с гиперергией на туберкулин. В свою очередь, предложенный подход служит основанием для повышенного внимания к этой категории пациентов со стороны медицинских работников.

*Исследования выполнены на средства Гранта Губернатора Тюменской области.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы // Проблемы туберкулеза. — 2001; 3: 5–10.
2. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 6: 29–32.
3. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Петрашенко А.И. Сравнительное исследование иммунологических реакций у лиц с гиперергической и нормергической кожной реакцией на туберкулин // Проблемы туберкулеза. — 1983; 8: 18–23.
4. Dilberovska M., Dacevski D. Tuberculosis in children — risk factors // Eur. Respir. J. — 2005; 26 (40): 2705.
5. Асеев Д.Д., Коровин Ю.П., Тонитрова Н.С. Материалы о диагностической значимости гиперергических туберкулиновых проб // Терапевтический архив. — 1966; 38 (8): 23–26.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.03 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — Москва, 2003.
7. Максимова Н.М. О гиперергической чувствительности к туберкулину детей и подростков // Проблемы туберкулеза. — 1983; 9: 13–15.
8. Рослин С.М., Герасимова Т.Г. Иммунологическая характеристика гиперергической реакции на туберкулин // Проблемы туберкулеза. — 1984; 1: 12–14.
9. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008; 7: 29–35.
10. Кислицына Н.А., Вертячих М.Г., Нарышева З.Д. и др. Особенности туберкулезной аллергии при легочном туберкулезе у детей // Педиатрия. — 1989; 12: 88.

## Из истории медицины



Роберт Кох

27 мая исполнилось сто лет со дня смерти Роберта Коха, выдающегося немецкого микробиолога и лауреата Нобелевской премии, присужденной ему за исследование туберкулеза. И хотя открытия, сделавшие Коха всемирно известным, несколько не утратили своего практического значения и по сей день, мало кто вспоминает, что Роберту Коху пришлось пройти долгий и тернистый путь к признанию. Из тринадцати детей семейства Кох маленький Роби отличался неподдельным интересом к окружающей его природе. Под руководством дяди, который поощрял подобное увлечение, уже к пятилетнему возрасту мальчик собрал коллекцию мхов, лишайников, бабочек и минералов. Роберт уже умел читать и писать, поскольку свои коллекции каким-то образом надо было подписывать и систематизировать. Возможно, именно тогда начали формироваться главные черты будущего гения: колоссальная трудоспособность, упорство, увлеченность делом, глубокий ум и самоотверженность.

Оставаясь во всем одним из первых в гимназии, по сути, о том, чтобы стать медиком, Роберт не задумывался еще очень долго, до тех пор, пока Геттингенский университет не свел его с тремя профессорами — анатомом Иаковом Генле, физиологом Георгом Мейсснером и клиницистом Карлом Гассе. Пусть далеко не все дожили до триумфа Коха, но нет сомнений — каждый из них заложил свой «кирпичик» в основание здания его будущих научных побед. В 1866 году Кох получает диплом врача и, казалось бы, все дороги открыты перед блестящим талантом молодого специалиста. Но, к сожалению, он терпит неудачи. Переезжая из города в город, работая в разных клиниках, наконец, в отчаянии, Кох пытается стать корабельным врачом, но и эта затея не увенчивается успехом. Удостоверившись в том, что его путь к вершинам врачебного искусства не будет усыян розами, Кох не смирился.

*Продолжение см. на стр. 84*



А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, А.В. Аникин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Влияние иммуносупрессивной и генно-инженерной терапии ингибитором ФНО $\alpha$ — инфликсимабом на минеральную плотность костной ткани у больных ювенильным артритом

## 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: 27.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани у больных ювенильным артритом в условиях лечения иммунодепрессантами и блокатором фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  — инфликсимабом. Показано, что назначение иммунодепрессантов позднее, чем через 1 год после дебюта болезни является прогностически неблагоприятным фактором развития остеопороза при всех вариантах ювенильного артрита. Терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом обеспечила нормализацию показателя Z-score у больных «ранним» артритом и остеопенией ( $p < 0,01$ ), а также его повышение у пациентов с «поздним» артритом и остеопорозом ( $p < 0,001$ ). Лечение метотрексатом с циклоспорином способствовало стабилизации костной массы, а терапия метотрексатом с циклоспорином и преднизолоном вызывала ее снижение ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее применение ингибитора ФНО  $\alpha$  инфликсимаба позволит предотвратить развитие серьезного осложнения ювенильного артрита — системного остеопороза.

**Ключевые слова:** ювенильный артрит, минеральная плотность кости, остеопороз, иммунодепрессанты, инфликсимаб.

Одной из наиболее частых ревматических болезней у детей является ювенильный артрит. Течение этого заболевания характеризуется деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей [1, 2]. В спектре проявлений ювенильного

артрита, а также осложнений глюкокортикоидной терапии важное место принадлежит остеопорозу. Развитие системного остеопороза сопровождается повышением риска возникновения переломов позвонков и костей периферического скелета, лечение которых является

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

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

## Influence of immunosuppressive and genetically engineered therapy with TNF $\alpha$ inhibitor infliximab on mineral density of bone tissue in patients with juvenile arthritis

The article presents results of a study of mineral density of bone tissue in patients with juvenile arthritis treated with immunosuppressive agents and blocker of tumor necrotizing factor (TNF)  $\alpha$  infliximab. Administration of immunosuppressants is unfavorable factor of osteoporosis development in all types of juvenile arthritis. Therapy with infliximab combined with methotrexate provided normalization of Z-score in patients with «early» arthritis and osteopenia ( $p < 0.01$ ), and its increase in patients with «late» arthritis and osteoporosis ( $p < 0.001$ ). Treatment with methotrexate, cyclosporine and prednisolone induced its decrease ( $p < 0.01$ ). Obtained data proved the fact that early administration of genetically engineered biological agent allows prevention of serious complication of juvenile arthritis — systemic osteoporosis.

**Key words:** juvenile arthritis, mineral density of bone, osteoporosis, immunosuppressants, infliximab.

серьезной медико-социальной проблемой, требующей значительных материальных затрат [3].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у детей с ювенильным артритом снижение минеральной плотности кости (МПК) развивается во всех участках скелета, и именно у этих пациентов чаще, чем у здоровых сверстников, отмечаются переломы костей [4]. Кроме того, дебют ювенильного ревматоидного артрита в детском возрасте повышает риск компрессионных переломов позвонков у этих больных в последующем [5].

При ювенильном артрите развивается околоуставной и системный остеопороз [1]. Околоуставной остеопороз является наиболее ранним рентгенологическим проявлением (диагностическим критерием) болезни и связан с синтезом провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке сустава. Системный остеопороз развивается во всех участках скелета и приводит к увеличению частоты переломов костей.

До недавнего времени ведущая роль в развитии остеопороза при ревматических заболеваниях у взрослых и детей отводилась терапии глюкокортикоидами [6, 7]. Однако в последние годы стало очевидным, что при ревматических заболеваниях прогрессирование деструктивных изменений в суставах и развитие костной резорбции (системной или локальной) находится в тесной патогенетической взаимосвязи [8, 9]. В основе этих процессов лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, простагландинов, протеолитических ферментов, являющихся активаторами костной резорбции, а также недостаточность продукции противовоспалительных цитокинов — ингибиторов резорбции костной ткани [10, 11]. Дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов приводит к угнетению функции остеобластов, активации остеокластов, нарушению баланса кальция в организме, повышению синтеза паратиреоидного гормона и снижению синтеза остеокальцина. Следствием этого являются снижение костеобразования, повышение костной резорбции и как результат — развитие остеопороза [11].

По данным ряда авторов, существуют корреляционные связи между скоростью потери костной массы и показателями активности ревматоидного артрита взрослых, а снижение МПК у взрослых больных ревматоидным артритом может считаться одним из индикаторов системного процесса, отражающего активность воспаления [12]. В этой связи заслуживает внимания исследование, посвященное взаимосвязи между МПК и лабораторными показателями активности ревматоидного артрита взрослых. У 60 пациенток, не лечившихся глюкокортикоидами, снижение МПК было связано с индексом тяжести заболевания, включавшим такие показатели, как длительное сохранение увеличенной СОЭ, высокий сывороточный уровень ревматоидного фактора (1/640 и более), прогрессирование функциональной недостаточности и деструктивных изменений в суставах [12].

Одной из центральных фигур в развитии событий при ревматоидном и ювенильном ревматоидном артрите является фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  — цитокин, который, с одной стороны, играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [13, 14]. ФНО  $\alpha$  способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [15]. Показано, что при артритах «провоспалительное» действие ФНО  $\alpha$

связано с активацией NF- $\kappa$ B — фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. ФНО  $\alpha$  индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и E-селектина, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы. Кроме того, ФНО  $\alpha$  индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [16, 17]. ФНО  $\alpha$  играет важную роль не только в инициации воспалительного процесса, но и регуляции функциональной активности остеобластов и остеокластов. Один из прорезорбтивных механизмов действия этого цитокина может быть связан с его способностью усиливать экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 (VCAM-1) на остеобластах. Это приводит к усилению аккумуляции предшественников остеокластов в зоне формирования костной ткани. Установлено, что остеобласты экспрессируют VCAM-1, а активированные Т клетки прикрепляются к остеобластам посредством интегриновых рецепторов (VLA-4). Оказалось также, что VCAM-1 принимает участие в процессе взаимодействия стромальных клеток и предшественников остеокластов на ранних этапах остеокластогенеза [18].

Влияние анти-ФНО терапии на состояние костной ткани у взрослых пациентов с ревматоидным артритом было изучено в нескольких исследованиях. Так, в 2008 г. были представлены результаты исследования, направленного на изучение влияния инфликсимаба на МПК (оценивалось по изменению уровня маркеров костного метаболизма) у 48 пациенток с «поздним» ревматоидным артритом. Средний возраст больных на момент включения в исследование составил 54 года, средняя продолжительность заболевания — 11,5 лет. Лечение инфликсимабом в течение 1 года сопровождалось статистически значимым снижением сывороточного уровня маркера костной резорбции — С-концевого тепепептида, а также предупреждением потери костной массы в сравнении с ее исходными значениями по данным рентгеновской денситометрии [19]. Позднее были опубликованы результаты положительного влияния инфликсимаба на уровень МПК поясничного отдела позвоночника у 20 пациенток с ранним ревматоидным артритом [20] и анкилозирующим спондилитом [21]. Исследований, посвященных влиянию базисной противоревматической, а также биологической терапии на МПК у больных ювенильным артритом, в доступной литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния срока назначения иммунодепрессантов, а также различных режимов базисной противоревматической и генно-инженерной биологической терапии на МПК у больных ювенильным артритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН в период с июня 2008 г. по ноябрь 2009 г. На первом этапе проводилось определение МПК у 209 детей с различными вариантами ювенильного артрита, с последующим изучением зависимости МПК от срока назначения иммуносупрессивной терапии. Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов (АКР) [2]. На втором этапе исследо-



вания проводился сравнительный анализ влияния базисной противоревматической терапии и терапии генно-инженерным препаратом ингибитором ФНО  $\alpha$  — инфликсимабом на МПК у 42 больных «поздним» ювенильным артритом (средняя длительность болезни > 2 лет). На третьем этапе оценивалось влияние инфликсимаба на МПК у 14 больных «поздним» и 12 больных «ранним» (продолжительностью < 2 лет) ювенильным артритом.

Состояние МПК поясничного отдела позвоночника (на уровне  $L_2-L_4$ ) оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Для характеристики МПК вычислялся показатель Z-score. Нормальной считалась МПК по Z-критерию в пределах одного стандартного отклонения (SD) от средневозрастного значения показателя у детей того же пола. При величине Z-score в диапазоне от -1,0 до -2,5 состояние костной ткани определялось как остеопения, менее -2,5 SD — как остеопороз.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25; 75-го перцентиля). Для сравнения значений количественных признаков в независимых группах использовался метод Манна–Уитни, для парных сравнений — критерий Вилкоксона. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Зависимость МПК от сроков назначения иммунодепрессантов

На первом этапе было обследовано 48 (23%) детей — с пауциартикулярным артритом, 55 (26%) — с юношеским полиартритом, 68 (33%) — с юношеским артритом с системным началом и 38 (18%) больных — с анкилозирующим спондилоартритом. Среди пациентов преобладали девочки (табл. 1). Средний возраст больных на момент обследования составил 12 лет (диапазон от 5 до 18 лет). У большинства обследованных детей был «поздний» юношеский артрит; более чем у половины (53%) отмечалась высокая активность ревматоидного процесса (II–III степень активности). Все больные лечились иммунодепрессантами, медиана длительности терапии которыми составила 1,5 года от начала болезни. Характеристика противоревматической терапии представлена в таблице 2.

Пациентам, включенным в исследование на первом его этапе, иммуносупрессивная терапия назначалась в разные сроки болезни. Анализ сроков назначения иммунодепрессантов показал, что у детей с нормальными значениями МПК иммуносупрессивная терапия была начата через 0,9 (0,7; 1,1) года от начала заболевания. У больных со сниженной МПК иммунодепрессанты назначались позже: у детей с остеопенией — через 1,6 (1,3; 1,8) года (по сравнению с показателем в группе детей с нормальными значениями Z-score  $p < 0,05$ ); с остеопорозом — через 2,2 (2,0; 2,3) года от начала заболевания ( $p < 0,01$ ). Таким образом, чем позднее были назначены иммунодепрессанты, тем более выражен был остеопороз у больных с ювенильным артритом. Об этом свидетельствуют обратная корреляция между величиной МПК и сроком назначения иммунодепрессантов ( $r = -0,705$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

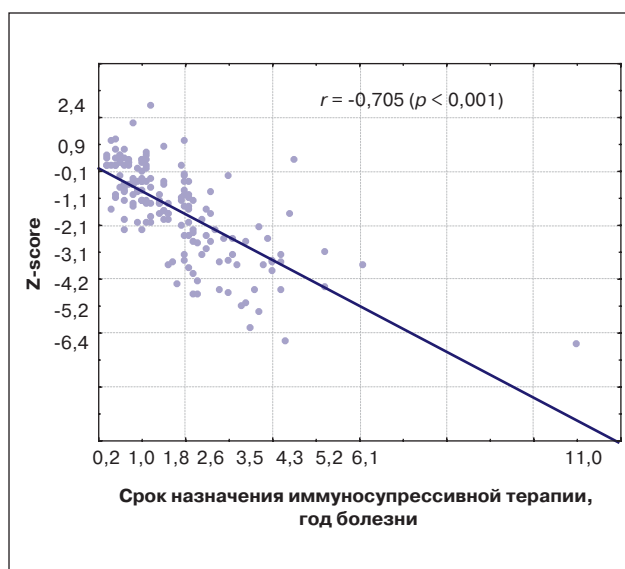
**Таблица 1.** Характеристика больных ювенильным артритом, включенных в исследование на первом этапе ( $n = 209$ )

Показатели	Значение
Мальчики/девочки, абс. (%)	85 (41)/124 (59)
Возраст на момент обследования, годы	11,8 (10,3; 13,5)
Длительность заболевания, годы	2,9 (2,6; 3,6)
Степень активности болезни, абс. (%)	
0	39 (19)
I	60 (29)
II	81 (39)
III	29 (13)
Срок назначения иммуносупрессивной терапии, годы	1,5 (1,3; 1,8)

**Таблица 2.** Характеристика противоревматической терапии больных ювенильным артритом, включенных в исследование на первом этапе ( $n = 209$ )

Препараты	Число пациентов	Доза
Преднизолон	87	5,5 (4,5; 5,5) мг/сут
Метотрексат	175	18,3 (16,7; 22,4) мг/м <sup>2</sup> /нед
Циклоспорин	66	4,2 (3,9; 4,5) мг/кг/сут
Сульфасалазин	26	33 (31; 35) мг/кг/сут
Лефлуномид	4	20 мг/сут
Ритуксимаб	27	375 мг/м <sup>2</sup> на введение
Инflixсимаб	57	5,2 (4,8; 5,5) мг/кг на введение

**Рис. 1.** Зависимость МПК у больных ювенильным артритом от срока назначения иммуносупрессивной терапии ( $n = 209$ )



### Влияние различных режимов противоревматической терапии на МПК у больных ювенильным артритом

На втором этапе исследования сравнительный анализ влияния базисной противоревматической терапии и назначения инфликсимаба на МПК был проведен в 3 группах. Больные 1-й группы лечились метотрексатом, циклоспорином и преднизолоном, 2-й группы — метотрексатом и циклоспорином, 3-й группы — метотрексатом и ингибитором ФНО  $\alpha$  — инфликсимабом. Длительность лечения больных иммунодепрессантами и инфликсимабом составила 18 мес. Группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и длительности иммуносупрессивной терапии (табл. 3). Медиана длительности болезни у больных, включенных в исследование на втором этапе, составила 4 года. До назначения иммуносупрессивной и биологической терапии в течение 2 лет 3 мес (медиана) все дети получали комбинированный препарат кальция карбоната и колекальциферола (витамина D). Несмотря на прием комбинированного препарата, по данным денситометрии, у всех детей с «поздним» артритом был выявлен остеопороз.

Анализ результатов проведенной терапии показал, что у больных, лечившихся метотрексатом, циклоспорином и преднизолоном (1-я группа), была отмечена отрицатель-

ная динамика показателя МПК. В течение года терапии индекс Z-score оставался стабильным, а через 18 мес наблюдалось его статистически значимое снижение по сравнению с исходным показателем, что свидетельствует о прогрессировании остеопороза у больных, лечившихся этими препаратами (табл. 4). В группе детей, получавших метотрексат и циклоспорин (2-я группа), процесс потери костной массы стабилизировался, и статистически значимого изменения показателя МПК в течение 18 мес лечения не отмечалось (табл. 5). У пациентов, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом (3-я группа), было выявлено увеличение МПК уже через 6 мес наблюдения. В дальнейшем положительная тенденция сохранялась. Через 12 мес лечения медиана значения индекса Z-score в группе соответствовала нетяжелому остеопорозу, а через 18 мес — остеопении (см. табл. 5, рис. 2).

### Влияние терапии инфликсимабом на показатели МПК у больных «ранним» и «поздним» ювенильным артритом

Клинико-anamnestическая характеристика больных, включенных в исследование на третьем этапе, представлена в таблице 5. До начала лечения ингибитором ФНО  $\alpha$  в течение 1,5 лет пациенты получали комбинированный

Таблица 3. Характеристика больных ювенильным артритом, включенных в исследование на втором этапе

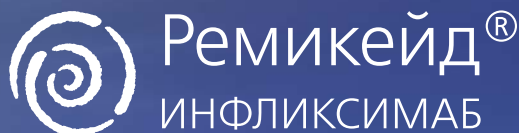
Показатели	Больные ювенильным артритом		
	Группа 1 Терапия: метотрексат, циклоспорин, преднизолон	Группа 2 Терапия: метотрексат, циклоспорин	Группа 3 Терапия: метотрексат, инфликсимаб
Число пациентов, абс.	13	15	14
Мальчики/девочки, абс.	5/8	6/9	4/10
Возраст на момент обследования, годы	14 (13; 14,5)	13,5 (13; 15)	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы	4,3 (3,5; 4,8)	4,7 (4,4; 5,2)	4,6 (4,0; 5,2)
Длительность иммуносупрессивной терапии, годы	1,6 (1,4; 2,2)	1,8 (1,6; 2,0)	1,5 (1,3; 1,8)
Длительность лечения препаратом кальция и витамина D, годы	2,5 (2,2; 2,8)	2,1 (1,8; 2,4)	2,4 (2,0; 2,5)

Таблица 4. МПК у больных ювенильным артритом, получавших различные режимы иммуносупрессивной и анти-ФНО терапии

Значение индекса Z-score	Больные ювенильным артритом		
	Группа 1 Терапия: метотрексат, циклоспорин, преднизолон (n = 13)	Группа 2 Терапия: метотрексат, циклоспорин (n = 15)	Группа 3 Терапия: метотрексат, инфликсимаб (n = 14)
Исходно	-3,3 (-3,6; -3,1)	-2,8 (-3,0; -2,7)	-3,0 (-3,1; -2,9)
Через 6 мес	-3,4 (-3,5; -3,2)	-2,8 (-3,0; -2,7)	-2,8 (-3,1; 2,8)*
Через 12 мес	-3,3 (-4,0; -3,2)	-2,6 (-2,7; -2,5)	-2,7 (-2,9; -2,7)*
Через 18 мес	-3,8 (-4,2; -3,3)*	-2,6 (-2,6; -2,8)	-2,5 (-2,7; -2,4)**

Примечание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с исходным значением в группе.



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению. Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзотические белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Средняя недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Частые (<1:10 – >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакция по типу сыпородной болезни, головная боль, vertigo, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Частые (>1:1000 – <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (чирмек), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфаденоит, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхинококк/гемотома, гипертония, гипотензия, обморок, петиехии, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковой дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пилонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 – <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпородная болезнь, васкулит, панцистит, панкреатит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, рептилоуберный неврит), синдром Гийена-Барре, некролит, муфта онемения или парализация, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту. Производитель, Селнокор Б.В., Эйшлейвег 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХС им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сидцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь  
в ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2  
Тел.: (495) 916-71-00  
Факс: (495) 916-70-94

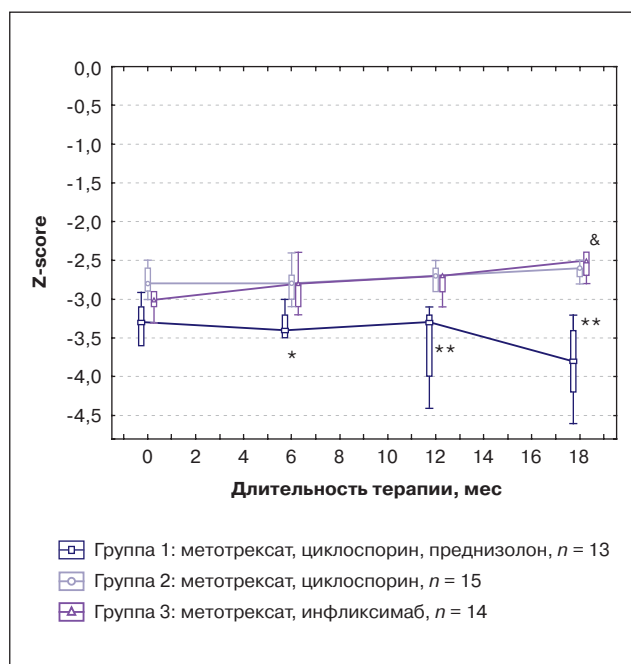
SP-PR-REM-48-07-10



**Таблица 5.** Характеристика больных ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом

Показатель	Больные ювенильным артритом	
	«Поздний» артрит, n = 14	«Ранний» артрит, n = 12
Мальчики/девочки, абс.	4/10	5/7
Возраст на момент обследования, годы	14,5 (14; 16)	12,5 (11; 14)
Длительность заболевания, годы	4,6 (4,0; 5,2)	1,4 (1,2; 2,0)
Длительность лечения препаратом кальция и витамина D, годы	2,4 (2,0; 2,5)	1,1 (0,8; 1,5)

**Рис. 2.** Динамика МПК у больных ювенильным артритом, получавших различные режимы иммуносупрессивной и биологической терапии



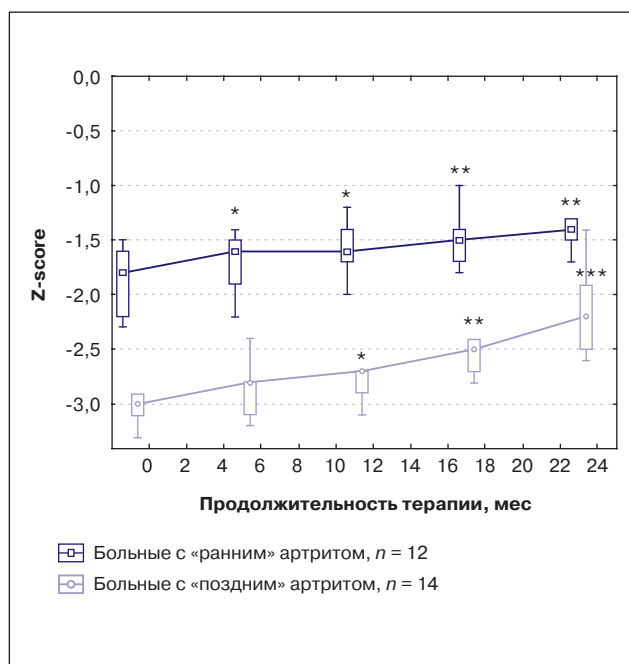
Примечание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателями в группе 2 и 3; &  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в группе 2.

препарат кальция карбоната и колекальциферола (витамина D). Длительность лечения инфликсимабом составила 24 мес.

До назначения инфликсимаба медиана значения индекса Z-score у пациентов с «поздним» артритом составила -3,0 SD (-3,1; -2,9); у больных с «ранним» артритом -1,8 SD (-2,2; -1,6) (рис. 3). На фоне лечения инфликсимабом МПК увеличилась у больных в обеих группах. У пациентов с «поздним» артритом через 6 мес анти-ФНО терапии значение индекса Z-score составило -2,8 SD (-3,1; -2,8), через 12 мес — -2,7 SD (-2,9; -2,7), через 18 мес — -2,5 SD (-2,7; -2,4). Через 2 года лечения у 80% больных этой группы была зафиксирована остеопения, медиана значения индекса Z-score составила -2,2 SD (-2,5; -1,9) ( $p < 0,001$  в сравнении с исходным значением). Примечательно, что у одного пациента с «поздним»

**Рис. 3.** Динамика МПК у больных «ранним» и «поздним» ювенильным артритом, лечившихся инфликсимабом



Примечание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  — по сравнению с исходным значением.

артритом и остеопорозом через 2 года лечения инфликсимабом МПК достигла нормальных значений (индекс Z-score был равен -1,4 SD).

У пациентов с «ранним» артритом через 6 мес анти-ФНО терапии значение индекса Z-score составило -1,6 SD (-1,9; -1,5), через 12 мес — -1,6 SD (-1,7; -1,4) ( $p < 0,05$ ), через 18 мес — -1,5 SD (-1,7; -1,4) ( $p < 0,01$ ). Через 2 года лечения показатели МПК у 42% больных этой группы достигли уровня нормальных значений — -1,4 SD (-1,6; -1,5) ( $p < 0,01$ ; см. рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили показать, что сроки назначения и характер противоревматической терапии оказывают влияние на МПК. Назначение иммунодепрессантов позднее, чем через 1 год после



дебюта болезни является прогностически неблагоприятным фактором развития остеопороза при всех вариантах ювенильного артрита. В связи с этим важной мерой профилактики снижения МПК у данного контингента больных является назначение иммуносупрессивной терапии не позднее, чем через год после дебюта заболевания. Терапия ингибитором ФНО  $\alpha$  — инфликсимабом в сочетании с метотрексатом обеспечила нормализацию показателя Z-score у больных ранним артритом и остеопенией, а также его повышение у пациентов с поздним артритом и остеопорозом. Лечение метотрексатом с циклоспирином способствовало стабилизации потери костной массы, а терапия метотрексатом с циклоспирином и преднизолоном вызывала ее снижение. Выявленные изменения могут быть связаны с непосредственным влиянием характера различных режимов противоревматической терапии на процессы костеобразования и кост-

ной резорбции. Снижение индекса Z-score в группе детей, лечившихся метотрексатом, циклоспирином и преднизолоном, по всей видимости, опосредовано через негативное влияние глюкокортикоидов на костный метаболизм [6, 7]. В то же время повышение МПК у детей, получавших анти-ФНО терапию, может быть обусловлено снижением активности активаторов костной резорбции на фоне блокады цитокинового каскада [13–15]. Полученные результаты согласуются с данными об остеопротективном влиянии анти-ФНО терапии на костный метаболизм у больных с ревматическими болезнями [19–21]. Выявленное позитивное влияние инфликсимаба на показатели МПК у больных, включенных в исследование, подтверждает целесообразность раннего применения генно-инженерных биологических агентов для предупреждения развития серьезного осложнения ювенильного артрита — системного остеопороза.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / под ред. А. А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
2. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
3. Prieur A.M., Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2001; 3 (5): 371–378.
4. Thornton J., Ashcroft D., O'Neill T. et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management // *Health Technol. Assess.* — 2008; 12 (3): 1–208.
5. French A.R., Mason T., Nelson A.M. et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study // *J. Rheumatol.* — 2002; 29 (5): 1065–1070.
6. Quarta L., Corrado A., Melillo N. et al. Juvenile idiopathic arthritis: an update on clinical and therapeutic approaches // *Ann. Ital. Med. Int.* — 2005; 20 (4): 211–217.
7. Di Munno O., Delle Sedie A. Glucocorticoid — induced osteoporosis and rheumatic diseases. Pathogenesis, prevention and treatment // *Reumatismo.* — 2006; 58 (1): 11–21.
8. Feldmann M., Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics // *Immunological Reviews.* — 2008; 223: 7–19.
9. Гукасян Д. А., Балабанова Р. И., Смирнов А. В. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* — 2005; 1: 18–21.
10. Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation // *Nutrition reviews.* — 2007; 65 (12): 147–151.
11. Насонов Е. Л., Гукасян Д. А., Насонова М. Б. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные // *Остеопороз и остеопатии.* — 2000; 2: 47.
12. Гукасян Д. А., Балабанова Р. И., Смирнов А. В. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* — 2005; 1: 18–21.
13. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
14. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. Third edition. — Amgen Inc., 2002; 351.
15. Danks L., Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N.A. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002; 61: 916–921.
16. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *РМЖ.* — 2000; 17: 18–22.
17. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 3244–3253.
18. Rifas L. Bone and cytokines: beyond IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  // *Calcif. Tissue Int.* — 1999; 64: 1–7.
19. Chopin F., Garner P., le Henaff A. et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (3): 353–357.
20. Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M., Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (12): 1898–1901.
21. Visvanathan S., van der Heijde D., Deodhar A. et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (2): 175–182.

А.Н. Платонова, Л.М. Кузенкова, О.В. Быкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Интерфероны бета в лечении рассеянного склероза у подростков — влияние на нейропсихологический статус и пароксизмальные состояния

## Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-09

Статья поступила: 09.06.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией, дегенерацией нервных волокон и полиморфной клинической картиной. По литературным данным, у 2–10% пациентов заболевание манифестирует в детском и подростковом возрасте. Частыми клиническими проявлениями рассеянного склероза, особенно у подростков, являются пароксизмальные состояния и нейропсихологические нарушения. Препараты интерферонов бета, применяемые для иммуномодулирующего лечения при рассеянном склерозе, по данным литературы, также могут увеличивать частоту пароксизмальных расстройств и нейропсихологических нарушений у пациентов с рассеянным склерозом. Настоящее исследование, проведенное у 78 подростков с рассеянным склерозом, посвящено анализу частоты и спектра нейропсихологических нарушений и пароксизмальных состояний у больных в возрасте 12–17 лет и связи выявленных отклонений с терапией интерферонами бета.

**Ключевые слова:** подростки, рассеянный склероз, пароксизмальные состояния, интерферон бета, лечение, депрессия, тревожность.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся демиелинизацией и дегенерацией нервных волокон, с полиморфной клинической картиной [1]. По литературным данным, у 2–10% больных заболевание манифестирует в детском и подростковом возрасте [2], что ставит РС в ряд глобальных проблем детской неврологии.

Среди клинических проявлений РС традиционно выделяют две их группы. Первая включает наиболее распространенные классические симптомы (двигательные, координаторные, стволовые, сенсорные, зрительные, тазовые и интеллектуально-мнестические), возникающие в результате поражения проводящих путей мозга при многоочаговом демиелинизирующем процессе.

Ко второй группе относят такие проявления заболевания как вегетативные нарушения, симптомы поражения периферической нервной системы и полиморфные пароксизмальные состояния. Последние, по данным статистики, встречаются у больных с частотой 5–17% [3] и включают как эпилептические приступы, так и короткие сенсорные и моторные расстройства, тонические спазмы, гемифациальные спазмы, острые приступы икоты и зевоты. Большинство исследователей считают, что эпилептические пароксизмы у больных РС возникают при близком расположении очага демиелинизации к коре головного мозга и его перифокальном воздействии на кору, а неэпилептические пароксизмы — при нарушении функционального состояния осевого цилиндра демиелинизированного нервного волокна.

A.N. Platonova, L.M. Kuzenkova, O.V. Bykova

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

## Interferon beta in treatment of disseminated sclerosis in adolescents — influence on neuropsychological status and paroxysmal states

Disseminated sclerosis is chronic progressive disease of central nervous system, which is characterized by demyelination, degeneration of nerve fibers and polymorphous clinical symptoms. According to literature data, 2–10% of patients have onset of a disease in childhood and adolescence. Frequent clinical symptoms of disseminated sclerosis, especially in adolescents, are paroxysmal states and neuropsychological disorders. Drugs containing interferon beta which are used for immunomodulating treatment, can increase the rate of paroxysmal neuropsychological disorders in patients with disseminated sclerosis. Present study with participation of 78 adolescents analyzed frequency and spectrum of neuropsychological disorders and paroxysmal states in patients 12–17 years old and relation of revealed disorders with a treatment with interferon beta.

**Key words:** adolescents, disseminated sclerosis, interferon beta, treatment, depression, paroxysmal states, anxiety, neuropsychological testing.

С начала XX века проводились исследования частоты возникновения судорожных пароксизмов среди больных РС и сравнение этого показателя с данными в общей популяции. В некоторых исследованиях обнаружено превышение частоты судорожных пароксизмов у больных РС втрое по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой людей без РС [4, 5].

РС — заболевание, требующее длительной, как правило, многолетней, патогенетической терапии иммуномодулирующими препаратами, которые, в связи с их положительным влиянием на прогноз заболевания, обозначены как препараты, изменяющие течение РС. К ним относятся глатирамера ацетат, интерферон бета-1а для подкожного и внутримышечного применения, интерферон бета-1b. Результатом иммуномодулирующего влияния указанных препаратов является уменьшение частоты обострений и снижение темпов прогрессирования инвалидизации.

При назначении интерферонов бета больным детям на первое место выходят соображения безопасности лечения. Помимо наиболее распространенных побочных эффектов, классифицируемых на системные (гриппоподобный синдром), местные (постинъекционные изменения кожи и подкожной клетчатки) и лабораторные (цитопения, увеличение уровня печеночных трансаминаз), интерферонам бета «инкриминируют» эпилептогенное действие. Потенциальная эпилептогенность препаратов для длительной (многолетней) непрерывной иммуномодулирующей терапии ставит под сомнение целесообразность лечения, побочные эффекты которого могут (за счет увеличения частоты пароксизмальных расстройств) негативно воздействовать на когнитивную сферу и снижать качество жизни больных РС.

В настоящее время данные о возможном влиянии длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами бета на возникновение пароксизмальных состояний и различных нейропсихологических нарушений (депрессия, тревожность) у взрослых больных РС — единичны. В одном клиническом исследовании интерферона бета-1а, включавшем взрослых больных с ремиттирующим РС, развитие эпилептического приступа было отмечено у четырех пациентов, в отличие от контрольной группы, получавшей плацебо [6]. В ряде исследований описано возможное влияние интерферонов бета на частоту возникновения депрессии [7, 8]. В клиническом исследовании CHAMPS отмечено, что при внутримышечном введении интерферона бета-1а депрессивная симптоматика развивалась чаще, чем в группе плацебо (в 20 и 13% случаев, соответственно) [8]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие об отсутствии различий в частоте возникновения депрессии у больных, получавших интерфероны бета или плацебо [6, 9, 10]. У некоторых пациентов описано появление депрессивной симптоматики сразу после начала терапии интерферонами бета, что скорее связано с изменением стиля жизни, осознания диагноза и необходимостью регулярных инъекций препарата. Депрессия при РС может проявляться на самых ранних этапах болезни, когда пациенты еще не имеют стойких неврологических нарушений [11].

Вторым по значимости аффективным нарушением при РС является тревожность [12]. Имеются многочисленные исследования, подтверждающие высокий уровень как ситуативной, так и личностной тревожности у больных РС [13–19]. Получены данные о том, что проявления тревоги у больных РС превалируют над проявлениями депрессии. В исследовании S. Simioni и соавт. (2007), в которое было включено 106 больных с установленным РС и длительностью болезни не более 3-х лет, проявления тревоги встречались у 47%, а депрессии — у 19% пациентов [20].

В исследовании Алексеевой Т.Г. и соавт. (2000), среди 124 больных РС с длительностью заболевания от 1 года до 19 лет депрессия была выявлена у 27% больных РС и только у 4% больных группы сравнения [13]. В работе Малковой Н.А. и Иерусалимского А.П. (93 взрослых больных РС с различной длительностью заболевания) признаки реактивной и личностной тревожности были выявлены у всех больных [12]. Реактивная тревожность начинала проявляться у всех пациентов уже на начальных стадиях болезни с легкой степенью инвалидизации, причем у 93% из них тревожность была умеренной и высокой степени выраженности. В дальнейшем частота высокой тревожности продолжала расти, а низкая не встречалась совсем. На поздних этапах болезни с тяжелой степенью инвалидизации высокая реактивная тревожность была диагностирована уже у 100% пациентов.

По данным разных авторов, степень изменения познавательных функций коррелирует с выраженностью как очагового поражения мозга (особенно мозжечка), так и атрофических процессов [13, 21, 22]. Другие исследователи показали, что выраженность нейропсихологических нарушений при РС прямо связана с наличием и количеством перивентрикулярных очагов, обнаруживаемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [23, 24], особенно в белом веществе лобной доли или мозолистом теле [25–28]. В то же время опубликован ряд работ, авторы которых не находят прямой ассоциации между тяжестью нейропсихологических нарушений и выраженностью очагового поражения мозга [29, 30].

При манифестации заболевания в подростковом возрасте клиническая картина РС имеет свои особенности. Как правило, это пациенты с минимальным «стажем» заболевания, незначительными неврологическими и когнитивными нарушениями. Но уже на ранних этапах болезни отмечаются изменения, которые отчетливо выявляются при нейропсихологическом тестировании. По целому ряду психологических тестов подростковые и юношеские нормы психического здоровья существенно отличаются от таковых у взрослых, и эмоциональные реакции, которые у взрослого были бы симптомом болезни, для подростка могут являться нормальными [31].

Целью настоящего исследования явилось изучение спектра нейропсихологических нарушений у подростков с РС для определения влияния длительной иммуномодулирующей терапии интерферонами бета на возникновение нейропсихологических нарушений и пароксизмальных состояний.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2007–2010 гг. на базе отделения психоневрологической и психосоматической патологии НЦЗД РАМН. В исследование было включено 78 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с ремиттирующим РС\*. Диагноз заболевания устанавливался на основании критериев W.I. McDonald и соавт. [32, 33]. У данных пациентов в рамках исследования было проведено 98 повторных наблюдений на различных стадиях заболевания (в обострении\*\* или ремиссии\*\*\*).

\* **Ремиттирующая форма РС** характеризуется волнообразным течением с четко очерченными обострениями и последующим полным или частичным восстановлением нарушенной функции без признаков прогрессирования в период ремиссии. Этот тип течения наблюдается у 90% больных рассеянным склерозом на ранних стадиях заболевания.

\*\* **Обострение РС** (острая атака, экзакербация) характеризуется появлением нового симптома или группы симптомов, а также отчетливым усугублением уже имевшихся ранее симптомов после того, как неврологическое состояние было стабильным или улучшалось на протяжении

нии не менее месяца. Обострение должно сопровождаться появлением объективных неврологических симптомов длительностью не менее 24 ч. Продолжительность обострения колеблется от 24 ч до 2 мес. Интервал между двумя обострениями не может быть менее 1 мес. Развитие в этот период ремиссии не обязательно.

**\*\*\* Ремиссия РС** — отчетливое уменьшение или отсутствие симптома или симптомов по данным неврологического обследования длительностью не менее 1 мес.

Исследование нейропсихологических особенностей подростков с РС с различной длительностью заболевания проводилось однократно в начале наблюдения. В случае повторного поступления пациента через 6 мес в стадии заболевания отличной от стадии при первом тестировании, проводилось повторное тестирование. Таким образом, данные одного и того же пациента могли быть проанализированы в разных группах.

- 1 группа — все пациенты в стадии ремиссии ( $n = 76$ );
- 2 группа — все пациенты в стадии обострения ( $n = 22$ ).

При исследовании пароксизмальных состояний у подростков с РС выявлены как эпилептические, так и неэпилептические пароксизмы. Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза определяли как кратковременные эпизоды сенсорной, моторной, координаторной симптоматики с длительностью от 30 с до 1–2 мин, большой частотой — до нескольких сотен в день, возникающие, как правило, при стихании обострения, хорошо поддающиеся терапии препаратами карбамазепина [3]. Полиморфные эпилептические приступы у подростков с РС возникали как в период обострения, так и в ремиссии, сопровождались эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме.

В контрольную группу были включены 25 здоровых подростков без неврологической патологии в возрасте 12–17 лет, все учащиеся средней общеобразовательной школы.

Методы обследования включали анализ анамнестических данных, оценку неврологического статуса с использованием шкалы инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale; по J. Kurtzke шкала включает десять пунктов от 0 — нет симптомов, до 10 баллов — смерть от РС) [34], результатов электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ), МРТ головного и спинного мозга.

При нейропсихологическом тестировании подростков использовались:

- методика оценки интеллектуального развития IQ по Кэттелу [35];
- опросник Мини-мульти (сокращенный вариант Миннесотского многомерного личностного перечня MMPI) [36];
- шкала оценки депрессии Бека (0–9 баллов — отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 баллов — легкая депрессия, 16–19 баллов — умеренная депрессия, 20–29 баллов — выраженная депрессия, 30–63 баллов — тяжелая депрессия) [37];
- шкала оценки уровня личностной и ситуативной тревоги по Спилбергу ( $\leq 30$  баллов — низкая, 31–44 балла — умеренная,  $\geq 45$  баллов — высокая тревожность) [38];
- шкала хронической усталости Национального общества больных РС в США (MFIS; общая оценка варьирует от 0 до 84 баллов, чем выше балл, тем выраженнее хроническая усталость) [39].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием приложения Microsoft Excel 2003 и пакета программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных переменных проведено с помощью среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Характер распределения значений

количественных переменных оценивался с помощью критерия Шапиро–Вилка. Гипотезы о равенстве средних в анализируемых группах проверялись с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка равенства дисперсий количественных признаков проводилась методом Ливена. В случаях, если дисперсии показателей в сравниваемых группах отличались, использовалась поправка  $t$ -критерия, вводимая для выборок с разными дисперсиями. Изменение количественных признаков определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Корреляции параметрических величин оценивались методом Пирсона. Различия дискретных признаков определялись с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент первого обследования средний возраст пациентов составил  $15,7 \pm 1,7$  лет, средний возраст дебюта РС —  $13,4 \pm 2,4$  года, длительность заболевания —  $2,4 \pm 2,2$  года (от 3 мес до 10 лет). Из общего числа больных девочек было 48 (61,5%), мальчиков — 30 (38,5%). Степень инвалидизации детей при первом обследовании была минимальной, оценка по шкале EDSS составила  $1,1 \pm 0,2$  балла (от 0,5 до 1,5 баллов). Терапия интерферонами бета, продолжительностью в среднем  $11,2 \pm 8,1$  мес, при включении в исследование проводилась у 65 (83%) подростков; 13 пациентам с РС лечение интерферонами было начато в процессе клинического наблюдения.

В контрольной группе было 25 здоровых подростков: 16 (64%) девочек и 9 (36%) мальчиков в возрасте 12–17 лет ( $15,3 \pm 1,8$ ). Подростки этой группы были сопоставимы по возрасту и полу с пациентами основной группы ( $p = 0,198$ ).

Пароксизмальные состояния как эпилептического, так и неэпилептического генеза от момента дебюта заболевания до окончания исследования (т.е. как ретроспективно, так и проспективно) были зарегистрированы у 14 (18%) подростков с РС. Неэпилептические пароксизмы имели место у 12 (15%) подростков с РС. Среди них у 7 (58%) пациентов отмечались унилатеральные тонические болезненные спазмы; у 4 (33%) — пароксизмы дизестезии и парестезии; у одной девочки отмечены приступы дизартрии с атаксией и пароксизмальными парезами зрения вверх. Эпилептические приступы выявлены у 4 пациентов (5%); у трех мальчиков и одной девочки. Эпилептические пароксизмы проявлялись лобной и височной эпилепсией в соотношении 1:1. Указанные пароксизмы регулярно возобновлялись, что требовало назначения всем пациентам с эпилептическими приступами пролонгированной антиэпилептической терапии препаратами вальпроевой кислоты. Примечательно, что у 2 больных появление первого приступа было зарегистрировано еще до клинической манифестации РС, а при проведении МРТ были обнаружены уже сформированные очаги демиелинизации. У двоих детей отмечалось развитие эпилептических и неэпилептического пароксизмов. Показатель интеллектуального развития IQ у подростков с РС составил  $93,8 \pm 11,4$  баллов и был сопоставим с аналогичным показателем контрольной группы ( $98,4 \pm 8,8$ ;  $p = 0,115$ ), находясь, кроме того, в пределах средневозрастных популяционных норм (90–110 баллов) [35].

Выраженная ситуативная тревожность в группе подростков с РС в стадии ремиссии ( $n = 76$ ) имела место в 46 (61%) случаях, причем среди них преобладала умеренная тревожность — у 39 (85%) пациентов. Высокий уровень тревожности был зарегистрирован только у 7 из 76 (9%) пациентов. В контрольной группе высокая ситуативная тревожность



**АВОНЕКС®**  
(интерферон бета-1а)

# Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС



## *Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений*

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

## *Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить*

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

## *Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности*

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

## *Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований*

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза

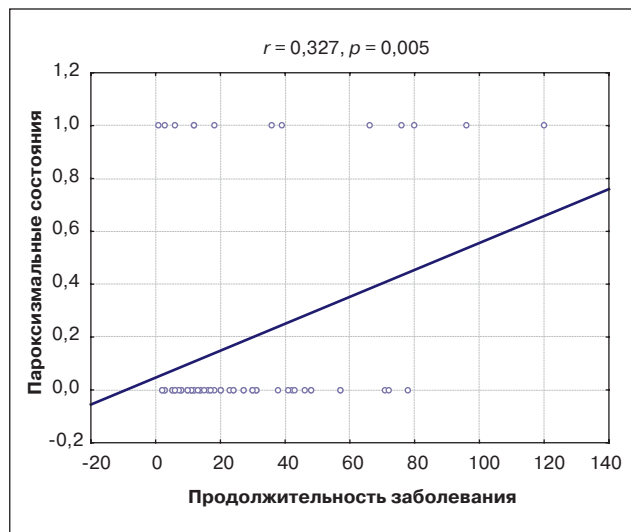


ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049, Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

Информация для специалистов здравоохранения.  
Препарат зарегистрирован МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

**NYCOMED**

**Рис.** Зависимость частоты возникновения пароксизмальных состояний от длительности заболевания



не отмечалась вообще, низкая обнаружена у 13 (52%) ( $p = 0,128$ ), умеренная — у 12 (48%) детей ( $p = 0,088$ ). Выраженная личностная тревожность была отмечена у 62 (82%) подростков с РС в стадии ремиссии, и у 20 (80%) подростков контрольной группы ( $p = 0,136$ ). Статистически значимых различий в распределении степени тревожности между здоровыми и больными подростками вне обострения выявлено не было. Интересен факт, что личностная тревожность была зарегистрирована у значительного числа подростков контрольной группы. Объяснить это можно тем, что подростковый возраст сам по себе является переходным, критическим как в физическом, так и в психическом развитии, что может вызывать различные нервно-психические отклонения. Так, даже у здоровых подростков нередко наблюдаются колебания настроения, нарушение поведения, повышенная возбудимость, стремление к асоциальным формам поведения [31, 40].

В группе подростков с РС, протестированных в период обострения ( $n = 22$ ) самооценка как ситуативной, так и личностной тревожности была выше по сравнению с соответствующими показателями группы, обследованной в ремиссии РС ( $n = 76$ ) (табл. 1).

С помощью шкалы депрессии Бека было протестировано 58 из 76 подростков с РС в стадии ремиссии и 16 из 22 подростков — в стадии обострения. Во время ремиссии заболевания различные проявления депрессии ( $\geq 10$  баллов по шкале Бека) были зафиксированы у 13 (22%) пациентов: у 7 (12%) отмечалась легкая, у 4 (7%) умеренная и у 2 (3%) — выраженная депрессия. Во время обострения РС частота депрессии была выше, чем в ремиссии и отмечалась у 5 (31%) больных, в первую очередь за счет увеличения доли больных с выраженной депрессией. Легкая депрессия выявлена у 1 (6%) больного, выраженная и тяжелая — у 4 (25%). В контрольной группе подростков была обнаружена только легкая депрессия у 3 (12%) детей. Более тяжелые степени нарушений настроения в контрольной группе отсутствовали. При сравнительном анализе подгрупп подростков с РС при наличии и отсутствии пароксизмальных состояний в процессе наблюдения у подростков с пароксизмами была выявлена большая продолжительность заболевания, продолжительность терапии и большее число обострений по сравнению с подростками без пароксизмов (табл. 2).

При прямом анализе корреляционных взаимодействий между длительностью заболевания и возникновением пароксизмальных состояний была обнаружена прямая зависимость (см. рис.). Вместе с тем, очевидно, что длительность заболевания ассоциирована с продолжительностью лечения интерферонами бета. Возможно, связь терапии интерферонами с высокой частотой возникновения пароксизмальных состояний, обнаруженная L. D. Jacobs и соавт. (1996) [6], опосредована именно «стажем» РС, а не истинными фармацевтическими эффектами препаратов. При оценке влияния длительности лечения интерферонами бета на возникновение нейропсихологических нарушений также не выявлено влияния терапии на возникновение депрессии ( $r = 0,027$ ,  $p = 0,816$ ), ситуативной ( $r = -0,137$ ,  $p = 0,244$ ) и личностной ( $r = -0,047$ ,  $p = 0,244$ )

**Таблица 1.** Оценка уровня тревожности у больных РС в состоянии ремиссии и обострения заболевания

Шкала	Фаза ремиссии, $n = 76$	Фаза обострения, $n = 22$	$p$
Ситуативная тревожность, баллы	$32,9 \pm 10,1$	$38,2 \pm 10,1$	0,045
Личностная тревожность, баллы	$38,4 \pm 11,5$	$44,5 \pm 11,5$	0,034

**Таблица 2.** Характеристика пациентов в группах с пароксизмальными состояниями и без них

Показатели	Отсутствие пароксизмов, $n = 64$	Наличие пароксизмов, $n = 14$	$p$
Возраст, лет	$15,7 \pm 1,6$	$16,4 \pm 1,3$	0,131
Длительность РС, мес	$25,7 \pm 22,4$	$48,2 \pm 38,1$	0,006
Число обострений, абс.	$2,5 \pm 1,8$	$4,6 \pm 3,6$	0,001
EDSS, баллы	$1,4 \pm 0,8$	$1,7 \pm 1,1$	0,282
Длительность предшествующей терапии, мес	$9,0 \pm 4,0$	$21,4 \pm 9,3$	0,019

Примечание.

\* — Учитывались случаи обострения заболевания за период с момента дебюта РС до начала исследования.

тревожности, хронической усталости ( $r = 0,038, p = 0,756$ ), что соответствует данным ранее проведенных исследований PRISMS (1998) [10], Haase C.G. (2003) [11], Kappos L. (2006) [9], но принципиально отличается от результатов исследований Jacobs L.D. (2000) [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков с рассеянным склерозом при обострении заболевания выявлено достоверное повышение уровня личностной (82%) и ситуативной тревожности (60%),

а также депрессии (31,2%), преимущественно за счет выраженной и тяжелой степеней. Не установлено влияния терапии интерферонами бета на возникновение эпизодов депрессии, ситуативной и личностной тревожности, хронической усталости. Пароксизмальные состояния выявлены у 17,9% подростков с рассеянным склерозом. Доказана достоверная зависимость развития пароксизмальных состояний от длительности заболевания. Не установлено прямого влияния лечения интерферонами бета на развитие пароксизмальных состояний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004.
2. Ness J.M., Chabas D., Sadovnick A.D. et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis // *Neurology*. — 2007; 68 (16 Suppl. 2): 37–45.
3. Демина М.Л., Полова Н.Ф. Симптоматическая терапия рассеянного склероза // *Consilium Medicum*. — 2002; 4 (2): 92–96.
4. Koch M., Uyttenboogaart M., Polman S., De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis // *Epilepsia*. — 2008; 49 (6): 948–953.
5. Olafsson E., Benediktsson J., Hauser W.A. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland // *Epilepsia*. — 1999; 40: 745–747.
6. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) // *Ann Neurol*. — 1996; 39: 285–294.
7. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial // *Neurology*. — 1995; 45: 1277–1285.
8. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med*. — 2000; 343: 898–904.
9. Kappos L., Polman C.H., Freedman M.S. et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes // *Neurology*. — 2006; 67: 1242–1249.
10. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis // *Lancet*. — 1998; 352: 1498–1504.
11. Haase C.G., Tinnefeld M., Lienemann M. et al. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis // *Behav. Neurol*. — 2003; 14 (1–2): 39–45.
12. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. — Новосибирск, 2006; 94.
13. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при РС // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2000; 11: 15–20.
14. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Психоневрологические нарушения больных РС и возможные подходы к их коррекции // *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001; 49.
15. Заславский Л.Г., Скоромец А.А. Влияние тревожности на прогрессирование рассеянного склероза // *Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов*. — Казань, 2001; 72.
16. Казакова В.В. К стратегии преодоления стресса у больных рассеянным склерозом // *Рассеянный склероз. Наука и практика: Сб. матер. Сев.-Зап. Асс. рассеянный склероза*. — СПб., 2002; 11: 27–32.
17. Кузнецова Л.А., Малкова Н.А., Шубина О.С. и др. Биоповеденческая терапия рассеянного склероза // *Бюллетень СО РАМН*. — 2004; 3 (113): 92–97.
18. Мугутдинова Б.Т., Емелин Е.В., Алексеева Т.Г., Бойко А.Н. Комплексное изучение когнитивных и эмоционально-личностных расстройств у больных с ремиттирующим течением рассеянного склероза // *Нейроиммунология*. — 2004; 2: 74.
19. Шубина О.С., Кузнецова Л.А., Малкова Н.А. и др. Психосоматические аспекты рассеянного склероза. Рассеянный склероз: эпидемиология, клиника, лечение: матер. научно-практич. конф. — Новосибирск, 2004; 35–36.
20. Simioni S., Ruffieux C., Bruggimann L., Annoni J.-M. Myriam Schluerp Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis // *Swiss Medical Weekly*. — 2007; 137: 496–501.
21. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2002; 1: 20–25.
22. Truyen L., Barkhof F., Frequin S.T. et al. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine // *Mult Scler*. — 1996; 1: 213–217.
23. Pugnetti L., Mendozzi L., Motta A. et al. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci*. — 1993; Suppl. 115: 59–65.
24. Ryan L., Clarck C.M., Klonoff H. et al. Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images // *Neuropsychology*. — 1996; 10: 76–93.
25. Berg D., Suppran T., Thomae J. et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression // *Mult. Scler*. — 2000; 6: 156–162.
26. Georgy B.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. MR imaging of the corpus callosum // *AJR*. — 1993; 160: 949–955.
27. Mendozzi L., Pugnetti L., Saccani M., Motta A. Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian tasks: effect of age at onset // *J. Neurol. Sci*. — 1993; Suppl. 115: 42–50.
28. Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction // *Neurology*. — 1991; 41: 692–696.
29. Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G. et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology // *Brain*. — 1997; 120: 15–26.
30. Zakzanis K.K. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes // *Arch. Clin. Neuropsychology*. — 2000; 15: 136.
31. Кон И.С. Психология юношеского возраста. — М.: Просвещение, 1979.
32. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol*. — 2001; 50 (1): 121–127.
33. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. «Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» // *Ann. Neurol*. — 2005; 58 (6): 840–846.
34. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability Status scale (EDSS) // *Neurology*. — 1983; 33: 1444–1452.
35. Cattell R.B., Barton K., Dielman, T.E. Prediction of school achievement from motivation, personality and ability measures // *Psychological Reports*. — 1972; 30: 35–43.
36. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Е.В. Методика многопрофильного исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). — М., 1976.
37. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1961; 4: 561–571.
38. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. — СПб.: Речь, 2005; 44–49.
39. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale // *Clin. Infect. Dis*. — 1994; 18 (Suppl. 1): 79–83.
40. Волжина О.И. Если ваш ребенок не такой, как другие: Книга для родителей детей с ограниченными возможностями здоровья. — М.: НИИ семьи, 1997; 180.



Т.В. Пухликова<sup>1</sup>, Л.Л. Лебедева<sup>1</sup>, Т.Н. Потапова<sup>1</sup>, Е.А. Рославцева<sup>2</sup>, Е.А. Сабельникова<sup>3</sup>,  
Т.А. Астрелина<sup>1</sup>, М.В. Яковлева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Банк стволовых клеток, Москва

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

<sup>3</sup> ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

## Значение генетических факторов в развитии целиакии

### Контактная информация:

Пухликова Татьяна Владимировна, биолог лаборатории HLA-типирования Банка стволовых клеток

Адрес: 115541, Москва, ул. Бакинская, д. 31, тел.: (495) 327-18-53, e-mail: ptv-mos@mail.ru

Статья поступила: 11.05.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В исследовании изучалась генетическая предрасположенность к развитию целиакии. Проанализированы образцы периферической крови 28 детей и 17 взрослых пациентов с диагнозом глютеночувствительной целиакии, а также образцы пуповинной крови 2062 здоровых новорожденных. HLA-типирование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Выявлена высокая частота встречаемости групп аллелей DQB1\*02 и DQB1\*03 у пациентов с целиакией. В частности, аллельные варианты DQB1\*03, которые не экспрессируют молекулу DQ8, выявлены у 16 (57%) детей с целиакией. Кроме того, у больных целиакией выявлены различные варианты HLA-гаплотипов, определяющих предрасположенность к заболеванию. Таким образом, результаты работы свидетельствуют о возможности прогнозирования индивидуального риска развития целиакии у здорового населения и родственников больных.

**Ключевые слова:** дети, глютеночувствительная целиакия, HLA-типирование, генетическая предрасположенность, диагностика.

Глютеночувствительная целиакия (ГЦ) — мультифакторное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играет генетическая предрасположенность. Частота заболевания целиакией в Европе составляет: 1:267 — в Швеции, 1:300 — в Западной Ирландии, 1:500 — в Дании, 1:2700 — в Эстонии [1]. Частота встречаемости целиакии в России ранее не изуча-

лась, предполагаемая частота составляет примерно 1:100–250 [1].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в установлении причин и механизмов развития целиакии, поэтому возрос интерес к разработке и использованию скрининговых программ для ранней ее диагностики и выявления групп риска среди род-

T.V. Pukhlikova<sup>1</sup>, L.L. Lebedeva<sup>1</sup>, T.N. Potapova<sup>1</sup>, Ye.A. Roslavl'tseva<sup>2</sup>, Ye.A. Sabel'nikova<sup>3</sup>, T.A. Astrelina<sup>1</sup>,  
M.V. Yakovleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bank of stem cells, Moscow

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

<sup>3</sup> Central Scientific Institute of Gastroenterology, Moscow

## Genetic factors in development of celiac disease

The article describes results of a study of genetic predisposition to celiac disease. Samples of peripheral blood of 28 children and 17 adults with celiac disease sensitive to gluten, and samples of funic blood of 2062 healthy newborns were analyzed. HLA-typing was performed with polymerase chain reaction. High frequency of groups of DQB1\*02 and DQB1\*03 in patients with celiac disease was detected. Particularly, allele types DQB1\*03, which does not express molecule DQ8, are revealed in 16 (57%) children with celiac disease. Besides, patients with celiac disease had different types of HLA-haplotypes, predisposing the disease. Thus, results of a work show an opportunity of prognosis of individual risk of celiac disease development in healthy people and relatives of patients.

**Key words:** children, celiac disease sensitive to gluten, HLA-typing, genetic predisposition, diagnostics.



ственников пациентов с подтвержденным диагнозом. Механизм наследования ГЦ относится к аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [2, 3]. Доказана ассоциация заболевания с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека HLA-DQ2 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) и HLA-DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302) [1–3]. Указанные гликопротеиды расположены на поверхности макрофагов, Т и В лимфоцитов и выполняют рецепторные функции. Есть основания предполагать, что именно они ответственны за распознавание «токсичных» фракций глиаина и последующего запуска комплекса иммунопатологических процессов [3–13]. Гетеродимер DQ2 обнаруживается приблизительно у 90–95% больных целиакией [3, 7]. Он сформирован β-цепочкой, кодируемой аллелями DQB1\*0201 или DQB1\*0202, и α-цепочкой, кодируемой аллелями DQA1\*05. Однако аллель HLA-DQ2 является распространенной в популяции, она определяется приблизительно у 30% европеоидов без всяких признаков ГЦ [1, 3, 9]. Гетеродимер DQ8, связанный с целиакией, присутствует у 5–10% больных. Он также сформирован α- и β-цепочками, кодируемыми DQB1\*0302 и DQA1\*03, соответственно [3, 8]. Некоторые исследователи отмечают ассоциацию целиакии с антигенами В8 и DR3 [2]. Накоплено значительное количество данных о том, что в возникновении ГЦ важную роль играет не просто наличие определенных антигенов, а комбинация генов HLA I и II классов, определяемая при генном типировании, т.е. речь идет о конкретных гаплотипах [10–12]. Однако суммарная роль HLA-гаплотипов в определении клинических проявлений глютеновой энтеропатии пока не изучена. Во многих исследованиях отмечается, что именно комбинация гаплотипов дает более сильную ассоциацию с целиакией [14].

Целью настоящего исследования стало определение генетической предрасположенности к развитию целиакии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были проанализированы образцы периферической крови 28 детей с диагнозом «Целиакия, типичная форма», наблюдавшихся в Научном центре здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) на протяжении 5 лет (основная группа). Диагноз заболевания установлен в соответствии с критериями ESPGHAN [15]. Кровь для исследования была взята у всех детей с подтвержденным диагнозом целиакия. Образцы свежей крови получали из отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН. Группу сравнения составили образцы периферической крови 17 взрослых пациентов с диагнозом ГЦ, установленным в ЦНИИ гастроэнтерологии. Образцы замороженной крови, хранившиеся при температуре -18°C от 1 до 5 лет, получали из гастроэнтерологического отделения НЦЗД РАМН. Контрольными считались образцы пуповинной крови 2062 здоровых новорожденных, находящиеся на хранении в Банке стволовых клеток (Москва).

Геномную ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови методом сепарации на магнит-

**Таблица.** Рабочий температурный режим амплификации для SSO

Шаг	Процесс	Температура, °С	Время
35 циклов	Денатурация	95	15 сек
	Отжиг	60	45 сек
	Элонгация	72	15 сек
1 цикл	Удержание	72	5 мин
Завершение	Удержание	15	постоянно

ных частицах с использованием сертифицированных коммерческих наборов BioSprint 15 DNA Blood kit (Qiagen, США). HLA-типирование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и применением двух технологий: ДНК-идентификации с помощью олигонуклеотидных зондов (SSO) и аллельспецифичных праймеров (SSP). Основным методом выявления HLA-специфичностей, характерных для больных целиакией, был метод SSO. Для проведения ПЦР и амплификации определенного локуса HLA (A, B, Cw, DRB или DQB1) готовили рабочую смесь следующего состава: 7,5 мкл 0,6 мМ MgCl<sub>2</sub>; 15 мкл Mastermix (включающий 30% глицерол, 100 мМ KCl, нуклеотиды, биотинилированные праймер и 100 Ед/мл Taq полимеразы); 7,5 мкл ДНК (концентрация 13–15 нг/мкл). Режим амплификации представлен в таблице; общая продолжительность амплификации составляла 1,5 ч.

Искомые специфичности улавливались с помощью метода блот-гибридизации, который представляет собой процесс конъюгации специфических участков ДНК с олигонуклеотидными зондами (Sequence Specific Oligonucleotides), фиксированными на специальные полоски-стрипы. Конъюгированные фрагменты окрашивались пероксидазой (Invitrogen, США). Полученные результаты со стрипа считывались с помощью сканера AutoCam. Интерпретацию результатов проводили в автоматическом режиме с помощью программы Dynal PMP.

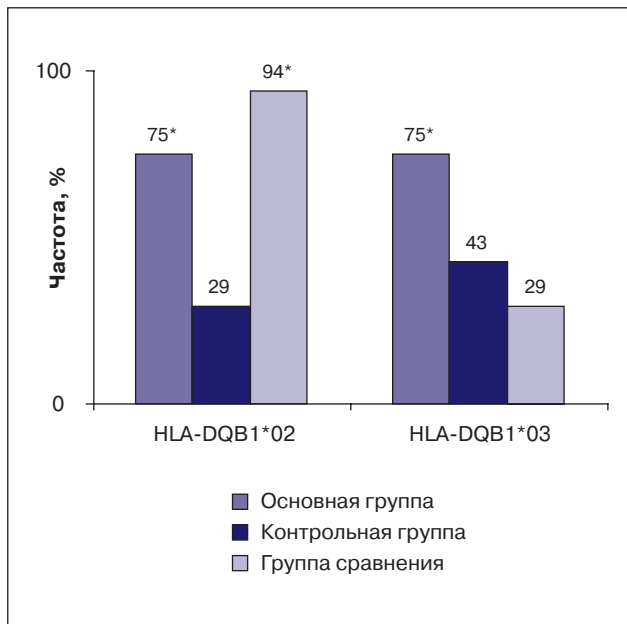
Метод SSP, основанный на улавливании в процессе амплификации искомого участка ДНК аллельспецифическими праймерами (Sequence Specific Primers), использовался для исключения двойных интерпретаций и выявления специфичных аллелей DQB1\*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы OpenEpi 2.3. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Качественные признаки представлены в виде частоты события (в %). Сравнение качественных признаков проводили с помощью двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

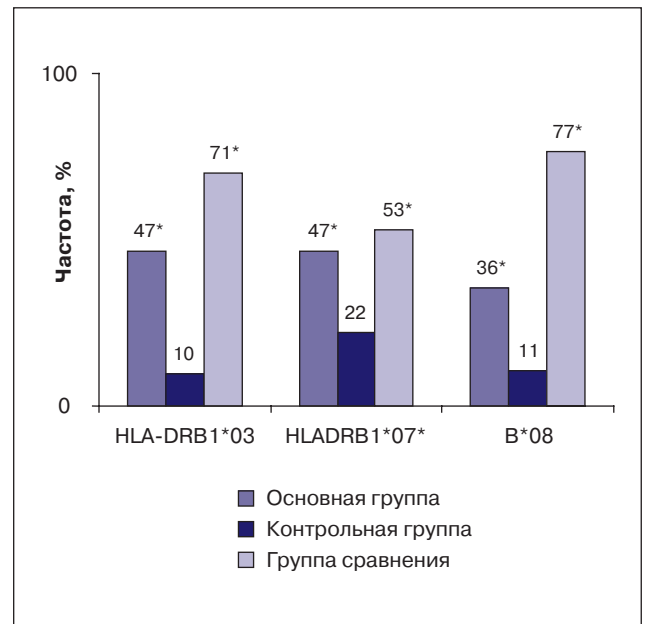
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пробандов (детей) в основной группе составил от 1 года до 8 лет (средний возраст — 5,9 ± 2,6 года).

**Рис. 1.** Распределение частоты HLA-аллелей DQB1\*02 и DQB1\*03 в группах больных целиакией и здоровых новорожденных



**Рис. 2.** Распределение частоты HLA-аллелей DRB1\*03, DRB1\*07 и В\*08 в группах больных целиакией и здоровых новорожденных



Примечание. Здесь и на рис. 2, 3

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в контрольной группе.

Возраст пробандов (взрослых) в группе сравнения варьировал от 19 лет до 81 года (средний возраст —  $48 \pm 17$  лет). Контрольная группа была представлена новорожденными, условно здоровыми детьми.

Данные частоты встречаемости HLA-DQB1\*02 и HLA-DQB1\*03 в основной, контрольной группах и группе сравнения представлены на рис. 1. Установлено, что HLA-специфичность DQB1\*02, соответствующая антигену HLA-DQ2, у детей и взрослых с целиакией встречается в 2,5–3 раза чаще, чем у детей контрольной группы. Специфичность DQB1\*03 у детей с целиакией встречается в 1,7 раз чаще, чем у детей контрольной группы. У взрослых пациентов напротив, эта специфичность встречается реже, чем в контрольной группе. Причина таких различий между группами больных не ясна. Данных, объясняющих этот факт, в литературе найдено не было. Возможно, такой результат связан с немногочисленностью группы. Этот факт, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Следует отметить, что у 16 (57%) пациентов из основной группы найдены аллельные варианты DQB1\*03, которые не экспрессируют гетеродимер DQ8. Эти результаты совпадают с данными, полученными Кондратьевой Е. И. и соавт., согласно которым HLA-маркеры целиакии (DQA1\*0501 и DQB1\*0201) были обнаружены у 80% больных детей [16].

Анализ частоты встречаемости аллелей DRB1\*03, DRB1\*07 и В\*08 в основной и контрольной группах, а также группе сравнения представлен на рис. 2.

Установлено, что DRB1\*03 у больных целиакией встречался в 5–7 раз чаще, чем в контрольной группе. Различия в частоте DRB1\*07 были менее значительны: у больных целиакией аллель встречалась в 2–2,5 раза чаще, чем у здоровых новорожденных. Кроме того, были обнаружены статистически значимые различия в частоте В\*08. Частота этого аллеля у детей с целиакией была в 3 раза, а у взрослых — почти в 7 раз выше, чем у здоровых новорожденных. Интересно, что у больных детей частота аллеля В\*08 была вдвое ниже, чем у взрослых больных. Однако из-за небольшого объема выборки статистически значимых различий обнаружить не удалось. Частоты всех специфичностей локусов А\* и Сw\*, а также некоторых специфичностей локусов В\* (HLA-B\*07, В\*13–15, В\*18, В\*27, В\*35, В\*38–41, В\*44–47, В\*49–52, В\*55, В\*58), DRB1\* (HLA-DRB1\*01, DRB1\*04, DRB1\*08, DRB1\*11–15) и DQB1\* (HLA-DQB1\*04–06), в сравниваемых группах не различались.

В результате исследования у взрослых и детей, больных целиакией, было выявлено 2 варианта совместно встречающихся специфичностей — гаплотипов, частота которых была существенно выше, чем у детей контрольной группы. Так, гаплотип В\*08–DRB1\*03–DQB1\*0201 обнаруживался у больных целиакией в 6–11 раз чаще, а гаплотип DRB1\*07–DQB1\*0202 — 5–6 раз чаще, чем у детей контрольной группы (рис. 3). Следует отметить, что встречаемость второго варианта гаплотипа в основной группе и группе сравнения была приблизительно равна, тогда как первый вариант гаплотипа встречался

среди взрослых пациентов вдвое чаще, чем среди детей, больных целиакией. Для выяснения причин этого различия между группами пациентов необходимы дальнейшие исследования. Важно, что 2 пробанда из основной группы и 5 пробандов из группы сравнения имели оба указанных гаплотипа. Однако при изучении историй болезни пациентов не было выявлено каких-либо различий в течении заболевания между пациентами с одним или обоими гаплотипами. Роль таких сочетаний в литературе не описана. Этот факт, несомненно, интересен и также требует дальнейшего изучения.

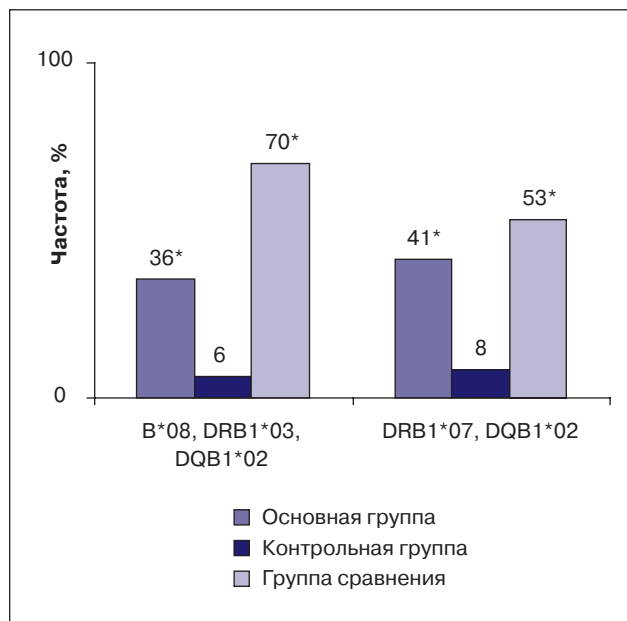
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что значимыми факторами генетической предрасположенности к развитию целиакии являются отдельные специфичности HLA-DQB1\*02, DQB1\*03, DRB1\*03, DRB1\*07 и В\*08 и гаплотипы В\*08–DRB1\*03–DQB1\*02 и DRB1\*07–DQB1\*02. Результаты HLA-типирования имеют прогностическое значение, позволяя выявлять индивидуальный риск развития заболевания и проводить генетическое прогнозирование среди здорового населения и в семьях больных целиакией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Лысыков Ю.А. Клинические аспекты целиакии у детей. Пособие для практических врачей-педиатров. — М., МедЭкспертПресс, 2007: 10–16, 45–47.
2. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. HLA 50 лет: 1958–2008. — Тверь: Триада, 2008: 36–37.
3. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. — М.: Анахарсис, 2007: 38–47.
4. Бельмер С.В. Целиакия. Иммунологическая теория патогенеза целиакии // РМЖ. — 1996; 4 (3): 15.
5. Green P, Jabri B. Coeliac disease // Lancet. — 2003; 362: 383–391.
6. Green P.H., Cellier C. Celiac disease // N. Engl. J. Med. — 2007; 357: 1731–1743.
7. Kim C.Y., Qartsten H., Bergseng E. et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004; 101 (12): 4175–4179.
8. Malamut G., Meresse B., Cellier C., Cerf-Bensussan N. Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet? // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2009; 33 (8–9): 635–647.
9. Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease // Annu. Rev. Immunol. — 2000; 18: 53–81.
10. Вохмянина Н.В., Эмануэль В.Л. Современная концепция диагностики целиакии // Клинико-лабораторный консилиум. — 2006: 20–22.

**Рис. 3.** Распределение частоты HLA-гаплотипов В\*08-DRB1\*03–DQB1\*02 и DRB1\*07–DQB1\*02 у больных целиакией и здоровых новорожденных



11. Louca A.S., Sollid L.M. HLA in celiac disease: unraveling the complex genetics of a complex disorder // Tissue Antigens. — 2003; 61: 105–117.
12. Karell K. Dissecting genetic susceptibility to gluten sensitivity: HLA-linked risk factors in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. Academic dissertation. Helsinki, 2003: 17.
13. Tollefsen S., Arentz-Hansen H., Fleckenstein B. et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease // J. Clin. Invest. — 2006; 116 (8): 2226–2236.
14. Lopez-Vazquez A., Fuentes D., Rodrigo L. et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population // Am. J. Gastroenterol. — 2004; 99 (4): 662–667.
15. Walker-Smith J.A., Sandhu B.K., Isolauri E. et al. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. Guidelines prepared by the ESPGHAN working group of acute diarrhea // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997; 24: 619–620.
16. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Рудко А.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных вариантов генов-модификаторов с целиакией у детей и подростков Томской области // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. — 2006; 20: 68–72.

С.М. Харит<sup>1</sup>, М.К. Ерофеева<sup>2</sup>, Н.Ю. Никаноров<sup>2</sup>, В.В. Романенко<sup>3</sup>, С.В. Комлева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> НИИ гриппа Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург

<sup>4</sup> Детская городская больница № 8, Екатеринбург

## Безопасность вакцинации детей субъединичной адъювантной гриппозной вакциной, полученной с применением клеточной технологии: результаты двойного слепого рандомизированного исследования

### Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунопрофилактики НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59

Статья поступила: 01.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Анализируются результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах, имевшего целью изучение безопасности инактивированной субъединичной адъювантной вакцины «Гриппол Нео» при вакцинации детей в возрасте 3–17 лет. Вакциной сравнения служила инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол плюс». Особенностью вакцины «Гриппол Нео» является содержание антигенов вируса гриппа, выращенного на культуре клеток MDCK. Показана хорошая переносимость и высокий профиль безопасности вакцинного препарата. Полученные результаты позволяют рекомендовать вакцину «Гриппол Нео» для массовой специфической профилактики гриппа в детской практике, в том числе в рамках Национального календаря профилактических прививок.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вакцинация, «Гриппол Нео».

S.M. Kharit<sup>1</sup>, M.K. Yerofeyeva<sup>2</sup>, N.Yu. Nikanorov<sup>2</sup>, V.V. Romanenko<sup>3</sup>, S.V. Komleva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Scientific Institute of Children's Infections, St.-Petersburg

<sup>2</sup> Scientific Institute of Influenza, North-West Department of Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg

<sup>3</sup> Center of Hygiene and Epidemiology in Sverdlovsk Region, Yekaterinburg

<sup>4</sup> Children's Clinical Hospital № 8, Yekaterinburg

## Safety of cell-derived subunit adjuvanted influenza vaccine for children vaccination: double-blind randomized clinical trial

This article presents the safety data for cell-derived inactivated subunit adjuvanted influenza vaccine «Grippol Neo» in children 3–17 years old in comparison with reference egg-derived inactivated subunit vaccine «Grippol plus». Good test vaccine tolerability and high efficacy profile is demonstrated. Based on the results obtained vaccine «Grippol Neo» is recommended for mass influenza prophylaxis in pediatry, including National Immunization Schedule.

**Key words:** children, influenza, vaccination, «Grippol Neo».



Ежегодно в общей структуре инфекционных заболеваний более 90% всех случаев составляют грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [1, 2]. При этом у 18–40% детей, перенесших грипп, развиваются различные осложнения [3]. Наиболее эффективным и научно обоснованным методом профилактики гриппа остается вакцинация. Основная цель иммунизации против гриппа — снижение заболеваемости в период эпидемического подъема, а также — числа осложнений и летальных исходов после перенесенного заболевания.

Благодаря ежегодному проведению иммунизации против гриппа, в последние годы в России отмечается невысокий уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ, медленный эпидемический подъем и незначительная интенсивность [1]. В первую очередь, это обусловлено наличием так называемой «иммунной прослойки» среди населения. Профилактика гриппа среди детей важна как в связи с особенностями самого вируса (воздушно-капельный способ передачи, высокая контагиозность), так и с длительным совместным пребыванием детей в организованных коллективах — в детских садах, школах и т.д. Именно вакцинопрофилактика позволяет снизить циркуляцию вируса в популяции, сократить число восприимчивых лиц, тем самым препятствуя массовому развитию заболевания в целом.

Опыт вакцинации детей в других странах показал, что создание «иммунной прослойки» среди детей дошкольного и школьного возраста позволяет в значительной степени снизить заболеваемость у взрослых и пожилых людей. Но несмотря на включение вакцинопрофилактики гриппа в Национальный календарь профилактических прививок, доля детей, вакцинированных против этого заболевания, снижается: с 11,67 млн в 2007 г. до 10,56 млн в 2008 г. [1]. Основными причинами этого являются: недостаточная информированность педиатров и, соответственно, родителей о современных вакцинах против гриппа; рост числа детей с различными патологиями, в том числе с аллергическими заболеваниями, что провоцирует необоснованные медицинские отводы и, как следствие, снижение числа защищенных от гриппа детей.

В арсенале педиатров существуют современные безопасные и эффективные вакцины для профилактики гриппа. В России инактивированные субъединичные адьювантные вакцины представлены препаратами семейства «Гриппол». Преимуществами этих вакцин являются сниженная антигенная нагрузка (в 3 раза по сравнению со сплит- и субъединичными гриппозными вакцинами), наличие в составе иммуноадьюванта полиоксидония. Первая отечественная полимер-субъединичная вакцина против гриппа со сниженным содержанием антигенов была успешно внедрена в практику здравоохранения в 1996 г. и за годы применения зарекомендовала себя как эффективный и безопасный препарат для вакцинации детей с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста. В 2008 г. зарегистрирован ее усовершенствованный аналог — инактивированная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол плюс» (ЛСР-006981/08–010908).

Результаты оценки безопасности вакцины у взрослых позволили сделать заключение о высоком профиле безопасности и хорошей переносимости препарата [4] и стали основанием для проведения исследований по изучению безопасности вакцины у детей. Исследования с участием детей показали высокую эффективность и безопасность вакцины у детей в возрасте от 3 до 17 лет [5–7], что в дальнейшем стало основанием для рекомендации ее применения при массовой вакцинопрофилактике гриппа. С 2009 г. вакцина используется в рамках Национального проекта «Здоровье» для иммунизации детей в возрасте от 3 лет.

В 2009 г. зарегистрирована инактивированная субъединичная адьювантная вакцина «Гриппол Нео» (ЛСР № 006029). Принципиальным отличием новой вакцины от ранее зарегистрированных является клеточная технология выращивания вируса на культуре клеток MDCK с последующим выделением антигенов по стандартной технологии. Основное преимущество новой технологии — более высокая безопасность прививки, поскольку культура клеток, в отличие от куриного яйца, представляет собой закрытую контролируемую систему. Кроме того, отсутствие в составе новой вакцины овальбумина и следов антибиотиков способствует расширению прививаемых контингентов, уменьшая число необоснованных медицинских отводов. Новая вакцина не содержит консервантов, производится по международным стандартам Good Manufacturing Practice в современной форме выпуска — предварительно наполненный шприц-доза со специальной атравматической иглой для безболезненной вакцинации.

Новая вакцина наиболее полно соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения к разработке гриппозных вакцин [8]. Она безопасна и высокоэффективна для всех групп населения, характеризуется эффективным иммунным ответом при сниженном содержании антигенов, производится в индивидуальных шприц-дозах без консервантов. В исследованиях с участием взрослых добровольцев была показана высокая безопасность новой вакцины с клеточной технологией выращивания вируса, отсутствие токсического и аллергизирующего действия, высокие иммуногенные свойства [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение реактогенности и безопасности новой субъединичной адьювантной вакцины «Гриппол Нео» у детей в возрасте от 3 до 17 лет.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В эпидемическом сезоне с октября 2009 г. по апрель 2010 г. на базе НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург) проведена вакцинация 20 детей в возрасте 12–17 лет; на базе НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург) — 40 детей в возрасте 15–17 лет и на базе ДГБ № 8 (Екатеринбург) — 120 детей в возрасте 3–11 лет. Клиническое наблюдение в поствакцинальном периоде осуществлялось в течение 3 мес. Исследования проведены в строгом соответствии с Протоколом клинического исследования, утвержденным Комитетом по этике МЗ СР РФ и Федеральной службой по надзору в сфере

здравоохранения и социального развития, и согласованным Комитетом МИБП и ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича. Родители каждого ребенка, принявшего участие в исследовании, а также сами вакцинируемые в возрасте старше 14 лет, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах.

Рандомизацию проводили централизованно, поэтапно, с учетом возрастных групп вакцинируемых и с использованием таблиц случайных чисел. При формировании групп привитых использовался метод простой рандомизации.

В качестве препарата сравнения использовали отечественную полимер-субъединичную аллантаоисную гриппозную вакцину без консерванта в шприц-дозе, применяемую в рамках национального проекта «Здоровье» для иммунизации детей.

Исследуемый препарат (культуральная вакцина) и вакцина сравнения (аллантаоисная вакцина) имели идентичную упаковку, были зашифрованы специалистами ГИСК им. Л. А. Тарасевича, не принимавшими участия в исследовании. Серии препаратов были дешифрованы после завершения клинического исследования, получения всех результатов исследования и представления результатов исследования в ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Обе вакцины производства ООО ФК «Петровакс» (Россия) представляют собой очищенные протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из вирусов гриппа типа А и В, связанные с водорастворимым иммуoadъювантом N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (полиоксидоний). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее 5 мкг гемагглютинина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А (H1N1), А (H3N2), В и 500 мкг полиоксидония в фосфатно-солевом буфере. Вакцины не содержат консерванта.

Участники клинического исследования были включены в исследование в соответствии со следующими критериями:

- информированное согласие родителей (для детей в возрасте 3–13 лет) и детей в возрасте старше 14 лет;
- здоровые дети и подростки обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет;
- проведение предыдущей вакцинации против гриппа не ранее, чем за 6 мес до настоящего исследования.

В исследование не включали детей:

- участвующих в другом исследовании;
- с острыми инфекционными и неинфекционными заболеваниями, включая период реконвалесценции, менее 1 мес с момента клинического выздоровления;
- имеющих в анамнезе указание на аллергическую реакцию на белковые препараты (в том числе с сенсибилизацией к белку куриного яйца);
- перенесших гепатит или менингококковую инфекцию, менее чем за 6 мес до начала исследования;
- с системными заболеваниями соединительной ткани;
- с хроническими заболеваниями в стадии обострения;

- с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации (органические поражения центральной нервной системы, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, почечная или печеночная недостаточность, онкологические заболевания, ВИЧ и ВИЧ-ассоциированные заболевания).

Все дети перед введением вакцин были осмотрены врачом, опрошены для выявления противопоказаний к прививке, у них проведена термометрия, измерено артериальное давление (у детей в возрасте старше 10 лет), частота сердечных сокращений, собран анамнез. На каждого привитого была заведена «Индивидуальная регистрационная карта» для наблюдения за развитием в поствакцинальном периоде общих и местных реакций. Дети, удовлетворяющие критериям включения, были рандомизированы в две группы наблюдения: 1-я — 90 человек, привитых культуральной вакциной, 2-я — 90 человек, привитых аллантаоисной вакциной. Вакцинацию проводили в три этапа. После констатации факта слабой реактогенности у детей старшего возраста (12–17 лет) была проведена иммунизация следующей группы детей в возрасте 7–11 лет, далее — в аналогичном режиме детей в возрасте 3–6 лет.

Вакцинацию выполняли внутримышечно в верхнюю треть плеча в объеме 0,5 мл однократно в соответствии с инструкциями по применению вакцин. После введения вакцины привитые в течение 30 мин находились под наблюдением врача, ответственного за проведение вакцинации, и в течение 5 дней под амбулаторным наблюдением медицинского персонала.

Оценку реактогенности проводили, анализируя развитие местных и системных реакций в поствакцинальном периоде, в течение первых 5 сут исследования, при ежедневном клиническом осмотре привитых после прививки. Далее оценивали состояние пациентов в течение 3 нед после прививки путем опроса по телефону и амбулаторно.

Течение поствакцинального периода в течение первых 5 дней оценивали как гладкое или осложненное. Гладким — считали отсутствие интеркуррентных заболеваний. Под осложненным течением поствакцинального периода понимали присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации. Согласно принятым методам трактовки течения вакцинального процесса [3, 11], оценка местных и общих реакций проводилась только у добровольцев с гладким течением вакцинального процесса. При таком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 5 дней после прививки, рассматривали как:

- слабые: появление субфебрильной температуры до 37,5°C и отсутствие симптомов интоксикации;
- средней силы: подъем температуры от 37,6 до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита);
- сильные: наличие лихорадки выше 38,6°C и выраженные проявления интоксикации.

При отсутствии температуры и симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали как слабые, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре, средние — при диаметре 25–50 мм и сильные — при диаметре > 50 мм.

Таблица 1. Характеристика групп детей, включенных в исследование

Показатели	Культуральная вакцина			Аллантоисная вакцина		
	Возрастные группы			Возрастные группы		
	3–6 лет, n = 30	7–11 лет, n = 24	12–17 лет, n = 36	3–6 лет, n = 30	7–11 лет, n = 30	12–17 лет, n = 30
Возраст, годы	4,3 ± 1,0	9,4 ± 1,0	14,6 ± 2,4	5,1 ± 0,9	9,3 ± 1,5	15,1 ± 1,6
Мальчики/девочки, абс.	19/11	12/12	25/11	14/16	14/16	15/15

В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность, выраженность которой по субъективным ощущениям могла быть слабой, средней или выраженной.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений ± стандартное отклонение, качественные — в виде частоты события (в %). Сравнение количественных переменных выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп, качественных — с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [15].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемой вакциной привито 90 человек — 36 подростков в возрасте 12–17 лет, 24 ребенка 7–11 лет и 30 детей 3–6 лет. Препаратом сравнения привито также 90 детей: 30 подростков в возрасте 12–17 лет, 30 детей — 7–11 лет и 30 — 3–6 лет (табл. 1).

В течение 5 сут после вакцинации были учтены и рассмотрены любые жалобы вакцинируемых. Анализ клинических проявлений вакцинального процесса в течение этого периода показал, что 94,4% привитых как исследуемой вакциной, так и препаратом сравнения, переносили вакцинацию бессимптомно. Местные и общие реакции в группе привитых вакциной с клеточной тех-

# Гриппол® Нео

## Новый стандарт вакцинации

**Первая в мире субъединичная адъювантная вакцина с клеточной технологией получения антигенов**

Содержит только высокоочищенные антигены вирусов гриппа и иммуноадъювант Полиоксидоний

Не содержит консервантов

Производится по мировым стандартам GMP

Индивидуальная шприц-доза. Специальная атравматичная игла для безболезненной вакцинации

**Новая технология позволяет:**

- производить еще более безопасную вакцину
- прививаться лицам, страдающим аллергией на белок куриного яйца (ранее основное противопоказание к вакцинации)
- производить вакцину, не содержащую даже следов антибиотиков



Телефон горячей линии:  
**(495) 768-8150**  
[www.petrovax.ru](http://www.petrovax.ru)



Группа Компаний  
**ПЕТРОВАКС**

Препараты будущего – сегодня

нологией выращивания вируса были зарегистрированы в 5 (5,6%) случаях, в группе привитых вакциной, применяемой в рамках национального проекта «Здоровье» для детей, — также в 5 (5,6%) случаях (табл. 2). Различий в частоте случаев нарушений общего характера в сравниваемых группах обнаружено не было.

Через 30 мин после вакцинации ни у одного добровольца не выявлены ни местные, ни системные реакции. В дальнейшем, в первые 5 сут у всех 180 добровольцев не обнаружено местных реакций в виде припухлости, инфильтрата, покраснения, увеличения лимфатических узлов и прочее.

У одного добровольца из старшей группы, привитого культуральной вакциной, отмечалась боль в месте инъекции. Других проявлений вакцинального процесса не зарегистрировано. Боль прошла самостоятельно в течение часа. Ни в одной из групп не зафиксировано поствакцинальных осложнений. Следует отметить, что болезненность в месте инъекции — наиболее часто встречающийся симптом при иммунизации вакцинами, содержащими по 15 мкг антигена на каждый штамм, и может встречаться у 20–50% вакцинированных [12–14]. В данном исследовании доля детей с местной реакцией на исследуемый препарат составила 1,1%. Указанное преимущество было достигнуто в результате применения полимер-субъединичной и субъединичной адьювантной вакцин, которые характеризуются сниженной (до 5 мкг на штамм) антигенной нагрузкой, наличием в составе иммуоадьюванта полиоксидония и отсутствием консервантов. Современная форма выпуска используемых пре-

паратов (шприц-доза) также способствует повышению безопасности прививки для вакцинируемого.

В целом частота системных реакций у детей, вакцинированных культуральной и аллантоисной вакцинами, была сходной (табл. 3). Жалобы на нарушение общего характера в группе привитых исследуемой вакциной зарегистрированы у 4 (4,4%) детей, в группе с препаратом сравнения — у 5 (5,6%) детей ( $p = 1,000$ ). Среди привитых исследуемой культуральной вакциной реакции в виде головной боли отмечены у двоих детей средней и старшей возрастных групп, в виде кратковременного повышения температуры до  $37,2^{\circ}\text{C}$  — у одного ребенка младшей группы. В группе привитых вакциной сравнения реакция в виде головной боли зарегистрирована у 1 ребенка в старшей возрастной группе; в виде недомогания — у 2 детей средней возрастной группы и у 1 — старшей возрастной группы; боль в животе отмечена у 1 ребенка младшей возрастной группы. Во всех случаях системные реакции не вызывали нарушения общего самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства.

Осмотр врача-исследователя, термометрия и активный опрос всех наблюдаемых в течение последующих 2 нед (активный период наблюдения — 21 сут) не выявили новых реакций или жалоб, связанных с иммунизацией. Мониторинг заболеваемости вакцинированных в течение 3 мес поствакцинального периода выявил по 2 случая заболевания легкими формами острой респираторной инфекцией (ОРИ) в каждой группе (табл. 4).

**Таблица 2.** Число вакцинированных с местными и общими реакциями

Сведения о реакциях	Культуральная вакцина			Аллантоисная вакцина		
	Возрастные группы			Возрастные группы		
	3–6 лет, $n = 30$	7–11 лет, $n = 24$	12–17 лет, $n = 36$	3–6 лет, $n = 30$	7–11 лет, $n = 30$	12–17 лет, $n = 30$
Число лиц с общими или местными реакциями	1	2	2	1	2	2
Число лиц без реакций, абс. (%)	29 (96,7)	22 (91,7)	34 (94,4)	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,3)

**Таблица 3.** Частота развития общих реакций у привитых детей

Регистрируемые реакции	Культуральная вакцина			Аллантоисная вакцина		
	Возрастные группы			Возрастные группы		
	3–6 лет, $n = 30$	7–11 лет, $n = 24$	12–17 лет, $n = 36$	3–6 лет, $n = 30$	7–11 лет, $n = 30$	12–17 лет, $n = 30$
Головная боль	–	1	1	–	–	1
Недомогание	–	1	–	–	2	1
Боль в животе	–	–	–	1	–	–
Температурная реакция	1	–	–	–	–	–
Всего	1	2	1	1	2	2



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка безопасности субъединичной адъювантной вакцины с клеточной технологией выращивания вируса у здоровых детей в возрасте от 3 до 17 лет в сравнении с коммерческой гриппозной «аллантаисной» вакциной, используемой в рамках национального проекта «Здоровье» для иммунизации детей, подтвердила, что оба препарата производства ООО ФК «Петровакс» мало-реактогенны, хорошо переносятся детьми и имеют высокий профиль безопасности. Из 180 вакцинированных детей болезненность в месте введения отмечена только у одного ребенка. Общие реакции зарегистрированы у небольшого числа детей и во всех случаях были классифицированы как ожидаемые поствакцинальные реакции слабой степени выраженности. Частота общих реакций на исследуемую вакцину не отличается от таковой при применении препарата сравнения. В соответствии с полученными результатами вакцинации в инструкцию

**Таблица 4.** Заболеваемость ОРВИ детей в течение 3 мес после прививки

Вакцины	Сроки возникновения		
	1 мес	2 мес	3 мес
Культуральная	1	1	–
Аллантаисная	–	1	1

по применению вакцины «Гриппол Нео» были внесены соответствующие изменения: вакцина рекомендована для иммунизации детей в возрасте от 3 лет и старше. Указанные вакцины можно рекомендовать для массовой профилактики гриппа в детской практике, в том числе — в рамках Национального календаря прививок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1) январь-май 2010 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. URL: [www.rospotrebnadzor.ru](http://www.rospotrebnadzor.ru)
3. Иммунопрофилактика-2009 (Справочник, 9-е издание, дополненное) / под ред. Таточенко В.К. — М., 2009.
4. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол плюс — современная защита от гриппа // РМЖ. — 2008; 16 (23): 1507–1509.
5. Харит С.М., Начарова Е.П., Черняева Т.В. Безопасность инактивированной полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины. Пострегистрационное наблюдение // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (4): 37–41.
6. Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол плюс // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009; 1: 40–45.
7. Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 47–51.

8. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. World Health Organization 2006. URL: <http://www.who.int/>
9. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Харит С.М. и др. Вакцина Гриппол Нео: Результаты клинических исследований безопасности и реактогенности (фаза II) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009; 5: 54–60.
10. Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Иммуногенность новой гриппозной вакцины // Лечащий врач. — 2009; 10: 77–79.
11. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Пособие для врача / под ред. В.В. Ивановой. — М., 2007.
12. Khan A.S., Polezhaev F., Vasiljeva R. et al. Comparison of US inactivated split-virus and Russian live a attenuated cold-adapted trivalent influenza vaccine in Russia schoolchildren // J. Infect. Dis. — 1996; 173 (2): 453–456.
13. Halperin S.A., Smith B., Mabrouk T. et al. Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated, mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors and children // Vaccine. — 2002; 20 (7–8): 1240–1247.
14. Couch R.B. Seasonal inactivated influenza virus vaccines // Vaccine. — 2008; 26 (4): 5–9.
15. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1975.

С.И. Эрдес, Б.О. Мацукатова

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

## Распространенность и особенности запоров у детей в России: результаты популяционного исследования

### Контактная информация:

Эрдес Светлана Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-88-41, e-mail: erdes@mma.ru

Статья поступила: 15.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Актуальность проблемы запоров обусловлена неуклонным ростом их распространенности среди детей, необходимостью своевременного выявления больных для назначения адекватной терапии. Целью исследования явилось изучение распространенности и клинических особенностей запоров у детей с учетом диагностических критериев Римского консенсуса III. Проведено анкетирование 1216 детей или их родителей в Центральном, Северном и Южном Федеральных Округах РФ. Возраст обследованных составил от 1 мес до 18 лет. Частота запоров составила 59%. Выявлена высокая частота функциональных кишечных нарушений: затруднение акта дефекации, длительное пребывание в туалете, переполнение или вздутие живота, ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации, патологические изменения стула. Показано участие спастического компонента в формировании запоров. Выявлена высокая частота осложнений запоров. Кроме того, установлена высокая частота функциональных нарушений у детей с нормальной кратностью дефекаций. Анализ качества жизни детей с запорами показал, что в 2/3 случаев эта патология влияла как на общее состояние пациентов, так и на их повседневную деятельность и учебу. Проведенное исследование подтвердило, что существующие показатели не отражают истинной частоты запоров в детской популяции.

**Ключевые слова:** дети, функциональный запор, распространенность.

В современном мире актуальность проблемы запоров обусловлена неуклонным ростом их распространенности как среди взрослого населения, так и у детей. Запоры влияют на качество жизни пациентов, которое при отсутствии адекватного изменения образа жизни и коррекции питания, а также соответствующей тера-

пии прогрессивно снижается. В этой связи проблема своевременной диагностики и лечения пациентов с запорами весьма актуальна.

По данным различных авторов, распространенность запоров среди взрослого населения высокоразвитых стран варьирует от 4 до 45% [1–19], а среди детей —

S.I. Erdes, B.O. Matsukatova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Prevalence and peculiarities of constipation in children in Russia: population study

Topicality of problem of constipation is conditioned by steady growth of its prevalence in children, and by need of timely revelation of such patients for administration of proper therapy. The objective of this study was evaluation of prevalence and clinical peculiarities of constipation in children taking into account diagnostic criteria of Rome Consensus III. A questionnaire poll of 1,216 children or their parents in Central, North and South Federal Districts of Russian Federation was performed. Patients 1 month — 18 years old participated this study. Frequency of constipation was 59%. The study showed high frequency of functional intestinal disorders: impediment of defecation, prolonged stay in toilet, overflow or swelling of stomach, feeling of incomplete defecation, pathological changes of stool. Spastic component plays significant role in formation of constipation. The frequency of complications of constipation was low. Authors showed frequent presence of functional disorders in children with normal regimen of defecation. Analysis of quality of life was performed. It showed that constipation has an influence on common state of health, usual activity and studying of patients. Authors made a conclusion that present data does not reflect true rate of children's constipations.

**Key words:** children, functional constipation, prevalence.

от 0,7 до 34% [20–30]. В систематическом обзоре 21 эпидемиологического исследования G. Perras и соавт. оценили популяционную частоту запоров среди населения Европы и Океании, которая составила 17,1 и 15,3%, соответственно [31].

Согласно данным Международной организации функциональных желудочно-кишечных расстройств (International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders, IFFGD), 3–5% визитов к педиатру обусловлены жалобами на запор [32, 33]. Данные проведенных в последнее десятилетие популяционных исследований показали, что частота запоров у детей сопоставима с таковой у взрослых в большинстве стран Европы и Америки (табл. 1). По результатам шестимесячного наблюдения 482 детей в возрасте 4–17 лет (США) было выявлено, что 22,6% из них страдают запорами, у 4,4% отмечается каломазание, которое в 95% случаев связано с запорами [19]. Сходные данные были получены M. Saps и соавт., которые с помощью специальных вопросников обследовали детей в возрасте 9–11 лет [23]. Обращалось внимание на наличие и тяжесть таких симптомов, как боли в животе, запор, диарея, тошнота, рвота и т.д. Частота запора составила 18% среди всех опрошенных.

Еще более высокие оценки распространенности запоров были получены в исследованиях, проведенных в Латинской Америке, некоторых странах Западной Европы и России. В Великобритании, согласно данным D. Yong и соавт., запорами страдали 34% детей в возрасте от 4 до 7 лет [24]. Согласно данным опроса 391 ребенка в возрасте от 8 до 10 лет, проведенного в Бразилии, частота запоров составила 28%. Критерием диагностики запора послужило наличие у детей затруднения при дефекации до 2 раз и чаще в неделю, наличие каломазания [26]. Несмотря на недостаток эпидемиологических исследований в развивающихся странах, известны результаты опубликованного в 2009 г. исследования, проведенного в Шри-Ланка S. Rajindrajith и соавт.: запоры выявлены у 10,4% детей и подростков [27].

Данные о частоте запоров, согласно результатам исследований западноевропейских авторов, весьма разнятся. Так, результаты двух исследований, предпринятых в Италии приблизительно в одно и то же время

(2004–2005 гг.) дают показатель 0,7% у детей в возрасте от периода новорожденности до 17 лет [21] и 17,6% — от периода новорожденности до возраста 6 мес [20]. В Швеции, согласно данным анкетного обследования 8 тыс. детей, частота запоров составила 6,5% [25]. Таким образом, очевидно, что полученные данные весьма трудно интерпретировать, прежде всего, вследствие отсутствия единообразных критериев диагностики запоров у детей, и, соответственно, унифицированных вопросников для проведения эпидемиологических исследований. Согласно данным исследований, опубликованным в последние годы в Российской Федерации (РФ), частота запоров у детей составляет около 25–30%. В 2000–2004 гг. в Ставрополе обследованы 267 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет. Частота хронических запоров составила 21–25% [28]. Одно из последних исследований (2007 г.) проведено в Научном центре здоровья детей РАМН и Иркутской областной детской больницы. В результате обследования 887 детей разных возрастных групп (от 2 до 17 лет) хронические запоры диагностированы у 30% обследованных [29].

Очевидно, что запоры у детей имеют место значительно чаще, чем диагностируются. Трудности их выявления обусловлены не только возрастными особенностями нормальной частоты дефекаций у детей, но и необходимостью учета других признаков функциональных нарушений: затруднение и болезненность при дефекации, нарушение характера стула и др. Полноценная диагностика возможна при расширенном обследовании, включая анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, возрастных и связанных с полом характеристик и клинических особенностей запоров у детей с учетом диагностических критериев Римского консенсуса III.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали детей в возрасте от 1 мес до 18 лет. Исследование проведено в детских поликлиниках Центрального, Северного и Южного Федеральных Округов Российской Федерации. В ходе исследования

**Таблица 1.** Данные эпидемиологических исследований о распространенности запоров у детей

Исследования (год)	Страна	Возраст детей	Частота запора, %
D. Yong (1998)	Великобритания	4–7 лет	34
Araujo Sant'Anna (1999)	Бразилия	8–10 лет	28
E. Miele (2004)	Италия	0–12 лет	0,7
G. Iacono (2005)	Италия	0–6 мес	17,6
T.A. Садовнича (2005)	Россия	1 мес – 7 лет	21–25
M. Saps (2006)	США	9–11 лет	18
J.F. Ludvigsson (2006)	Швеция	2,5 года	6,5
V. Loening-Baucke (2007)	США	4–17 лет	22,6
E.B. Комарова (2007)	Россия	2–17 лет	30
S. Rajindrajith (2009)	Шри-Ланка	3–17 лет	10,4

проводилось анкетирование детей или их родителей во время визита к участковому педиатру. Анкета содержала 21 вопрос, в том числе по выявлению запора с учетом всех диагностических критериев Римского консенсуса III (2005) [30], выраженности симптомов, наследственности, проводимому лечению и субъективной оценке качества жизни. Критериями диагностики хронического запора послужили Римские критерии, так как известно, что запор у 95% детей носит функциональный характер [34]. Этими критериями являются:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- затруднение более чем при 1/4 дефекаций;
- вздутие живота или твердый кал более чем при 1/4 дефекаций;
- ощущение незавершенной эвакуации более чем при 1/4 дефекаций;
- чувство аноректальной обструкции/блокады более чем при 1/4 дефекаций;
- мануальная помощь при осуществлении более чем 1/4 дефекаций;
- отсутствие метаболических и эндокринных расстройств.

К критериям наличия запоров также можно отнести схваткообразные боли в животе, императивные, но безрезультатные позывы на дефекацию, чувство тяжести, «распирания» живота, метеоризм, чувство неудовлетворенности после дефекации. Критерием диагностики запора послужило сочетание двух и более симптомов, существующих в течение не менее 2 нед (у грудных детей и дошкольников) или 12 нед — у школьников [30].

Анализ результатов проведенного опроса проведен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1216 включенных в исследование детей мальчиков было 585 (48%), девочек — 631 (52%). Среди всех обследованных детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) было 201 (17%), старшего дошкольного (от 4 до 6 лет) — 345 (28%), младшего школьного (от 7 до 12 лет) — 478 (39%), старшего школьного (от 13 до 18 лет) — 191 (16%). Средний возраст составил  $7,8 \pm 4,3$  лет.

Поскольку для диагностики запора были выбраны критерии Римского консенсуса III пересмотра, мы предложили респондентам ответить на вопросы, относящиеся к выявлению клинических проявлений функционального запора. Согласно этим критериям хронический запор был выявлен у 718 (59%) опрошенных детей.

Изучение семейного анамнеза показало, что более трети всех обследованных детей — 450 (38%) имели близких родственников, страдавших запорами. Сравнительный анализ показал, что дети с запорами чаще имели семейную отягощенность анамнеза по запорам, нежели дети без запоров (49 и 20%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Примечательно, что почти половина всех опрошенных (570 детей — 47%) сообщили об изменении частоты стула при длительных поездках, нервных переживаниях, и связанном с этим изменении характера и режима питания. У большинства из них (418 детей — 73%) стул урежался, а у 152 (27%) — учащался.

Среди детей, страдающих запором, собственно задержка стула до 3 раз в неделю и реже беспокоила 474 (66%)

детей. Обращает внимание, что у детей с запором с высокой частотой регистрировались сопутствующие патологические проявления. Так, на ежедневное затруднение акта дефекации жаловались 102 (14%) ребенка и 476 (66%) — на периодическое. Натуживание при каждом опорожнении кишечника отмечали 79 (11%) детей, периодически возникающее — 510 (71%). Характерным для детей с запором было длительное пребывание в туалете, у 88 (12%) — при каждой дефекации и у 453 (63,1%) — иногда, периодически. У 487 детей (67,8%) отмечался жесткий (крепкий, твердый) стул в течение месяца. Патологический характер стула в виде «овечьего» стула ежедневно отмечали 38 (5,3%) детей, а время от времени — 414 (57,7%). Чувство распирания, переполнения или вздутие живота беспокоили 41 ребенка (5,7%) практически ежедневно, 522 (72,7%) — периодически. У 32 детей (4,5%) отмечалось ощущение неполного опорожнения при каждой дефекации, а у 386 (53,8%) — время от времени.

Настораживает тот факт, что нередко у детей были клинические проявления, которые следует расценивать, как осложнения запоров. Так, например, 153 (21,3%) ребенка жаловались на каломазание, причем 23 — ежедневно. Боль в области заднего прохода ощущали 250 (34,8%) детей; а во время дефекации — 26 (3,6%) регулярно, 328 (45,7%) — периодически. Наличие прожилок крови при каждом акте дефекации имело место у 14 детей (1,9%), время от времени эти проявления отмечал у себя 121 ребенок (16,9%). Высокая частота вышеперечисленных патологических проявлений является весьма тревожной, если не сказать шокирующей. Она, безусловно, свидетельствует о необходимости тщательного обследования детей с запорами, поскольку с высокой долей вероятности они могут быть проявлением органического или воспалительного заболевания дистальных отделов кишечника. Обращает на себя внимание и тот факт, что в общей сложности родители 159 (22,1%) детей сообщили, что применяют иногда ручное пособие (например, пальцевая эвакуация, поддержка рукой промежности) с целью опорожнить кишечник. Это может свидетельствовать о значимости дисфункции мышц тазового дна в генезе детских запоров.

Лечение детей с запорами должно носить комплексный характер. Большое значение имеет выработка соответствующих поведенческих навыков и стереотипов: тренировка привычки регулярно посещать туалет, документирование каждой дефекации (время, количество, место), правильное «приучение к горшку», поощрение продуктивного сидения в туалете и т.д. Родителям не рекомендуют наказывать и стыдить ребенка за длительное или непродуктивное пребывание в туалете.

При недавно возникших запорах бывает достаточно изменить характер питания. Большое значение в лечении запоров у детей придается правильному сбалансированному питанию. Для профилактики запора ребенок должен получать продукты (по возрасту), содержащие клетчатку и пищевые волокна. Постоянное внимание следует уделять соблюдению питьевого режима. Дополнительно ребенку необходимо давать жидкость с момента получения твердой пищи, содержащей клетчатку и пищевые волокна.

С лечебной целью изменялся характер питания у 71% детей с запорами. Примечательно, что из всех опро-



шенных на вопрос об изменении питания положительно ответили 565 пациентов (48%) или их родителей, при этом детей с запорами среди них оказалось 510 (90%). Таким образом, следует констатировать, что только коррекции питания у подавляющего большинства детей бывает недостаточно для решения имеющейся проблемы. С другой стороны, можно также предположить, что родители и их дети не в полной мере следуют рекомендациям врачей или недостаточно последовательны и упорны при соблюдении диеты.

При длительно существующих запорах кроме диетотерапии показано назначение медикаментозных средств, очистительных и гипертонических клизм, физиотерапии. Медикаментозная терапия включает применение слабительных препаратов, регуляторов моторики, а также пре- и пробиотиков. Слабительные средства используются родителями нередко еще до обращения к врачу, в то время как их применение требует дифференцированного и индивидуализированного подхода. Анализ применения слабительных средств показал, что они использовались более чем половиной пациентов (447 детей — 62%), причем 64 (9%) респондента использовали их регулярно, а 383 (53%) — периодически. Это весьма тревожный факт. Решение о назначении слабительного препарата ребенку может быть принято родителями только совместно с педиатром, ни в коем случае не самостоятельно. Любое слабительное не следует давать ежеднев-

но в течение длительного (месяцами!) времени, дабы не вызвать привыкания. Целью назначения слабительного средства у детей является не только стимуляция дефекации как таковой, но и, что гораздо важнее, выработка правильного физиологического стереотипа регулярной дефекации. С этой точки зрения необходимо еще раз подчеркнуть важность комплексного решения проблемы запора у ребенка, то есть педантичного следования всем требованиям.

На диаграмме (рис. 1) представлен спектр слабительных препаратов, применявшихся у опрошенных детей с целью борьбы с запором. Установлено, что чаще всего использовались препараты лактулозы и натрия пикосульфат (Гутталакс).

В педиатрической практике в качестве эффективных и безопасных слабительных средств широко используются препараты лактулозы. Она не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке. В толстой кишке в процессе бактериального разложения она распадается на короткоцепочечные жирные кислоты (молочную, уксусную, пропионовую, масляную). Это приводит к повышению осмотического давления в просвете кишки. Стимуляция кишечной моторики обеспечивается за счет увеличения объема каловых масс и прямого действия на кишечную стенку. Так как лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, ее применение не влияет на электролитный состав крови и не приводит к потере электролитов через желудочно-



## Бускопан®

Останавливает спазмы,  
останавливает боль!

- Быстрое устранение боли
- Направленное действие
- Натуральная основа

Взрослые и дети старше 6-ти лет:

- 1–2 супп. 3–5 раз/сутки
- 1–2 табл. 3–5 раз/день

**Бускопан® — препарат выбора при болях и спазмах в области живота**

Суппозитории ректальные П № 014739/01 от 14.04.2009  
Таблетки, покрытые оболочкой П № 014393/01 от 06.03.2009  
Рег. номер: П №015238/01 от 27.01.2010.



## Гутталакс®

Эффективное слабительное с мягким действием и удобным подбором индивидуальной дозы



### Способ применения и дозы

- Взрослые и дети старше 10 лет:  
10–20 капель (5–10 мг)
- Дети от 4 до 10 лет:  
5–10 капель (2,5–5 мг)

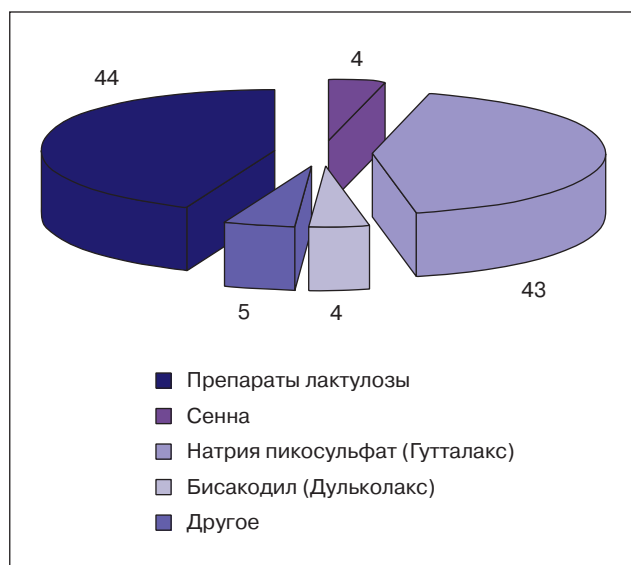


Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»: 119049 г. Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1; тел.: (495) 411 78 01; факс: (495) 411 78 02



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

**Рис. 1.** Слабительные средства, применявшиеся детьми с запором



кишечный тракт. Эти два фактора имеют большое значение у новорожденных и грудных детей, склонных к развитию экзикоза [35]. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты отмечаются редко. Назначают лактулозу в дозе от 5 до 30 мл 1–2 раза в день натощак, в возрасте до 1 года начальная доза препарата составляет 10 мл, поддерживающая — 5 мл. В возрасте от 1 до 6 лет начальная доза составляет 15 мл, поддерживающая — 10 мл, в возрасте 7–14 лет начальная доза составляет 25–30 мл, поддерживающая — 20 мл. Есть сообщения о применении лактулозы курсами продолжительностью до 6 мес с целью стойкого закрепления у детей рефлекса на дефекацию [35].

Другой препарат, натрия пикосульфат (Гутталакс) является слабительным средством местного действия триарилметановой группы. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате чего ускоряется продвижение кишечного содержимого. Препарат действует только на уровне толстой кишки. От молекулы натрия пикосульфата отщепляется сульфатный радикал за счет деятельности обитающих в толстой кишке сульфатазопроизводящих бактерий, и препарат превращается в его активную форму — свободный дифенол. Он стимулирует рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливает ее перистальтику. Препарат эффективен при запорах, обусловленных гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки. Он уменьшает всасывание электролитов и воды, усиливает перистальтику кишечника. Гутталакс назначается детям в возрасте 4–10 лет по 5–10 капель вечером; старше 10 лет — по 10–20 капель вечером. Слабительное действие развивается через 6–12 ч после приема, поэтому предпочтительным является назначение препарата вечером, с целью формирования соответствующего физиологического стереотипа утренней дефекации. Безопасность и эффективность натрия пикосульфата подтверждены многочисленными рандомизированными клинически-

ми испытаниями. Жидкая форма препарата натрия пикосульфата обуславливает удобство его применения у детей, позволяет гибко подбирать оптимальную дозу медикамента, начиная с 4–5 капель. Назначение лекарства детям не вызывает у них негативных реакций, поскольку натрия пикосульфат не имеет ни вкуса, ни запаха, его можно добавлять в пищу или питье.

Поскольку у каждого пациента имеется несколько причин возникновения запоров, их различают по механизмам развития: обусловленные расстройствами моторики либо эвакуации. Считается, что первый вариант, характеризующийся замедлением движения каловых масс и, нередко, слабостью внутрибрюшного давления, более характерен для детей старшего возраста и подростков. Нарушение эвакуации из прямой кишки принято рассматривать как ведущий механизм хронических идиопатических запоров у детей раннего возраста. Однако, по нашему мнению, участие этих и других механизмов в формировании запоров у детей разного возраста окончательно не установлено и требует дальнейших исследований. Это представляется важной в практическом плане задачей, так как определяет особенности терапевтических подходов. В проведенном нами исследовании было обращено внимание на выраженность спастического компонента запоров. Спастические боли в животе во время дефекации беспокоили более половины детей с запорами — 61%, причем регулярно — 5%, время от времени — 56%. «Овечий» стул периодически наблюдался у 63% детей. Полученные нами результаты свидетельствуют об участии спастического компонента в формировании запоров у детей. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для выяснения возрастных патогенетических особенностей формирования запоров у детей.

При спастических запорах, которые могут сопровождаться болями в животе, может быть эффективно назначение спазмолитического средства гиосцина булилбромида (Бускопан). Препарат относится к числу М-холиноблокаторов направленного действия, избирательно подавляющих высвобождение ацетилхолина в области периферических окончаний мускариновых рецепторов 2 и 3 типов [36], которые локализируются преимущественно в стенке желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря и билиарных протоках. Одновременно гиосцина булилбромид оказывает ганглиоблокирующее действие, подавляя высвобождение ацетилхолина в спинальных ганглиях, и потому является одним из наиболее мощных спазмолитиков. Будучи четвертичным аммониевым производным, гиосцин-N-бутилбромид не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем антихолинэргическое влияние на ЦНС отсутствует. Абсорбция гиосцина булилбромида при пероральном приеме составляет 3–8%, при ректальном введении — 3%. При этом низкое всасывание не влияет на степень выраженности спазмолитического действия. В связи с белками плазмы крови вступает 3–11% абсорбированного препарата. Максимальная концентрация гиосцина булилбромида в плазме достигается через 1–2 часа после перорального приема. Свидетельством избирательности действия гиосцина булилбромида является высокое его содержание в гладкой мускулатуре, превышающее его концентрацию в плазме крови. Для пре-

парата характерно быстрое наступление спазмолитического действия (через 20–30 мин после приема внутрь) и длительное сохранение эффекта (на протяжении 2–6 ч). Гиосцина булилбромид выводится в неизменном виде почками: период полувыведения его составляет 4,2 часа. Существенным преимуществом гиосцина булилбромида является низкая биодоступность — лишь небольшое количество лекарственного вещества (0,5%) попадает в системный кровоток. Препарат концентрируется преимущественно в спазмированных участках гладких мышц органов-мишеней. С низкой биодоступностью связана минимальная выраженность системных эффектов препарата. По этому показателю Бускопан выгодно отличается от дротаверина, биодоступность которого составляет 25–91%, что вызывает выраженное системное действие. Избирательность действия препарата является решающим показателем при выборе спазмолитика для применения у детей. Препарат выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, и ректальных суппозиториях по 10 мг, что очень удобно для применения в педиатрии. Гиосцина булилбромид назначается детям в возрасте старше 6 лет по 1–2 таблетке (10 мг) 3–5 раз в день или по 1–2 суппозитория (10 мг) 3–5 раз в день *per rectum*. Средство может применяться как для кратковременного симптоматического лечения боли в животе, так и для длительной курсовой терапии заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играет спазм.

Анкета, использованная в нашем исследовании, содержала также вопросы, касающиеся влияния запоров на состояние здоровья ребенка, его повседневную деятельность и учебу. Предлагалось ответить на вопросы, используя градации признака «не влияет», «немного» или «сильно, в значительной степени». Были получены сходные данные, касающиеся оценки влияния запора на состояние здоровья и жизнедеятельность ребенка (рис. 2). При этом оказалось, что значительное влияние запора на общее состояние здоровья и повседневную деятельность отмечал каждый 4–5 ребенок.

Учитывая значимость функциональных нарушений в формировании запоров, мы проанализировали их частоту у детей с нормальной частотой дефекаций ( $\geq 3$  в неделю). Группу таких пациентов составили 742 ребенка. Оказалось, что пятая часть таких детей периодически испытывала затруднения при дефекации, несколько меньше — ощущение неполного опорожнения кишечника. У трети детей отмечались спастические боли в животе, причем у небольшого числа детей — регулярно, тогда как в большинстве случаев — периодически. Нередко у детей с нормальной частотой дефекаций имели место и нарушения характера стула в виде «овечьего» или жесткого, твердого стула (табл. 2). Полученные результаты еще раз подтверждают, что в диагностике запоров важен учет не только кратности дефекаций, но и других проявлений функциональных нарушений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного в 2009 г. в Центральном, Северном и Южном Федеральных Округах РФ анкетирования 1216 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, частота хронического запора составила 59%. С целью выявления истинной частоты запоров были использованы критерии Римского консенсуса III пере-

Рис. 2. Качество жизни детей с запорами



Таблица 2. Симптомы функциональных нарушений у детей без задержки стула (n = 742)

Признак	Частота, абс. (%)
<b>Затруднение дефекации</b> • при каждом акте • иногда, периодически	4 (0,5) 156 (21,0)
<b>Наличие жесткого, твердого стула</b>	104 (14,0)
<b>Наличие «овечьего» стула</b> • при каждом акте • иногда, периодически	9 (1,2) 197 (26,5)
<b>Спастические боли в животе во время дефекации</b> • регулярно • иногда, периодически	12 (1,6) 235 (31,7)
<b>Ощущение неполного опорожнения кишечника</b> • при каждом акте • иногда, периодически	5 (0,7) 131 (17,7)
<b>Каломазание</b> • ежедневно • иногда	5 (0,7) 48 (6,5)

смотра (2005). Среди детей, страдающих запором, собственно задержка стула до 3 раз в неделю и реже беспокоила 66% обследованных. При этом отмечено, что у детей с запором с высокой частотой регистрировались и другие клинические проявления функциональных нарушений в соответствии с Римскими критериями III. К ним относились такие как затруднение акта дефекации, длительное пребывание в туалете, чувство распирания в животе, его переполнение или вздутие, ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации, патологические изменения стула (твердый, «овечий»). Показано участие спастического компонента в формировании запоров и высокая частота функциональных нарушений у детей с нормальной кратностью дефекаций.

Полученные результаты подтверждают положение о том, что в диагностике запоров важен учет не только кратности дефекаций, но и других проявлений функциональных расстройств. Согласно результатам проведенного опроса детей или их родителей оказалось, что нередко имели место клинические проявления, относящиеся к осложнениям запоров. Анализ качества жизни детей с запорами показал, что в 2/3 случаев эта патология влияла как на общее состояние пациентов, так и на их повседневную

деятельность и учебу. В целом, исследование подтвердило, что существующие показатели частоты запоров, согласно данным статистической отчетности, не отражают истинной частоты указанной патологии в детской популяции. Своевременное обследование детей позволит выявлять пациентов с органическими и воспалительными заболеваниями кишечника, а также назначать адекватную терапию для предупреждения возможных осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Siproudhis L., Pigot F., Godeberge P. et al. Defecation disorders: a French population survey // *Dis. Colon. Rectum.* — 2006; 49: 219–227.
- Garrigues V., Galvez C., Ortiz V. et al. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain // *Am. J. Epidemiol.* — 2004; 159: 520–526.
- Walter S., Hallbook O., Gotthard R. et al. A population-based study on bowel habits in a Swedish community: prevalence of faecal incontinence and constipation // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002; 37: 911–916.
- Haug T.T., Mykletun A., Dahl A.A. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002; 37: 294–298.
- Frexinos J., Denis P., Allemand H. et al. Descriptive study of digestive functional symptoms in the French general population // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1998; 22: 785–791.
- Gaburri M., Bassotti G., Bacci G. et al. Functional gut disorders and health care seeking behavior in an Italian non-patient population // *Recenti Prog. Med.* — 1989; 80: 241–244.
- Bassotti G., Bellini M., Pucciani F. et al. An extended assessment of bowel habits in a general population // *World J. Gastroenterol.* — 2004; 10: 713–716.
- Lopez Cara M.A., Tarraga Lopez P.J., Cerdan Oliver M. et al. Constipation in the population over 50 years of age in Albacete province // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2006; 98: 449–459.
- Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home // *Aging.* — 1991; 3: 161–170.
- Bommelaer G., Rouch M., Dapoigny M. et al. Epidemiology of intestinal functional disorders in an apparently healthy population // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1986; 10: 7–12.
- Texereau P., Liversain J.M. Epidemiology of intestinal functional disorders // *Presse Med.* — 1989; 18: 1281–1284.
- Chin A., Paw M.J., van Poppel M.N., van Mechelen W. Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities: a randomized controlled trial // *BMC Geriatr.* — 2006; 6: 9.
- Ludvigsson J.F. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children // *Acta. Paediatr.* — 2006; 95: 573–580.
- Howell S.C., Quine S., Talley N.J. Low social class is linked to upper gastrointestinal symptoms in an Australian sample of urban adults // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006; 41: 657–666.
- Campbell A.J., Busby W.J., Horwath C.C. Factors associated with constipation in a community based sample of people aged 70 years and over // *J. Epidemiol. Community Health.* — 1993; 47: 23–26.
- Bytzer P., Howell S., Leemon M. et al. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults // *Gut.* — 2001; 49: 66–72.
- Chiarelli P., Brown W., McElduff P. Constipation in Australian women: prevalence and associated factors // *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct.* — 2000; 11 (2): 71–78.
- Talley N.J., Howell S., Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004; 99: 1807–1814.
- Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence // *Arch. Dis. Child.* — 2007; 92 (6): 486–489.
- Iacono G., Merolla R., D'Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // *Dig. Liver. Dis.* — 2005; 37: 432–438.
- Miele E., Simeone D., Marino A. et al. Functional gastrointestinal disorders in children: an Italian prospective survey // *Pediatrics.* — 2004; 114: 73–78.
- Soligo M., Salvatore S., Emmanuel A.V. et al. Patterns of constipation in urogynecology: clinical importance and pathophysiologic insights // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006; 195: 50–55.
- Saps M., Sztainberg M., Di Lorenzo C. A prospective community-based study of gastroenterological symptoms in school-age children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006; 43 (4): 477–482.
- Yong D., Beattie R.M. Normal bowel habit and prevalence of constipation in primary-school children // *Ambulatory Child. Health.* — 1998; 4: 277–282.
- Ludvigsson J.F. Epidemiological study of constipation and other gastrointestinal symptoms in 8000 children // *Acta. Paediatr.* — 2006; 95 (5): 573–580.
- de Araujo Sant Anna A.M., Calcado A.C. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro, Brazil // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999; 29 (2): 190–193.
- Rajindrajith S., Devanarayana N.M., Mettananda S. et al. Constipation and functional faecal retention in a group of school children in a district in Sri Lanka // *Sri Lanka J. Child. Health.* — 2009; 38: 60–64.
- Садовничая Т.А. Особенности клинической картины хронических запоров у детей дошкольного возраста г. Ставрополя // *Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России, 2005.*
- Комарова Е.В., Петрова А.В., Потапов А.С. и др. Нарушение моторики толстой кишки при хронических запорах у детей // *Российский педиатрический журнал.* — 2007; 4: 28–30.
- Taminiau J., Benninga M. Pediatric clinical research will benefit from Rome III // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005; 41 (Suppl. 1): 30–31.
- Peppas G., Alexiou V.G., Mourtzoukou E., Falagas M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review // *BMC Gastroent.* — 2008; 8: 5.
- Felt B., Brown P., Coran A. et al. Functional constipation and soiling in children // *Clin. Farm. Pract.* — 2004; 6: 709–730.
- Rubin G., Dale A. Chronic constipation in children // *BMJ.* — 2006; 333: 1051–1055.
- Poenaru D., Roblin M., Duce S. et al. The pediatric bowel management clinic: Initial results of a multidisciplinary approach of functional constipation in children // *J. Pediatr. Surg.* — 1997; 32 (6): 843–848.
- Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Баранов К.Н. Хронические запоры у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2002; 1 (6): 56–61.
- Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // *Drugs.* — 2007; 67 (9): 1343–1357.



Н.Н. Заваденко<sup>1</sup>, Л.С. Гузилова<sup>1</sup>, А.Ф. Изнак<sup>2</sup>, Е.В. Изнак<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва<sup>2</sup> Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

# Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение

## Контактная информация:

Заваденко Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 29, тел.: (495) 670-85-20

Статья поступила: 12.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Проведено неврологическое и нейропсихологическое обследование 104 пациентов (58 мужского и 46 — женского пола) в возрасте от 12 до 19 лет, перенесших закрытую черепно-мозговую травму (ЧМТ) умеренной или тяжелой степени (ушиб мозга, диффузное аксональное повреждение) в период от 6 мес до 5 лет до включения в исследование. Рассматриваются отличия в клинической картине последствий ЧМТ у подростков по сравнению с ранее опубликованными данными для пациентов детского возраста. Последствия ЧМТ у подростков носят долговременный характер, сопровождаются нарушениями поведения и социальной адаптации, расстройствами координации движений и высших психических функций. У подростков, перенесших ЧМТ, очевидных нарушений может не наблюдаться до момента возвращения к школьному обучению, тогда и обнаруживается снижение способностей. Подтверждено положительное терапевтическое действие пептидергического ноотропного препарата церебролизин, связанное с коррекцией нарушений поведения, высших психических (память, внимание, управляющие функции) и двигательных (координация) функций, а также скорости когнитивных и моторных операций.

**Ключевые слова:** подростки, черепно-мозговая травма, последствия, терапия, ноотропные препараты, церебролизин.

Подростковый возраст является периодом бурного физического и психологического роста, эндокринной перестройки и одновременно — повышенного травматизма. Последствия перенесенных черепно-мозговых травм (ЧМТ) у подростков представляют серьезную медико-

социальную проблему, что связано не только со значительной распространенностью ЧМТ в данной возрастной группе, но и высокой частотой случаев тяжелой ЧМТ. Так, известно, что на долю лиц подросткового и юношеского возраста приходится около 20% случаев ЧМТ. Согласно

N.N. Zavadenko<sup>1</sup>, L.S. Guzilova<sup>1</sup>, A.F. Iznak<sup>2</sup>, Ye.V. Iznak<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian State Medical University, Moscow<sup>2</sup> Scientific Center of Psychical Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Consequences of severe craniocerebral injury in adolescents: clinical features and methods of treatment

Neurological and neuropsychological examination of 104 patients (58 boys and 46 girls) 12–19 years old who had closed moderate or severe craniocerebral injury (CCI) (cerebral contusion, diffusive axonal injury) 6 months — 5 years before inclusion to this study. Authors analyzed differences in clinical symptoms of CCI in adolescents compared to previously published data for pediatric patients. CCI consequences in adolescents are prolonged; they can be accompanied with disorders of movement coordination, high psychical functions, behavior and social adaptation. Obvious disorders can be hidden in adolescents experienced CCI until they are back to school education, though they reveal decrease of ability to education. Peptidergic nootropic drug Cerebrolysin proved its effectiveness for correction of disorders of behavior, high psychical (memory, attention, controlling functions) and motor (coordination) functions, and speed of cognitive and motor operations.

**Key words:** adolescents, craniocerebral injury, consequences, therapy, nootropic drugs, cerebrolysin.

данным Национального центра США по предупреждению и контролю травматизма, ежегодно медицинская помощь в связи с ЧМТ наиболее часто оказывается детям в возрасте до 4 лет (1035 человек на 100 тыс. населения), а также подросткам и юношам в возрасте 15–19 лет (661 на 100 тыс. населения) [1]. Причем, число случаев тяжелой ЧМТ, приводящей к инвалидизации, среди лиц в возрасте 15–19 лет было сопоставимо с числом таких же травм, регистрируемых в группе детей в возрасте от первого года жизни до 14 лет.

T. Stancin и соавт. изучали показатели качества жизни в трех группах подростков, перенесших за 4 года до проведенного исследования травматические повреждения [2]. Пациенты 1-й группы перенесли тяжелую ЧМТ, 2-й группы — ЧМТ средней тяжести, 3-й группы — только ортопедические повреждения. Самыми низкими оказались характеристики качества жизни у подростков в отдаленном периоде ЧМТ (как тяжелой, так и средней тяжести). Это проявлялось в недостаточности общего психосоциального функционирования, связанного с проблемами поведения, познавательной деятельности, общего состояния здоровья и внутрисемейными взаимоотношениями. В группе пациентов с тяжелой ЧМТ по сравнению с получившими только ортопедические повреждения хуже оказались также и показатели навыков общения, повседневного самообслуживания и общих адаптивных способностей.

Различают неврологические, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и социально-психологические последствия ЧМТ у детей и подростков [3–5]. Выраженность психоневрологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ в первую очередь определяется степенью ее тяжести в остром периоде. Особенности клинического течения и исходов ЧМТ у подростков связаны с анатомо-физиологическими особенностями пубертатного периода, характеризующегося глубокой перестройкой как эндокринной, так и центральной нервной системы (ЦНС). Клиническое улучшение в состоянии пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, не всегда означает завершение в течении патологических процессов в головном мозге, начавшихся в остром периоде. Это определяет необходимость совершенствования подходов к диагностике и лечению последствий ЧМТ в подростковом возрасте.

Целью настоящего исследования явилось изучение неврологических и нейропсихологических последствий закрытой ЧМТ умеренной или тяжелой степени у подростков с оценкой их динамики на фоне лечения.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 104 пациента (58 мужского и 46 — женского пола) в возрасте от 12 до 19 лет, обратившиеся в сроки от 6 мес до 5 лет после перенесенной

**Таблица 1.** Клинические формы закрытой ЧМТ у пациентов, включенных в исследование

Клинические формы закрытой ЧМТ	Подростки/юноши, абс.	Девочки/девушки, абс.
Ушиб головного мозга средней тяжести	36 (62)	37 (80)
Ушиб головного мозга тяжелой степени	19 (33)	7 (15)
Диффузное аксональное повреждение	3 (5)	2 (4)

закрытой ЧМТ средней и тяжелой степеней с жалобами на неврологические нарушения, развившихся как последствия ЧМТ. В остром периоде ЧМТ все подростки находились в стационаре, где на основании проведенного обследования был установлен диагноз закрытой ЧМТ средней или тяжелой степени. Диагностика формы ЧМТ осуществлялась на основании критериев классификации МКБ-10. Степень тяжести ЧМТ в остром периоде оценивалась по шкале комы Глазго и шкале, разработанной в НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко [6].

Клиническая картина ЧМТ в остром периоде соответствовала ушибам головного мозга или диффузному аксональному повреждению (табл. 1). Среди пациентов с ушибом головного мозга средней тяжести ( $n = 73$ ) сопутствующие субарахноидальные кровоизлияния диагностированы у 10 (14%), субдуральные гематомы — у 2 (3%), эпидуральные гематомы — у 6 (8%) пациентов. Среди подростков с ушибом головного мозга тяжелой степени ( $n = 26$ ) сопутствующие субарахноидальные кровоизлияния отмечались у 4 (15%), субдуральные гематомы — у 6 (23%), эпидуральные гематомы — у 3 (12%) пациентов.

В обследованную группу не включались подростки с указаниями в анамнезе на перинатальную патологию, задержки моторного и психического развития, а также на хроническую соматическую патологию и перенесенные неврологические заболевания.

Неврологическое обследование дополнялось оценкой нарушений со стороны моторики и координаторной сферы по методике M. V. Denckla [7]. Психологическое исследование включало комплекс методик, направленных на оценку состояния памяти (слухоречевой, зрительной и кинестетической), поддерживаемого и распределенного внимания. Исследование памяти осуществлялось с помощью методики «Диакор» [8]. Для оценки поддерживаемого внимания применялась корректурная проба в модификации Бурдона-Вос, распределенного внимания — тест Дж. Струпа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Неврологические последствия ЧМТ

Обследованные подростки обращались с жалобами на церебральные явления (94%), трудности школьного обучения (93%), нарушения сна (84%), головные боли (82%), снижение концентрации внимания (96%) и памяти (78%), двигательную расторможенность (29%), раздражительность (38%), речевые нарушения (40%).

В неврологическом статусе в 24 (23%) случаях отмечались чувствительные расстройства по типу гемипарезов, у 13 (12%) пациентов определялись центральные парезы конечностей со снижением мышечной силы до 3,5–4 баллов. Следует отметить, что парезы конечностей в обследованной нами группе пациентов встречались чаще, чем у детей в отдаленном периоде закрытой ЧМТ аналогичной степени тяжести (4%) [5], что сближает подростков с последствиями ЧМТ и взрослых пациентов с той же патологией. По мнению B. Wilson и соавт., подростки по сравнению со взрослыми не имеют преимуществ в восстановлении двигательных и чувствительных функций после тяжелых ЧМТ [9]. Тем не менее другие исследователи считают, что у подростков, как и у детей, в отдаленном периоде ЧМТ, в том числе тяжелой, возможно довольно быстрое восстановление двигательных и чувствительных расстройств благодаря достаточной высокой пластичности структур ЦНС [10].

Наиболее характерными оказались нарушения в координаторной сфере, которые у 74 (71%) подростков проявлялись в виде пошатывания в пробе Ромберга, труд-

ностях выполнения заданий на ходьбу по линии, интенции при выполнении пальценосовой пробы, адиадохокнеза, дисметрии в верхних конечностях. Элементы статико-локомоторной и динамической атаксии объективизировались с помощью методики М. В. Denckla [7], и в большинстве случаев были умеренно выраженными.

На рис. 1 и 2 приводятся результаты исследования моторики и координаторной сферы по методике М. В. Denckla [7] у пациентов с последствиями ЧМТ, распределенных на две возрастные группы (12–15 и 16–19 лет) в сравнении со здоровыми подростками. Согласно полученным данным, в обеих возрастных группах перенесшие ЧМТ подростки гораздо хуже, чем их здоровые сверстники справлялись с выполнением заданий на крупные локомоции, а также проб на чередование движений конечностей. Общие суммы баллов и оценки за первую и вторую части исследования у них были хуже (более высокими).

При определении времени выполнения 20 последовательных движений в пробах на мелкую моторику как у пациентов мужского, так и женского пола с последствиями ЧМТ результаты были хуже, чем у здоровых сверстников. Из 12 предлагавшихся заданий более низкие результаты были получены в возрастной группе 12–15-летних — в 6 заданиях у подростков, в 2 — у девочек; в возрастной группе 16–19-летних — в 11 и 8 заданиях, соответственно. Эти данные могут свидетельствовать о том, что по мере взросления у подростков с последствиями ЧМТ усиливаются различия в скорости выполнения мелких движений конечностей по сравнению со здоровыми сверстниками.

Пробы на чередование движений конечностей представляют собой серии последовательных движений, которые предъявляются в порядке нарастания сложности. В связи с этим низкие результаты их выполнения подростками с последствиями ЧМТ указывают на недостаточность функций праксиса. Таким образом, для подростков в отдаленном периоде ЧМТ средней и тяжелой степеней оказались характерными нарушения не только в координаторной сфере, но и со стороны пракси-

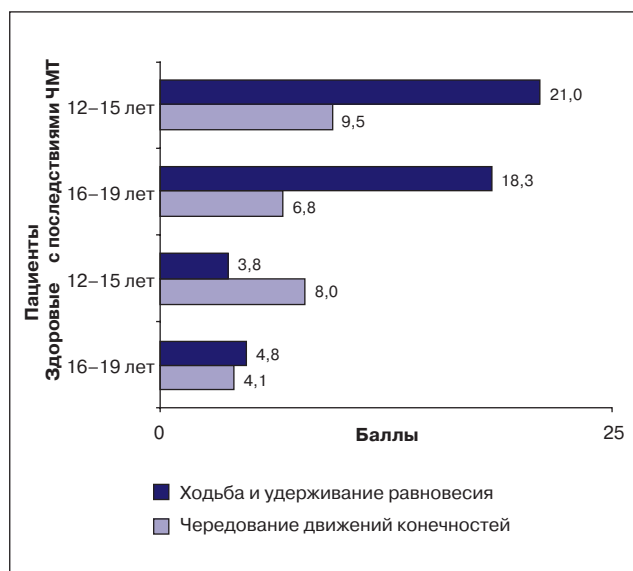
са. При этом выраженность нарушений координации и праксиса зависели от степени тяжести перенесенной ЧМТ: чем тяжелее травма, тем значительно была их выраженность.

Хронические посттравматические головные боли с высокой частотой — от 1 раза в неделю до ежедневных — отмечались у 86 (82%) подростков. У половины подростков (51%) по своей клинической картине головные боли соответствовали болям напряжения. Ликвородинамический механизм головных болей встречался у 29%, невралгические (цервикогенные) головные боли — у 11%, мигреноподобные — у 8%, кластерная — у 1% пациентов. В случае, если головные боли наблюдались до ЧМТ, то после нее их частота, продолжительность и интенсивность, как правило, нарастали.

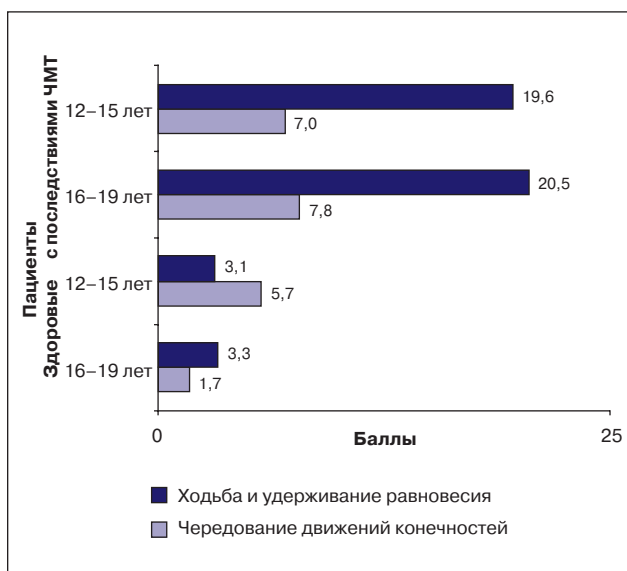
Одним из наиболее значимых последствий перенесенной ЧМТ является посттравматическая эпилепсия, которая, по некоторым данным, развивается у половины больных после открытых и проникающих ЧМТ. Из их числа у 2/3 начало эпилепсии приходится на первый год после ЧМТ, у 90% — она развивается в течение 5 лет после травмы [11]. В отдаленном периоде закрытой ЧМТ посттравматическая эпилепсия встречается реже: в течение 5 лет она развивается у 11,5% пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ, и у 1,6% — ЧМТ средней степени тяжести [11].

Среди 104 подростков, обследованных в отдаленном периоде ЧМТ, посттравматическая эпилепсия наблюдалась только в одном случае. У подростка 16 лет, перенесшего тяжелую ЧМТ (ушиб головного мозга), через 1 год 9 мес после травмы развилась симптоматическая лобная эпилепсия. Отмеченная нами частота случаев посттравматической эпилепсии в группе подростков, перенесших ЧМТ средней и тяжелой степени и обследованных в сроки от 6 мес до 5 лет после ЧМТ, составила 1%. Этот показатель оказался значительно ниже по сравнению с частотой посттравматической эпилепсии в детском возрасте. Так, среди детей в отдаленном периоде закрытой ЧМТ средней и тяжелой степени развитие посттравматической эпилепсии отмечалось у 5,7% в сро-

**Рис. 1.** Результаты исследования моторики и координаторной сферы по методике М. В. Denckla [7] у подростков и юношей с последствиями ЧМТ и здоровых сверстников



**Рис. 2.** Результаты исследования моторики и координаторной сферы по методике М. В. Denckla [7] у девушек с последствиями ЧМТ и здоровых сверстниц



ки от 4 до 12 мес [5]. По-видимому, менее высокий риск развития посттравматической эпилепсии у подростков связан с присущими этому возрасту структурными изменениями ЦНС. Так, если для ранних этапов онтогенеза характерно увеличение числа межнейрональных связей (или синапсов), то в подростковом возрасте происходит снижение их количества по крайней мере наполовину, уменьшается объем серого вещества [12]. Наряду с другими изменениями это может способствовать переходу от «сверхвозбудимости» детского мозга к становлению функциональной эффективности и стабильности мозга взрослого.

Между тем, среди обследованных подростков с последствиями ЧМТ у 37% была выявлена латентная эпилептиформная активность на ЭЭГ. В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о патогенном воздействии на ЦНС длительно персистирующей эпилептиформной активности даже в отсутствии приступов эпилепсии. В обследованной нами группе подростков латентная эпилептиформная активность оказывала негативное влияние на распределенное и поддерживаемое внимание, показатели зрительной и кинестетической памяти, а также моторику и координаторную сферу. Это подтверждает неблагоприятное воздействие латентной эпилептиформной активности на высшие психические функции и свидетельствует о необходимости продолжительного динамического наблюдения подростков, перенесших ЧМТ, неврологом с проведением повторных ЭЭГ-исследований.

#### Когнитивные последствия ЧМТ

Хорошее восстановление нарушенных в остром периоде ЧМТ двигательных и чувствительных функций не является критерием благоприятного прогноза, при определении которого обязательно должно учитываться состояние

высших психических функций в отдаленном периоде ЧМТ [3]. По мнению T.W. Teasdale и A.W. Engberg, когнитивные нарушения у пациентов, перенесших ЧМТ в возрасте 12–17 лет, обычно выражены в большей степени, чем у детей после ЧМТ [4]. Это связано с причинами и механизмами травмы, поскольку у маленьких детей ЧМТ обычно является результатом падения, тогда как у подростков — дорожно-транспортных происшествий, которые приводят к более тяжелым и распространенным повреждениям головного мозга.

О расстройствах памяти и внимания в отдаленном периоде ЧМТ у подростков часто сообщали родители и учителя. Эти нарушения влияют как на их повседневное поведение, так и на обучение. Наибольшие трудности у подростков с ЧМТ вызывало выполнение продолжительных заданий, требующих концентрации внимания. В структуре активного (произвольного) внимания представлены несколько взаимосвязанных процессов, в соответствии с этим следует различать виды и свойства внимания. Одним из основных компонентов функции внимания является поддерживаемое внимание — способность сохранять необходимую реакцию во время продолжительной и повторяющейся деятельности. При выполнении корректурной пробы как у пациентов мужского, так и женского пола с последствиями ЧМТ отмечалось ухудшение показателей времени выполнения задания, которые достигали наибольшей выраженности в возрастной группе 16–19-летних (табл. 2). Однако самые значительные отличия относились к качеству выполнения задания: все подростки, перенесшие ЧМТ, допускали гораздо больше ошибок (пропусков) по сравнению со сверстниками. Таким образом, в группе подростков с последствиями ЧМТ отмечено снижение функциональных возможностей поддерживаемого внимания по сравнению со здоровыми сверстниками.

**Таблица 2.** Результаты исследования внимания у подростков в зависимости от давности ЧМТ в сравнении со здоровыми сверстниками

Показатели	Здоровые подростки (12–19 лет), n = 94	Давность ЧМТ			
		1–2 года, n = 12	2–3 года, n = 30	3–4 года, n = 26	4–5 лет, n = 31
<b>Корректурная проба, время выполнения, сек</b>					
1-я часть	137,1 ± 2,4	188,6 ± 14,8*	175,2 ± 9,6*	174,8 ± 24,6*	153,7 ± 9,0*
2-я часть	135,1 ± 2,7	161,3 ± 10*	165,8 ± 9,1*	163,6 ± 18,8*	145,7 ± 5,8*
3-я часть	137,7 ± 2,8	166,9 ± 13,7*	162,6 ± 6,9*	167,2 ± 18,7*	144,8 ± 5,2*
Общее время	411,4 ± 7,4	516,8 ± 32,7*	493,8 ± 21*	504,1 ± 61,7*	444,6 ± 18,4*
<b>Корректурная проба, число ошибок (пропусков)</b>					
1-я часть	2,7 ± 0,2	5,0 ± 1,3*	5,2 ± 1,5*	4,5 ± 0,8*	4,6 ± 0,7*
2-я часть	2,4 ± 0,2	5,8 ± 2*	5,5 ± 1,6*	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,8
3-я часть	3,0 ± 0,2	5,5 ± 1,1*	4,9 ± 1,6*	3,8 ± 0,5	4,6 ± 0,9*
Общее число пропусков	8,1 ± 0,4	16,3 ± 4,1*	15,6 ± 4,5*	11,7 ± 1,4	12,6 ± 2,0*
<b>Тест Дж. Струпа</b>					
Время выполнения, сек	88,5 ± 2,0	127,2 ± 8,2*	118,8 ± 5,8*	107,4 ± 12,9*	113,4 ± 6,3*
Число ошибок, абс.	2,0 ± 0,2	5,5 ± 1,1*	4,6 ± 0,7*	3,7 ± 0,6*	5,5 ± 1*

Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем в группе здоровых подростков.



Одновременно у подростков с ЧМТ по сравнению со здоровыми сверстниками установлено снижение показателей распределенного внимания, оценивавшегося с помощью теста Дж. Струпа. Состояние функций внимания страдало у подростков с последствиями ЧМТ в различные сроки после перенесенной ЧМТ (см. табл. 2). Самые низкие результаты были обнаружены у подростков, перенесших ЧМТ за 1–2 года до включения в исследование. Эти подростки на выполнение заданий тратили в 1,5 раза больше времени, а число ошибок в их заданиях — в 2 раза больше, чем у здоровых сверстников. Спустя 2–4 года после ЧМТ время выполнения заданий и число ошибок уменьшалось, хотя и не становилось таким, как у здоровых сверстников (выше в 1,3 и в 2 раза, соответственно). Через 4–5 лет после ЧМТ показатели внимания вновь несколько ухудшились, что могло быть связано с возрастанием интеллектуальных и эмоциональных нагрузок на подростков (обучение в 10–11 классах, на первых курсах институтов) и повышенной утомляемостью, а также снижением пластичности мозга в более старшем возрастном периоде.

Крайне уязвимой когнитивной функцией при ЧМТ является память, которая тесно связана с процессами внимания, мышления и речи. С помощью методики «Диакор» [8], имеющей преимущества количественной оценки, у подростков в отдаленном периоде ЧМТ по сравнению со здоровыми сверстниками подтверждено снижение ряда показателей слухоречевой, зрительной и кинестетической памяти.

Характер и выраженность когнитивных нарушений в отдаленном периоде ЧМТ определяются не только исходной степенью ее тяжести, но и специфической локализацией поражений [13]. Так, при ушибах мозга наиболее уязвимы структуры лобных и височных долей. Поэтому когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ЧМТ, часто затрагивают такие сферы психической деятельности, как память, внимание, скорость переработки поступающей информации, а также обеспечиваемые префронтальными отделами больших полушарий управляющие функции мозга (планирование, организация, принятие решений). Тем не менее во многих случаях резидуальные расстройства формируются вследствие диффузного вовлечения коры и повреждения аксиальных структур головного мозга, которые модулируют функциональную активность коры. Сочетанное поражение локальных зон мозговой коры, аксиальных и подкорковых образований делает перечисленные функции и процессы особенно ранимыми при ЧМТ у подростков и лежит в основе их нарушений в отдаленном периоде ЧМТ у многих пациентов.

В литературе обсуждается вопрос о том, что не только степень тяжести ЧМТ, но и возраст, в котором она была перенесена, оказывает влияние на когнитивные последствия ЧМТ. Известно, что высшие психические функции, развивающиеся в момент ЧМТ, могут пострадать в большей степени, чем те, которые уже сформировались до травмы. Например, ЧМТ у ребенка в возрасте 3–4 лет может привести к расстройствам развития речи, а у подростка — лишь к легким вербальным нарушениям. Это объясняется тем, что большинство навыков, сформированных к моменту травмы, сохраняется, даже если имеет место их временная потеря [3]. Функции префронтальных областей, такие как навыки решения проблем, абстрактное мышление, планирование, организация деятельности и самоконтроль, особенно часто страдают у пациентов, перенесших ЧМТ [3, 4]. Для подростков в отдаленном периоде ЧМТ наряду с нарушениями внимания и памяти характерными счи-

таются расстройства поведения и трудности адаптации. По-видимому, эти нарушения непосредственно связаны с негативным влиянием ЧМТ на управляющие функции мозга, которые в норме должны интенсивно развиваться в подростковом возрасте.

Замедленная скорость интеллектуальных процессов и трудности в организации и управлении сложной информацией — два постоянных проявления последствий ЧМТ [3]. Из-за них подростку очень трудно справляться с заданиями в динамичной и сложной обстановке учебного класса. Поэтому возвращение подростков к обучению и общественной жизни после ЧМТ сопряжено с высокой утомляемостью, перевозбуждением и эмоциональными переживаниями. Деятельность, которая раньше была обычной, теперь требует более длительного осмысления и посторонней помощи.

### **Эмоциональные и поведенческие нарушения**

В отдаленном периоде ЧМТ эмоциональные и поведенческие нарушения выявлены у 55% подростков. Среди эмоциональных и поведенческих расстройств обращал на себя внимание высокий процент (29,5%) пациентов с тревожными расстройствами (простые фобии, обсессивно-компульсивное и генерализованное тревожное расстройство). Расстройства настроения в виде депрессивных состояний (17,1%) в 2 раза чаще встречались у девушек, чем у юношей. Как правило, расстройства настроения и тревожные расстройства формировались после ЧМТ — то есть, ЧМТ служила предпосылкой для их развития.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) имел место у 29,5% обследованных пациентов, реже встречались расстройство поведения (8,6%) и оппозиционно-вызывающее поведение (5,7%). Следует отметить, что проявления СДВГ во всех случаях наблюдались еще до ЧМТ, как и большинство случаев расстройства поведения и оппозиционно-вызывающего поведения. Таким образом, наличие у подростков преморбида в виде СДВГ, расстройства поведения и оппозиционно-вызывающего поведения является серьезным фактором риска для возникновения ЧМТ. Однако в таких случаях перенесенная ЧМТ обычно приводила к значительному нарастанию нарушений поведения.

### **Социально-психологические последствия ЧМТ**

Социально-психологические последствия ЧМТ значительны и имеют долговременный характер [2]. Низкий уровень академической успеваемости и недостаточный запас знаний могут стать для молодых людей препятствиями для достижений в профессиональной сфере, включая проблемы с занятостью и низким уровнем зарплаты. Поскольку пациенты с ЧМТ пытаются вернуться к своей прежней обычной активности, дополнительные сложности у них могут возникать из-за давления со стороны окружающих людей. Например, если нарушения управляющих функций проявляются только во время учебы или на работе, они провоцируют эмоциональные и поведенческие нарушения, которые отрицательно отражаются на взаимоотношениях с окружающими. Когда последствия ЧМТ становятся очевидными не только для пациентов с ЧМТ, но и для их родственников, членов семьи, это может усугублять их социальную изоляцию, приводить к развитию депрессии. Такие последствия ЧМТ, как высокий риск суицида, злоупотребление алкоголем и наркотиками, являются трагическими для пациентов и их семей, но также создают дополнительное бремя для социальных служб и правоохранительных органов [3].

### Принципы лечения психоневрологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ у подростков

Лечение последствий ЧМТ должно быть комплексным и включать наряду с медикаментозной терапией методы психолого-педагогической коррекции, психотерапии, лечебной физкультуры. Своевременное проведение рациональной медикаментозной терапии позволяет добиться существенного улучшения состояния у подростков в отдаленном периоде ЧМТ. Для лечения двигательных, речевых, когнитивных и поведенческих нарушений в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ у подростков показаны повторные курсы лекарственной терапии с включением препаратов ноотропного ряда. При этом следует учитывать, что эффективность применения ноотропных препаратов существенно повышается при более раннем их назначении.

Эффективность ноотропного препарата церебролизин (Эбеве, Австрия) изучалась в ходе обследования 58 подростков в отдаленном периоде закрытой ЧМТ тяжелой и среднетяжелой степени, которые были разделены на две группы. В таблице 3 показано распределение пациентов двух групп по полу, возрасту, степени тяжести ЧМТ в остром периоде. По одному пациенту в каждой группе перенесли диффузное аксональное повреждение, все остальные — ушибы мозга. Пациентам 1-й группы (30 человек) назначалось лечение церебролизином в дозе 0,1 мл/кг массы тела (суточная доза 3,0–5,0 мл в сутки) внутримышечно ежедневно в первой половине дня. В качестве монотерапии церебролизин назначался 21 пациенту, в сочетании с другими препаратами — 9 больным (1 — одновременно с продолжающейся противозлептической терапией топираматом, 8 — дегидратационной терапией ацетазоламидом). Во 2-й группе (сравнения) 26 подростков в период исследования лекарственной терапии не принимали, 2 пациента получали в качестве симптоматической терапии ацетазоламид.

Все пациенты проходили двукратное обследование: в первый раз непосредственно перед началом лечения или динамического наблюдения (день 0), во второй — через 1 мес (день 30) после начала лечения. Оценка общего состояния в динамике производилась индивидуально для каждого больного, при этом за критерии положительного эффекта лечения принимались:

#### основные показатели:

- уменьшение жалоб и симптомов эмоциональных и поведенческих нарушений, подтверждавшиеся улучшением (снижением) на 25% и более интегральных оценок по результатам анкетирования родителей и пациентов [14, 15];

#### дополнительные показатели:

- положительная динамика в неврологическом статусе со значимым улучшением оценок по результа-

там исследования моторики и координаторной сферы по методике М. В. Denckla [7];

- положительная динамика показателей когнитивных функций по данным психологического тестирования, включавшего методику «Диакор» [8] для исследования слухоречевой, зрительной и кинестетической памяти, Висконсинский тест [16] для оценки управляющей функции мозга, тест Дж. Струпа — управляющей функции мозга и распределенного внимания, корректурную пробу (тест Бурдона-Вос) — поддерживаемого внимания.

В группе пациентов, получивших курс лечения церебролизином, результаты лечения (по данным индивидуальной оценки состояния в динамике) оказались следующими: положительный эффект достигнут у 19 (63%) пациентов, тогда как у остальных изменения отсутствовали. Существенных побочных эффектов лечения не наблюдалось. В группе сравнения улучшение оцениваемых показателей при повторном обследовании с интервалом 1 мес наблюдалось у 1 (4%) пациента, состояние остальных подростков не изменилось.

Оценка в динамике результатов анкетирования родителей с помощью опросника Т. М. Achenbach [14] свидетельствовала об уменьшении за период лечения церебролизином выраженности психосоматических нарушений, проявлений тревожности, проблем социализации, нарушений внимания, проблем поведения и агрессивности (рис. 3). При анкетировании самих пациентов с помощью специального варианта опросника Т. М. Achenbach [14] также была обнаружена положительная динамика по этим показателям, что является важным дополнительным подтверждением благоприятного действия терапии церебролизином на их психическое состояние.

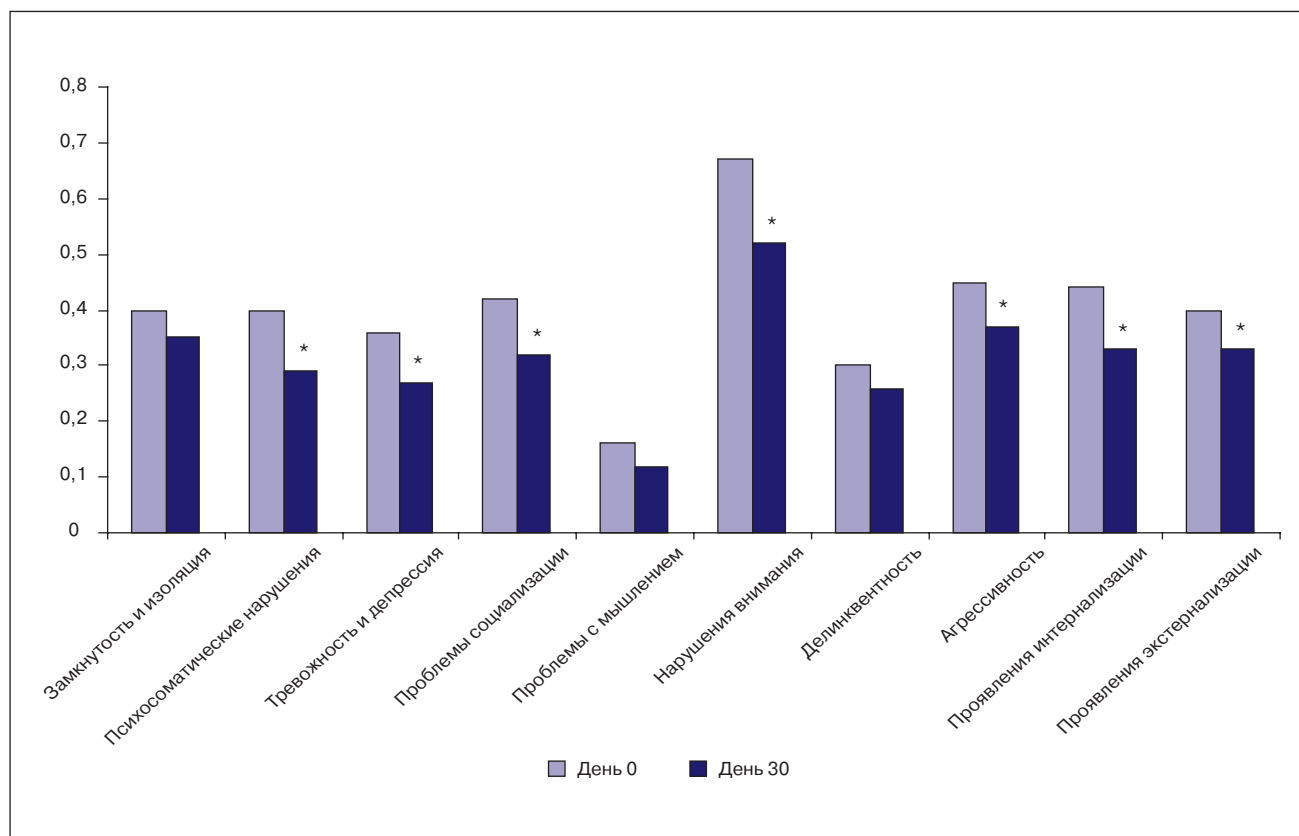
На фоне лечения церебролизином в неврологическом статусе обследованных пациентов по сравнению с группой сравнения отмечался значительный положительный эффект при исследовании моторики по методике М. В. Denckla [7] в виде уменьшения проявлений статиколокомоторной и динамической атаксии, нарушений праксиса. Улучшалось качество выполнения заданий на ходьбу по линии и удерживание равновесия. В пробах на чередование движений конечностей уменьшалась выраженность синкинезий и дизритмии, возрастала скорость выполнения последовательностей движений. Это обусловило улучшение показателей состояния моторики и координаторной сферы по методике М. В. Denckla [7] (табл. 4).

При оценке времени выполнения проб на 20 чередующихся или последовательных движений правых и левых конечностей (всего 12 заданий) у подростков, получавших курс лечения церебролизином, улучшение показателей скорости отмечено в 9 заданиях из 12. У пациентов группы сравнения существенных изменений балльных

Таблица 3. Характеристика пациентов, перенесших ЧМТ

Группы	Пол	Возрастные группы		Степень тяжести ЧМТ	
		12–15 лет	16–19 лет	среднетяжелая	тяжелая
Лечение церебролизином, абс.	Мужской, n = 18	12	6	10	8
	Женский, n = 12	7	5	11	1
Группа сравнения, абс.	Мужской, n = 15	13	2	8	7
	Женский, n = 13	8	5	9	4

**Рис. 3.** Динамика нарушений у подростков с последствиями ЧМТ на фоне терапии церебролизином: анкетирование родителей по опроснику Т.М. Achenbach [14]



Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем до лечения.

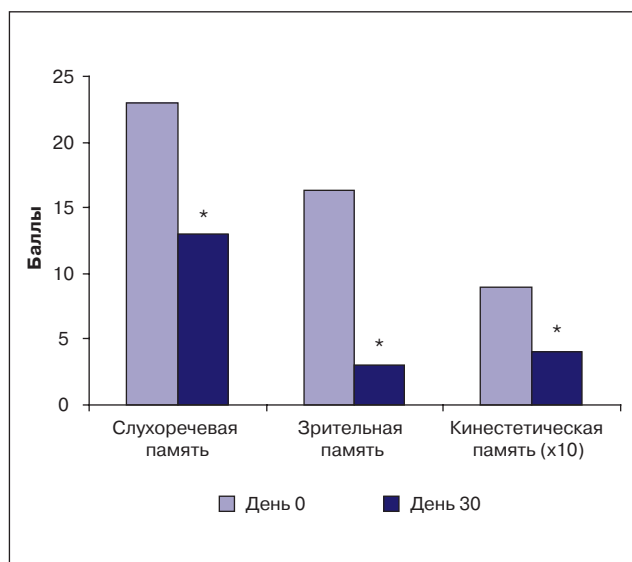
**Таблица 4.** Результаты исследования моторики и координаторной сферы по методике М.В. Denckla [7] и сферы внимания у подростков с последствиями ЧМТ до и после лечения

Показатели	1-я группа (лечение церебролизином)		2-я группа (сравнения)	
	день 0	день 30	день 0	день 30
<b>Моторика и координация</b>				
Задания на ходьбу и равновесие (крупные локомоции), баллы	21,8 ± 1,7	9,6 ± 1,4*	18,9 ± 1,9	19,2 ± 1,7
Пробы на чередование движений (мелкая моторика), баллы	5,9 ± 0,6	3,7 ± 0,5*	10,1 ± 1,6	9,7 ± 1,5
<b>Внимание</b>				
<b>Корректирующая проба</b>				
Время выполнения, сек	481 ± 20	415 ± 15*	457 ± 20	458 ± 21
Число ошибок (пропусков) 1-я часть	11,4 ± 2,2	3,7 ± 1,0*	15,5 ± 4,7	14,4 ± 3,4
<b>Тест Дж. Струпа</b>				
Время выполнения, сек	123 ± 7	100 ± 5*	113 ± 4	112 ± 5
Число ошибок	5,3 ± 0,7	1,9 ± 0,3*	4,5 ± 0,7	3,8 ± 0,6

Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем до лечения.

**Рис. 4.** Интегральные показатели памяти, оцененные по методике «Диакор» [8], у подростков в отдаленном периоде ЧМТ до и после лечения церебролизином



оценок и показателей времени не зарегистрировано. Таким образом, по сравнению с группой сравнения в неврологическом статусе пациентов на фоне лечения церебролизином наблюдалась положительная динамика, характеризовавшаяся регрессом нарушений координации, мелкой моторики и скорости движений.

В группе подростков, получивших курс лечения церебролизином, зарегистрировано улучшение всех трех интегральных показателей памяти (слухоречевой, зрительной и кинестетической), оценивавшихся с помощью методики «Диакор» [8]. В группе сравнения изменений этих показателей за период наблюдения не произошло. Более того, прослеживалась тенденция к ухудшению слухоречевой памяти (рис. 4).

Одновременно в группе пациентов, получивших лечение церебролизином, определялась положительная динамика по отдельным показателям этих видов памяти. Так, среди показателей *слухоречевой памяти* возросли прочность и устойчивость следов, стабильность регуляции и контроля мнестической деятельности, устойчивость семантической отнесенности стимулов, объем непосредственного воспроизведения, сохранение порядка предъявления стимулов; параметров *зрительной памяти* — прочность следов, устойчивость следов памяти к интерферирующим воздействиям, стабильность регуляции и контроля мнестической деятельности, объем непосредственного воспроизведения, устойчивость семантической отнесенности стимулов, сохранение пространственных характеристик стимулов, сохранение порядка предъявления стимулов; *кинестетической памяти* — объем непосредственной моторной памяти и межполушарный перенос двигательной информации.

В табл. 4 представлены результаты исследования внимания у подростков, перенесших ЧМТ. В группе пациентов, получивших курс церебролизина, улучшились показатели поддерживаемого внимания, оценивавшиеся по времени и качеству выполнения корректурной пробы. Значительно (более чем в три раза) уменьшилось общее число допущенных ошибок (пропусков) и возросла скорость выполнения задания. В группе сравнения ни число

ошибок, ни время выполнения данного задания не изменились.

На фоне лечения церебролизином значительно улучшились и показатели распределенного внимания, оценивавшегося с помощью теста Дж. Струпа. Через 1 мес лечения по сравнению с исходным значением было достигнуто уменьшение как времени выполнения теста, так и числа допущенных ошибок. Следует отметить, что в группе сравнения соответствующие показатели распределенного внимания практически не изменились (см. табл. 4).

В заданиях на поддерживаемое и распределенное внимание было отмечено увеличение не только качества, но и скорости их выполнения. У большинства пациентов в отдаленном периоде тяжелых ЧМТ значительно страдают именно темповые характеристики когнитивных процессов, поэтому положительное влияние на них церебролизина следует рассматривать как существенный результат лечения.

Функции внимания в настоящее время рассматриваются как компонент управляющих функций. Так, выполнение теста Дж. Струпа требует участия не только механизмов внимания, но и таких элементов управляющих функций, как гибкость в решении проблем и поведенческое торможение [15]. Информативным методом оценки управляющих функций, в том числе гибкости в решении проблем, является Висконсинский тест (Wisconsin Card Sorting Test) [16]. Наряду с когнитивной гибкостью успешное выполнение этого задания требует развитой способности к переключению внимания и участия таких функций, как рабочая память и сохранение постоянства своей деятельности. Основными показателями выполнения Висконсинского теста являются число завершенных серий, общее число ошибок, частота персевераторных ошибок, частота неперсевераторных ошибок, частота ответов концептуального уровня. Многие пациенты с последствиями ЧМТ демонстрируют снижение результатов по данным показателям, причем наиболее характерным для них считается увеличение персевераторных ошибок [16]. В настоящем исследовании применялся компьютерный вариант Висконсинского теста, его результаты приводятся в таблице 5.

После курса церебролизина у обследованных пациентов установлено улучшение всех основных показателей Висконсинского теста, выражавшееся в уменьшение частоты ошибочных ответов, персевераторных и неперсевераторных ошибок, а также возрастание ответов концептуального уровня. Таким образом, положительная динамика результатов в Висконсинском тесте, а также в тесте Дж. Струпа на фоне лечения церебролизином свидетельствует об улучшении функционального состояния префронтальных отделов лобных долей, которые обеспечивают управляющие функции.

#### Динамика ЭЭГ в процессе лечения

В 1-й группе двукратное ЭЭГ-исследование (до и после курса церебролизина) прошли 30 пациентов, в группе сравнения — 17 больных. Визуальный анализ записей исходных ЭЭГ показал, что у подростков в отдаленном периоде ЧМТ были представлены несколько типов ЭЭГ по классификации Е.А. Жирмунской [17], адаптированной к детско-подростковому возрасту [18]. Наиболее представленным был 4-й тип (дезорганизованный с преобладанием альфа-ритма), в рамках которого нами были выделены варианты с замедленным альфа-ритмом (47% пациентов) и ускоренным альфа-ритмом (19%). В меньшем проценте случаев встречались организованный альфа-тип (1-й тип — 15%), гиперсинхронный тип (2-й тип — 6%) и десинхронизированный тип (3-й тип — 13%) ЭЭГ. Эта



препарат с эффектом естественных нейротрофических факторов,  
действующий комплексно для защиты и регенерации нервных клеток,  
имеющий высокую степень доказательности



Рег. уд. П. NO13827/01 от 08.07.2007

## ✦ Защита нейронов от повреждающих факторов

1) Harbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. // J Neural Transm. 2001;108 (4):459-73.  
2) Rockenstein E, Adame A, Mante M, Larrea G, et al. Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound Cerebrolysin. // J Neural Transm. 2005; 112(2):269-82.

## ✦ Образование новых синаптических связей, реорганизация работы головного мозга

1) Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M, Samuel W. Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. // Pharmacol Biochem Behav. 1999 Feb;62(2):239-45.

## ✦ Активное образование нейронов из клеток-предшественников

1) Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. // Acta Neuropathol 2003; 105:225-32.  
2) Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, et al. Effects of Cerebrolysin trade mark on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. // Acta Neuropathol. 2007;113(3):265-75.

**Таблица 5.** Динамика результатов Висконсинского теста у подростков в отдаленном периоде ЧМТ

Показатели	День исследования	1-я группа (лечение церебролизином)	2-я группа (сравнения)
Ошибочные ответы, %	0	23,3 ± 2,1	15,4 ± 1,4
	30	14,6 ± 1,0*	12,4 ± 0,6
Персевераторные ошибки, %	0	12,5 ± 1,0	7,9 ± 0,9
	30	7,5 ± 0,5*	6,7 ± 0,7
Неперсевераторные ошибки, %	0	10,8 ± 1,1	7,4 ± 0,9
	30	7,0 ± 0,7*	5,5 ± 0,7
Ответы концептуального уровня, %	0	70,9 ± 2,9	81,7 ± 1,5
	30	82,6 ± 1,5*	85,0 ± 0,8

Примечание.

\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем до лечения.

типология подтверждалась результатами количественного анализа и топографического картирования ЭЭГ.

У 25 (53%) пациентов в ЭЭГ отмечалось замедление относительно возрастной нормы (до 8–9 Гц) и/или гиперсинхронизация затылочного альфа-ритма, повышенное содержание медленноволновой активности (в том числе, «медленного» сенсомоторного ритма — регулярной тета-частотной активности в центрально-теменных зонах), избирательное усвоение низких частот (3–8 Гц) ритмической фотостимуляции, что в клинической электроэнцефалографии традиционно рассматривается как умеренно выраженные признаки сниженного функционального состояния коры головного мозга по резидуально-органическому типу [19].

У 15 (32%) пациентов в картине ЭЭГ на первый план выходили признаки дефицита тормозных систем головного мозга (связанного, судя по наличию «медленного» сенсомоторного ритма, с дисфункцией лобных отделов коры [19]) и корково-стволовой ирритации в виде практического отсутствия или невысокой амплитуды, ускорения (до 11–13 Гц) и заостренной формы волн затылочного альфа-ритма, повышенного содержания бета-активности (в том числе, в теменно-затылочных зонах), усвоения широкого диапазона (3–18 Гц) или только средних и высоких (10–18 Гц) частот ритмической фотостимуляции.

У 14 из 30 пациентов из основной группы и у 5 пациентов из группы сравнения (чаще у больных с замедленным альфа-типом и с гиперсинхронным типом ЭЭГ)

регистрировались отчетливо выраженные ЭЭГ признаки сниженного порога судорожной готовности в виде пароксизмальных (с амплитудой до 150–200 и более мкВ) полиморфных (альфа-тета-дельта или пик-волновых) разрядов с фокусами в лобно-височных или в теменно-затылочных зонах, усилившихся или появившихся (при их отсутствии в фоновой ЭЭГ) при гипервентиляции.

В целом, отмеченные особенности исходной ЭЭГ указывают на то, что у большинства подростков в отдаленном периоде ЧМТ сохранялось отклоняющееся от нормы, чаще сниженное функциональное состояние головного мозга (и/или дефицит торможения, вплоть до повышения судорожной готовности), что требует коррекции и является показанием для назначения ноотропной терапии.

Варианты динамики ЭЭГ в группе пациентов, получавших терапию церебролизином, и в группе сравнения представлены в таблице 6. По окончании курса лечения церебролизином у 23 из 30 пациентов (77%) была отмечена выраженная в той или иной степени положительная динамика показателей ЭЭГ, указывающая на улучшение функционального состояния головного мозга. Она проявлялась в виде появления затылочного альфа-ритма (при его отсутствии в исходной десинхронизированной ЭЭГ) или увеличения его амплитуды, альфа-индекса и спектральной мощности (при других исходных типах ЭЭГ), а также нормализации его частоты (при вариантах ЭЭГ с исходно замедленным или ускоренным альфа-ритмом). Кроме того, отмечалось уменьшение визуальной выраженности и спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ активности (в том числе, в ЭЭГ реакции на гипервентиляцию), уменьшение выраженности признаков корково-стволовой ирритации в виде уменьшения числа заостренных волн и снижения спектральной мощности бета-активности (особенно, в затылочно-теменных отведениях), а также исчезновение пароксизмальных эпилептиформных разрядов (при их наличии в исходной ЭЭГ). У 5 (17%) пациентов после окончания курса лечения церебролизином не обнаруживалось заметной динамики ЭЭГ. Только у 2 (6%) подростков, судя по изменению ЭЭГ показателей, функциональное состояние головного мозга несколько ухудшилось за счет усиления гиперсинхронной или пароксизмальной медленноволновой активности. У большинства пациентов группы сравнения (15 из 17) через месяц наблюдения заметной динамики

**Таблица 6.** Распределение вариантов динамики ЭЭГ в группах пациентов с последствиями ЧМТ

Варианты динамики ЭЭГ	1-я группа (лечение церебролизином), абс. (n = 30)	2-я группа (сравнения), абс. (n = 17)
Улучшение ЭЭГ показателей	23	1
Без динамики ЭЭГ	5	15
Ухудшение ЭЭГ показателей	2	1

ЭЭГ по сравнению с исходным уровнем не отмечалось. В одном случае отмечено улучшение ЭЭГ показателей в виде уменьшения выраженности ЭЭГ реакции на гипервентиляцию, в одном случае — некоторое ухудшение функционального состояния мозга (по данным ЭЭГ) в виде увеличения выраженности пароксизмальной ЭЭГ активности при гипервентиляции.

Таким образом, в результате терапии церебролизином, несмотря на относительно короткую (1 мес) его продолжительность, у большинства пациентов основной группы (77%) отмечена положительная динамика ЭЭГ показателей, указывающая на улучшение функционального состояния головного мозга. Эти изменения ЭЭГ ассоциировались с улучшением клинических и психометрических показателей. Судя по характеру изменений ЭЭГ под влиянием терапии, это улучшение в значительной степени связано с восстановлением функции корковых тормозных систем, являющихся в состоянии спокойного бодрствования генераторами альфа-ритма [19]. Действительно, при различных поражениях головного мозга (в том числе травматических) в первую очередь страдают тормозные системы. В данном исследовании ЭЭГ эффекты терапии церебролизином проявлялись (наряду с уменьшением выраженности медленно-волновой активности) в виде появления затылочного альфа-ритма (при его отсутствии в исходной десинхронизированной ЭЭГ) или увеличения его амплитуды, альфа-индекса и спектральной мощности (при других исходных типах ЭЭГ), а также нормализации его частоты (при вариантах ЭЭГ с исходно замедленным или ускоренным альфа-ритмом). Эти результаты согласуются с нейропротективными и нейротрофическими свойствами церебролизина.

В целом, полученные результаты подтверждают высокий уровень пластичности ЦНС у подростков, так как у большей части пациентов даже относительно короткий курс ноотропной терапии отдаленных последствий тяжелой ЧМТ вызвал заметное улучшение функционального состо-

яния ЦНС, проявлявшееся в улучшении как клинических, так и нейрофизиологических показателей. Несколько более высокий процент случаев положительной динамики показателей ЭЭГ (77%) по сравнению с числом пациентов с общим клиническим улучшением (63%) подтверждает высокую чувствительность и информативность количественных электрофизиологических показателей в отношении тонких изменений функционального состояния головного мозга и указывает на целесообразность продолжения или повторения курсов терапии препаратами ноотропного ряда для улучшения качества жизни пациентов с последствиями ЧМТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия ЧМТ у подростков следует оценивать с учетом как неврологических, так и функциональных исходов. Ведущими в клинической картине последствий среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ у большинства подростков являются когнитивные и поведенческие нарушения, приводящие к трудностям школьной и социальной адаптации. У перенесших ЧМТ подростков может не наблюдаться очевидных нарушений до того, как они возвращаются к процессу обучения. Последствия ЧМТ у подростков носят долговременный характер. Всем подросткам, перенесшим закрытую ЧМТ средней и тяжелой степеней, показано длительное динамическое наблюдение невролога, а также психолога с целью своевременной диагностики и комплексного лечения когнитивных и поведенческих нарушений. Церебролизин — эффективный и безопасный ноотропный препарат для лечения последствий ЧМТ у подростков. В настоящем исследовании подтверждено положительное терапевтическое действие церебролизина на нарушения поведения, высших психических (память, внимание, управляющие функции) и двигательных (координация) функций, а также показатели скорости когнитивных и моторных операций у подростков в отдаленном периоде тяжелой и среднетяжелой закрытой ЧМТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Langlois J.A., Rutland-Brown W., Thomas K.E. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. — Atlanta: National Center for Injury Prevention and Control, CDC. — 2006; 55.
- Stancin T., Drotar D., Taylor H.G. et al. Health-related quality of life of children and adolescents after traumatic brain injury // *Pediatrics*. — 2002; 109: 2–10.
- Middleton J.A. Practitioner Review: Psychological sequelae of head injury in children and adolescents // *J. Child Psychol. Psychiat.* — 2001; 42: 165–180.
- Teasdale T.W., Endberg A.W. Cognitive dysfunction in young men following head injury in childhood and adolescence: a population study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 2003; 74: 933–936.
- Заваденко Н.Н., Кемалов А.И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение // *Вопросы современной педиатрии*. — 2006; 5 (4): 14–21.
- Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. — М., 1998; 1: 549.
- Denckla M.B. Revised neurological examination for subtle sings // *Psychopharm. Bull.* — 1985; 21: 773–789.
- Микадзе Ю.В., Корсакова Н.К. Нейропсихологическая диагностика и коррекция младших школьников. — М., 2001.
- Wilson B., Vizor A., Bryant T. Predicting severity of cognitive impairment after severe head injury // *Brain Injury*. — 1991; 5: 189–197.
- Bawden H.N., Knights R.M., Winogren H.W. Speeded performance following head injury in children // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 1985; 7: 39–54.
- Fenichel G.M. *Clinical Pediatric Neurology. A signs and symptoms approach*. 3-rd ed. — Philadelphia: W.B. Saunders Company. — 1997; 407.
- Walker E. Risk factors and the neurodevelopmental course of schizophrenia // *Eur. Psychiatry*. — 2002; 7 (Suppl. 4): 363–369.
- Christensen J.R., Trovato M.K., Salorio C. et al. Traumatic Brain Injury. In: *Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood*. — Baltimore. — 2008; 615–637.
- Achenbach T.M. *Manual for the child behavior checklist*. — Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
- Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. — М.: Академия, 2005; 256.
- Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L. et al. *Wisconsin card sorting test manual (revised and expanded)*. — Psychological Assessment Resources, Inc., 1999.
- Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. — М., 1991; 77.
- Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. Детская клиническая электроэнцефалография. — М.: Медицина, 1994; 205.
- Изюк А.Ф., Горбачевская Н.Л., Жигульская С.Е. и др. Количественные ЭЭГ-корреляты дисфункции лобных долей коры головного мозга человека // *Вестник РАМН*. — 2001; 7: 48–53.



Э.Ф. Юсупова<sup>1</sup>, Д.Д. Гайнетдинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет

## Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы

### Контактная информация:

Гайнетдинова Дина Дамировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии с курсом медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 261-63-39, e-mail: anetdina@mail.ru

Статья поступила: 26.04.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Обсуждается проблема перинатальных перивентрикулярных поражений мозга новорожденных, играющих ведущую роль в формировании инвалидизирующих и дезадаптирующих состояний нервной системы. Приводятся литературные данные о перивентрикулярной лейкомаляции: современные представления об этиологии и патогенезе, рассматриваются вопросы патоморфологии, клинические проявления и исходы заболевания.

**Ключевые слова:** перивентрикулярная лейкомаляция, детский церебральный паралич, перинатальные поражения головного мозга.

68

Перинатальные перивентрикулярные поражения головного мозга новорожденных, в большей степени у критически недоношенных детей, играют ведущую роль в формировании инвалидизирующих и дезадаптирующих состояний нервной системы [1, 2]. И.А. Сковрцов, в качестве матрицы формообразования мозговых структур и развития функциональных систем мозга определяющую роль отводит перивентрикулярной области [3]. По его мнению, патология этой области мозга обуславливает нарушения его нейроонтогенеза.

Одним из наиболее серьезных и часто встречающихся, но недостаточно изученных повреждений головного мозга у детей, является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) [4–6]. Высокий интерес к проблеме ПВЛ обусловлен увеличением ее распространенности, что связано с увеличением числа выживших недоношенных

новорожденных в популяции [2, 7–15]. Кроме того, с ПВЛ связан высокий риск неонатальной летальности, а у выживших детей развитие таких тяжелых последствий как детский церебральный паралич, эпилепсия, нарушения интеллектуального развития, речи, остроты зрения и слуха [3, 7–12, 16].

ПВЛ представляет собой локальный или распространенный некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга, в основном — симметричный и билатеральный [2, 4, 17, 18]. Первые работы по изучению морфологии патологических изменений в перивентрикулярных областях белого вещества головного мозга у новорожденных выполнены в 1868–1877 гг. J. Parrot [4]. Он установил, что это поражение головного мозга встречается преимущественно у недоношенных детей. В 1961 г. P. Schwartz определил патогенетиче-

E.F. Yusupova<sup>1</sup>, D.D. Gaynetdinova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Children Republican Clinical Hospital, Kazan

<sup>2</sup> Kazan State Medical University

## Periventricular leucomalacia: etiology, pathogenesis, clinical signs, outcomes

The problem of perinatal periventricular brain lesions in newborns, playing leading role in forming of disability and disadaptation of nervous system, is discussed in this article. Authors present literature data on periventricular leucomalacia: modern information on etiology and pathogenesis, morphology, clinical symptoms and outcomes.

**Key words:** periventricular leucomalacia, infantile cerebral paralysis, perinatal lesions of brain.



ское значение венозного застоя, связанного с родами [4]. В 1962 г. В. Q. Banker и J. C. Larroche ввели термин «перивентрикулярная лейкомаляция», представили наиболее точное и полное клинико-анатомическое описание этого патологического состояния и подчеркнули его связь с пограничными сосудистыми зонами [4, 12].

### Распространенность ПВЛ

Частота встречаемости ПВЛ, по данным разных авторов, значительно варьирует. В первой опубликованной монографии о ПВЛ российского патоморфолога В. В. Власюка приводятся данные о частоте ПВЛ у детей, варьирующей в широких пределах от 4,8 до 40% [4]. В работах J. J. Volpe отмечено, что недоношенные новорожденные преобладают среди пациентов с ПВЛ (78%) [2, 5]. В то же время при аутопсии ПВЛ выявляется у 25–75% недоношенных новорожденных [12]. В группе выживших детей частота ПВЛ значительно ниже (от 5 до 17%) и составляет в среднем 9,2% у новорожденных со сроком гестации менее 32 нед [8, 19, 20]. Вероятно, это связано с трудностями прижизненной диагностики ПВЛ. Частота ПВЛ при морфологических исследованиях отличается от таковой у выживших детей по данным нейровизуализации. Наибольшая встречаемость ПВЛ отмечается у родившихся при сроке гестации 27–32 нед [2, 12, 19, 21], но по данным морфологических исследований, истинная ПВЛ развивается в 34–36 нед [4].

### Факторы риска развития и патогенез ПВЛ

ПВЛ — один из вариантов гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, вызванного гипоксемией [1, 5, 22–25]. Наиболее чувствительна к гипоксически-ишемическому поражению перивентрикулярная область белого вещества мозга вследствие особенностей ее кровоснабжения, несовершенства ауторегуляции мозгового кровотока, нейроонтогенетических особенностей мозга новорожденного и обмена веществ в нем [4, 5, 12, 23, 24, 26–28].

Перивентрикулярная зона расположена в области стыка конечных ветвей главных мозговых артерий — передней и средней, а также средней и задней артерий с таламостриальными артериолами (так называемые «конечные» или «пограничные» зоны). Такие зоны стыка («дистальные поля») наиболее чувствительны к снижению перфузионного давления и мозгового кровотока [4, 5, 18, 28].

Сосудистое снабжение перивентрикулярной зоны у недоношенных новорожденных осуществляется за счет незрелых длинных и коротких ветвей основных мозговых артерий. У плода при сроке гестации 24–28 нед короткие и длинные артериолы обладают недостаточной сократительной способностью, имеют немногочисленные ветви и небольшое количество интрапаренхиматозных анастомозов. Поэтому у недоношенных новорожденных легко возникают гипоперфузия и явления обкрадывания в зонах коллатерального кровоснабжения [18, 27]. Степень ишемии, вызывающая ПВЛ, зависит от стадии развития перивентрикулярных сосудов [28, 29].

Клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что мозговой кровоток недоношенного новорожденного крайне нестабилен. Во внутриутробном периоде и после рождения он значительно ниже, чем у взрослых [2, 14, 18, 30]. Таким образом, у недоношенных новорожденных на протяжении первых месяцев

жизни отсутствует способность к поддержанию постоянного мозгового кровотока независимо от изменений сердечного выброса (так называемая ауторегуляция кровотока) [30]. Гипоксия у недоношенных новорожденных не увеличивает мозговой кровоток, как это происходит у доношенных. Снижение системного артериального давления ведет к гипоперфузии мозга, прежде всего в зонах смежного кровообращения между вентрикулофугальными и вентрикулопетальными ветвями артерий. Возникают гиперкапния и ацидоз, нарушения микроциркуляции в виде венозного стаза и тромбоза мелких сосудов, изменяются обменные процессы в клетках с нарушением водно-электролитных взаимоотношений, что вызывает вне- и внутриклеточный отек и ишемический некроз белого вещества [4, 5, 23, 24].

В период, совпадающий по времени с гипоксически-ишемическим повреждением (преимущественно с 28 по 32 нед гестации), белое вещество головного мозга активно миелинизируется, что требует гораздо больших энергетических затрат, которые невозможны в условиях ограниченного мозгового кровотока [3, 26, 31]. Кроме того, незрелые олигодендроциты перивентрикулярного белого вещества головного мозга обладают повышенной чувствительностью к гипоксии [24, 26]. Особая ранимость олигодендроглии у недоношенных детей обусловлена более легкой аккумуляцией незрелой олигодендроглией свободных радикалов, их большей токсичностью в отношении недифференцированных олигодендроцитов (в сравнении со зрелыми) [22, 24, 26].

При воздействии гипоксически-ишемического фактора нарушаются процессы захвата глутамата базальными ганглиями. Повышение уровня последнего в экстрацеллюлярном пространстве способствует деполяризации мембран и увеличенному притоку кальция. В свою очередь ионы кальция запускают ряд патологических процессов (активация фосфолипаз, генерация свободных радикалов), которые детерминируют гибель олигодендроцитов [22, 23, 26]. В белом веществе мозга глутамат воздействует в большей степени на NMDA-рецепторы микроглии, что приводит к гибели астроцитов и глиозу с одной стороны, и к аксонной деструкции — с другой [5, 24, 31]. Оба процесса способствуют образованию кист в белом веществе мозга.

В генезе ПВЛ ряд авторов важную роль отводят эндотоксинам и медиаторам воспаления [6, 20, 32]. Так, в пуповинной крови новорожденных, у которых позднее была обнаружена ПВЛ, обнаруживается высокий уровень интерлейкинов 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6 [32, 33]. Отмечается связь ПВЛ с сепсисом и некротическим энтероколитом новорожденных, а также хориоамнионитом матери [20]. Предполагается, что цитокины воспаления, выделяющиеся при наличии внутриутробной инфекции, усиливают проницаемость стенок сосудов за счет циркулирующих иммунных комплексов и могут быть катализаторами в развитии ПВЛ [6, 32].

Возникновение очагов ПВЛ могут вызвать не только гипоксемия и гиперкапния, но и гипероксия (при аппаратной искусственной вентиляции легких — ИВЛ, или других видах респираторной поддержки), так как повышение рН крови в мозговой ткани ведет к рефлекторному спазму стенок прекапилляров. Особенно опасна резкая смена гипоксемии гипероксией, что отмечается при про-

ведении оксигенотерапии без четкого контроля газового состава крови [21, 34]. Кроме того, воздействие высоких концентраций кислорода приводит к чрезмерной активации реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов [3, 26]. Повреждение мозговой ткани усугубляется затруднением венозного оттока из полости черепа, отмечающимся у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, особенно находящихся на ИВЛ, а также при сердечно-сосудистой недостаточности [18, 27, 29].

Большинство исследователей считают, что ПВЛ возникает постнатально, в первые часы и дни после рождения и до 30% случаев — антенатально [9, 12, 19, 35, 36]. В то же время описаны случаи развития лейкомаляции на 3–4-й неделе жизни ребенка. Позднее формирование лейкомаляционных очагов обычно связано с инфекционным процессом или вторичной асфиксией при соматическом неблагополучии [2, 4, 16, 17, 26]. ПВЛ во внутриутробном периоде вызывает деструкцию и нарушение формирования коры больших полушарий, а развитие ее в натальный и постнатальный периоды способствует поражению мотонейронов в области лучистого венца [3, 4, 31, 37].

По данным G. Niemann и соавт., ПВЛ развивается и у доношенных детей вследствие несостоятельности динамического контроля мозгового кровообращения при артериальной гипотензии, снижении перфузии на фоне внутричерепной гипертензии или гипогликемии [38]. Начавшийся патологический процесс часто усугубляют и эпизоды вторичной асфиксии [19, 27]. Впоследствии к имеющимся очагам могут присоединиться новые (например, при повторных приступах апноэ); возможно прогрессирование процесса [4, 5, 20, 21, 25].

Клинические исследования показывают, что патофизиологический каскад изменений, приводящих к ПВЛ, запускается пренатально [5, 7, 20, 39, 40]. По данным разных исследователей, к основным факторам риска развития ПВЛ относятся: эндокринная патология матери (гипертиреоз, сахарный диабет); хроническая анемия у матери; вагинальное кровотечение, особенно в I триместре беременности; многоплодная беременность; преэклампсия и эклампсия у матери; урогенитальные инфекции у женщины перед родами; преждевременное вскрытие плодного пузыря; экстренное кесарево сечение; внутриутробное инфицирование плода; недоношенность; низкая масса тела при рождении; кардиореспираторная недостаточность новорожденного; инфекционные проявления в неонатальном периоде (неонатальный сепсис, некротический энтероколит); патологические состояния, требующие проведения ИВЛ [5, 7, 12, 15, 20, 40, 41]. Высокая частота ПВЛ (22%) отмечена при сочетании длительного безводного периода (более 12 ч) с хориоамнионитом у матери [20, 41]. R. M. Shuman и L. Selednik показали, что из 82 случаев ПВЛ у 88% детей масса тела при рождении составляла от 900 до 2200 г. [25]. Кроме того, ПВЛ обнаруживается у 38–60% новорожденных, находившихся на ИВЛ [2]. Тяжелые формы ПВЛ часто возникают у детей, родившихся между 25-й и 32-й нед [2, 41].

### Патоморфология ПВЛ

В. В. Власюк патоморфологически описывает очаги ПВЛ как «фокусы коагуляционного или колликвационного (значительно реже, в основном у доношенных) некро-

за вокруг боковых желудочков полушарий мозга» [4]. Диаметр очагов в большинстве случаев составляет 2–3 мм, очаги белого цвета (желтоватого — при окрашивании некротических масс билирубином), иногда на периферии выявляется белый ободок коагуляционного некроза, окаймляющий центральную часть колликвационного некроза сероватого цвета. Очаги ПВЛ хорошо заметны на фоне обычно имеющегося венозного застоя, иногда с явлениями флеботромбоза, имеют плотную консистенцию [4, 17]. Повреждение мозгового вещества при ПВЛ распространяется на 3–10 мм от стенки желудочка между венрикулофугальными артериями, идущими от сосудистого сплетения к периферии, и венрикулопетальными паренхиматозными артериями, начинающимися на поверхности мозга и проникающими вглубь него. Перивенрикулярные очаги ишемии возникают вокруг *corona radiata* и передних отделов семиовального центра, а также в области треугольника бокового желудочка в париетоокципитальной зоне [4, 16].

Патоморфологическая картина ПВЛ представлена сочетанием фокального и диффузного поражения белого мозгового вещества. Фокальные нарушения преобладают в глубоких слоях белого вещества и располагаются вдоль терминальных зон длинных пенетрирующих артерий. Наиболее типичная локализация — треугольник боковых желудочков и область отверстия Монро [12, 17, 29]. Диффузные поражения чаще встречаются у недоношенных детей с крайне низкой массой тела при длительном сроке постнатальной жизни. Диффузные поражения реже трансформируются в кистозные изменения и, как правило, не диагностируются при ультразвуковом исследовании [18, 36, 42]. В очагах ПВЛ выявляются коагуляционный некроз с потерей архитектоники ткани, периаксонный отек, разрыв аксонов, экстравазаты в 1-е сутки после гипоксически-ишемического стресса с последующими микроглиальной инфильтрацией, пролиферацией гипертрофических астроцитов, эндотелиальной гиперплазией, появлением макрофагов. Затем происходит распад ткани с кавитацией и образованием множественных маленьких кист [4]. Для диффузного поражения характерны пикноз глиальных ядер и гипертрофия астроцитов. Такого рода поражения менее выражены, чем при фокальных нарушениях, и более распространены. Основными находками при исследовании мозга в случае диффузной ПВЛ являются гипомиелинизация и венрикулодилатация с уменьшением объема белого мозгового вещества. Результатом диффузной ПВЛ служит поражение предшественников олигодендроглии и малодифференцированных олигодендроцитов [1, 24, 31]. Общими для фокальной и диффузной ПВЛ являются потеря миелина и астроцитарный глиоз.

В большинстве случаев очаги ПВЛ располагаются билатерально и в симметричных отделах головного мозга, причем наиболее часто — в теменных и лобных, реже — в затылочных и височных долях. В некоторых случаях возникают изменения клеток гиппокампа, моста, клеток Пуркинью, коры мозжечка. Повреждению подвергаются также аксоны восходящих сенсорных трактов от спинного мозга к коре и нисходящие двигательные волокна от коры головного мозга к спинному мозгу [4]. Патоморфологические изменения в очагах ПВЛ характеризуются этапностью возникновения. В. В. Власюк выде-

ляет 3 стадии ее развития: некроз (в первые 6–12 ч), резорбция (в течение следующих 24–48 ч), формирование глиозного рубца или кисты (в период с 1 по 3 нед после инфаркта) [4].

Экспериментальные исследования показали, что ПВЛ приводит к последующему нарушению образования синапсов в центральной нервной системе [3, 22, 23, 26, 31]. Продемонстрированы гетеротопии в пределах одного слоя или субпиальной области, избыточное аксондендритное ветвление с трансформацией строения синапсов, нейрональная атрофия или гипертрофия отдельных типов клеток [3, 37]. Кроме того, при ПВЛ описана гетеротопия серого вещества вдоль поврежденного тракта в белом веществе головного мозга, которая в дальнейшем может влиять на возникновение эпилепсии [35, 37]. Высказано предположение о постмиграционном развитии полимикрогирии у недоношенных новорожденных с подтвержденной ПВЛ [13]. М. Marín-Padilla описал повреждающее действие некроза белого вещества различной этиологии на кортикальную сосудистую сеть с последующей реорганизацией кортикальной мантии (цитировано по [4]).

В последние годы обсуждается вопрос о неспецифическом влиянии перивентрикулярной области на формирование, трофику и функциональное развитие коры больших полушарий в виде кортикальной и субкортикальной атрофии, на множественные вторичные нарушения в различных отделах мозга как следствие несовершенного нейроонтогенеза в виде аномалий развития [3, 5, 31, 43].

К имеющимся очагам ПВЛ могут присоединяться новые, и процесс может прогрессировать. В.В. Власюк у новорожденных при морфологическом исследовании выявил очаги ПВЛ разных стадий развития [4], что свидетельствует о одновременности возникновения поражений и о прогрессировании процесса. В.Д. Левченкова обнаружила, что очаги ПВЛ могут возникать в разные сроки, в том числе и после рождения [17]. Таким образом, ПВЛ формируется не одновременно и является динамическим персистирующим процессом.

### Клинические проявления ПВЛ

По данным большинства авторов, ПВЛ не имеет патогномичных клинических симптомов [9, 19, 39, 44]. В периоде новорожденности клиническая картина ПВЛ полиморфна и неспецифична [2, 34, 45]. В единичных публикациях обращается внимание на отсутствие при ПВЛ аномалий неврологического статуса в период новорожденности [9]. Наиболее частым нарушением сознания у новорожденных с ПВЛ являются летаргия и кома, однако в ряде случаев отмечен синдром повышенной возбудимости, сопровождающийся гримасой плача, оживлением рефлексов орального и спинального автоматизма, дистальной флексией [1, 2, 34, 45]. Судорожный синдром в периоде новорожденности встречается у 5–28% детей с ПВЛ. Судороги носят преимущественно фокальный или мультифокальный характер. Длительно сохраняющийся судорожный синдром ухудшает прогноз, приводя к грубой задержке психомоторного развития (в 85% случаев) [7, 8]. Изменения мышечного тонуса являются основным неврологическим синдромом у детей с ПВЛ [9, 10, 12, 34, 45]. В первую очередь определение характера мышечного тонуса соотносится

с особенностями созревания его регуляции в зависимости от срока гестации. Так, по данным J. Volpe, на 1-м месяце жизни у детей с ПВЛ имеется мышечная слабость в ногах при относительно высоком тоне в верхних конечностях [2]. Л.А. Федорова отмечает, что такая диссоциация мышечного тонуса у недоношенного ребенка происходит лишь к 2–3 мес [45]. Изменения мышечного тонуса, как правило, симметричны (вследствие симметричности повреждения головного мозга). Для состояния рефлекторной сферы у новорожденных с ПВЛ характерны гипорефлексия и позднее созревание рефлексов, в частности сосательного. Однако у некоторых детей, особенно на 1-й нед жизни, наблюдается оживление стопных рефлексов, верхнего хватательного, а также рефлексов орального автоматизма.

На 1-м году жизни динамика неврологического статуса и психомоторного развития у детей с ПВЛ отличается неравномерным характером. Периоды относительного «благополучия» и стабильности сменяются кризисными изменениями в неврологическом статусе младенца. За острым периодом поражения часто следует период «мнимого благополучия», длящийся 3–4 мес, (иногда до 8–9 мес), после окончания которого появляются признаки церебральной недостаточности. Время манифестации мозговых расстройств при ПВЛ, по-видимому, соответствует нормативным срокам функционального включения соответствующих проводящих путей [8, 34, 36, 46, 47].

В большинстве случаев мышечная гипотония сохраняется до 6-месячного возраста, затем появляются симптомы спастики с оживлением коленных рефлексов и повышением мышечного тонуса преимущественно в отводящих мышцах бедра. Особенно очевидно увеличение мышечного тонуса в мышцах ног в вертикальном положении ребенка. При более тяжелых степенях ПВЛ с латеральным распространением на лучистый венец в тетрапарез вовлекаются верхние конечности, мышцы головы и шеи [10, 12, 39, 40, 44].

Часто моторные навыки у детей с ПВЛ формируются с задержкой в результате спастического повышения мышечного тонуса и возникновения сенсорных расстройств [8–10, 15, 39, 46]. Нарушения в виде задержки речевого развития и дизартрии отмечаются у 44% детей, перенесших тяжелую ПВЛ [8, 46]. Страбизм, возникающий на 1-м году жизни и отмечающийся у 43% детей со спастической диплегией, вызванной ПВЛ, является прогностическим фактором зрительных нарушений. У детей, перенесших ПВЛ, особенно кистозную форму, в дальнейшем высока частота зрительных нарушений (66%). Наиболее часто отмечаются снижение остроты зрения, иногда до степени слепоты (атрофия зрительных нервов), и ограничение полей зрения [12, 48].

Развитие церебрального паралича связано с повреждением центральной части внутренней капсулы, медиальных средне- и заднеобных сегментов белого вещества больших полушарий мозга, причем тяжесть двигательных расстройств четко коррелирует с количеством и размерами лейкомаляционных полостей [8, 10, 12, 15, 42, 44]. Косоглазие обусловлено поражением проекционных и комиссуральных связей заднего адверсивного поля [48]. Задержка психического развития наблюдается при поражении латеральных лобных и теменных сегментов больших полушарий с измене-

ниями системы верхнего продольного пучка [7, 44, 46, 47]. Изолированное одностороннее поражение мозга в медиальном заднелобном и теменных сегментах больших полушарий, а также при наличии единичных мелких псевдокист любой локализации в случае ПВЛ приводит к негрубым неврологическим нарушениям в виде диспраксии, преходящих изменений мышечного тонуса или не вызывает никаких неврологических отклонений у детей раннего возраста [2, 9].

К факторам неблагоприятного прогноза при ПВЛ, согласно данным литературы, можно отнести:

- массу тела при рождении < 1500 г;
- длительно сохраняющееся выраженное расширение желудочков по данным нейросонографии;
- уменьшение размеров белого вещества головного мозга по результатам компьютерной томографии;
- распространение лейкомаляции на зрительную лучистость и теменные отделы белого вещества головного мозга;
- уменьшение толщины и изменение формы мозолистого тела;
- позднюю редукцию безусловных рефлексов (после 8 мес скорректированного возраста (скорректированный возраст — это разница между фактическим возрастом недоношенного ребенка и недостающими до доношенного срока неделями гестации));
- стойкое нарушение мышечного тонуса (с 10 мес скорректированного возраста с отставанием формирования моторных навыков более чем на 3 возрастных срока; возрастной срок — это прирост навыков за 1 мес жизни) [7, 12, 15, 34, 41].

У детей, перенесших ПВЛ, психоневрологическое состояние зависит от тяжести патологии перивентрикулярной области, тактики реабилитационных мероприятий и пластичности мозга ребенка [2, 8, 11, 19]. Следует отметить, что при ПВЛ высок риск неонатальной летальности. Около 50% новорожденных со сроком гестации менее 33 нед, имеющих ПВЛ, умирают [12, 19, 34, 39]. Для остальных детей, перенесших ПВЛ, характерны высокая частота инвалидности и формирования дезадаптации [9, 10, 12, 36].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
2. Volpe J. J. Neurology of the newborn. — Philadelphia: WB. Saunders, 2008. — 860 p.
3. Скворцов И. А., Ермоленко Н. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 368 с.
4. Власюк В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей. — СПб.: Геликон Плюс, 2009. — 172 с.
5. Khwaja O., Volpe J. J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2008; 93 (2): 153–161.
6. Rezaie P., Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system // Neuropathology. — 2002; 22 (3): 106–132.

В резидуальном периоде при перинатальных гипоксических поражениях головного мозга у детей, перенесших ПВЛ, синдром двигательных расстройств с задержкой психомоторного развития развивается чаще, чем другие синдромы этого периода [7, 10, 46]. Самой частой томографической находкой является патология перивентрикулярной области, которая обнаруживается у 33% больных с различными формами заболевания [35]. Множественные кисты диаметром более 4 мм, распространяющиеся на все отделы перивентрикулярной области, приводят к возникновению детского церебрального паралича у 80–97% больных с ПВЛ [7, 10, 15, 42].

У детей, перенесших ПВЛ, значительно чаще, чем в общей детской популяции, обнаруживается судорожный синдром: фебрильные судороги наблюдаются чаще в 1,5 раза, неонатальные судороги — в 20 раз, эпилепсия — в 27 раз [7, 46]. Установлена зависимость уровня психоречевого развития от степени поражения перивентрикулярной области: у 66% детей с ПВЛ тяжелой степени выявляется грубая задержка психоречевого развития; при этом наиболее выраженные нарушения психоречевых функций отмечаются у больных с детским церебральным параличом, страдающих эпилепсией [8, 10, 12, 46]. При ПВЛ нередко встречаются указания на корковые нарушения остроты зрения (до 83%), тугоухость различной степени (до 28%), микроцефалию (до 42%) [8, 12, 46].

#### Заключение

ПВЛ является самым распространенным поражением мозга вследствие внутриутробного гипоксического повреждения. При всем многообразии факторов риска формирования ПВЛ в настоящее время очень сложно выявить основной «пусковой» фактор и уточнить степень повреждения мозга в каждом конкретном случае, еще труднее прогнозировать исход ПВЛ. В целях снижения частоты формирования грубых инвалидизирующих состояний у детей, перенесших ПВЛ, необходимы дальнейшее активное изучение звеньев патогенеза повреждений перивентрикулярной области и совершенствование путей профилактики и фармакологической коррекции перинатальной патологии центральной нервной системы.

7. Малиновская О. Н., Белоусова Е. Д., Кешишян Е. С. Факторы риска и прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005; 3: 30–35.
8. Hamrick S. E., Miller S. P., Leonard C. et al. Trends in severe drain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia // J. Pediatr. — 2004; 145 (5): 593–599.
9. Resi B., Tomasovi M., Kurmani-Samija R. et al. Neurodevelopmental outcome in children with periventricular leukomalacia // Coll. Antropol. — 2008; 32 (1): 143–147.
10. Yokochi K. Gait patterns in children with spastic diplegia and periventricular leukomalacia // Brain and Development. — 2001; 23: 34–37.
11. Барашнёв Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-Х, 2001. — 640 с.



# Комментарии к статье Э.Ф. Юсуповой, Д.Д. Гайнетдиновой «Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы»

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем детской неврологии является разработка нозологии поражений ЦНС перинатального и детского возраста. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — одна из нозологий, относимых к гипоксически-ишемической энцефалопатии. Публикация фактически первого в отечественной литературе обзора, посвященного ПВЛ, актуальна в плане предпринятой попытки обобщений многочисленных исследований по данной патологии. Ценно, что в обзоре Юсуповой Э.Ф. и Гайнетдиновой Д.Д. приводятся данные, полученные отечественными авторами.

Можно только радоваться, что поражение, открытое и описанное патологоанатомами, признали и начали широко диагностировать клиницисты. Это стало возможным благодаря развитию и широкому распространению нейровизуализационных исследований. Однако, наряду с прогрессом диагностики ПВЛ, начались перекосы в сторону ее гипердиагностики с одновременной недооценкой существования других поражений белого вещества мозга. В большинстве современных публикаций по ПВЛ исследуют случаи, диагностированные с помощью нейровизуализационных методов. У меня большие сомнения, что их авторы действительно изучали только ПВЛ. Это могли быть и другие поражения белого вещества мозга — отечно-геморрагическая лейкоэнцефалопатия, телэнцефальный глиоз, мультикистозная энцефаломалиция, перивентрикулярный геморрагический инфаркт, псевдокисты, внутриутробные пороки развития в виде кист и др. [1]. Чрезвычайно мало опубликовано результатов нейровизуализационных исследований, результаты которых бы сопоставлялись с данными по морфологии мозга. Поэтому и произошло размывание границ ПВЛ.

Что такое ПВЛ? Авторы обзора относят к ней очаговые или распространенные некрозы перивентрикулярных участков белого вещества мозга. Термин «распространенные» (англ. *diffuse*) пришел к нам от иностранных авторов, которые часто к ПВЛ относят очаговые и/или диффузные поражения (усиления эхоплотности) перивентрикулярного вещества мозга. Некрозы всегда очаговые, но могут быть в разном количестве и разных размеров (единичными, множественными, крупными, сливающимися, распространяющимися на определенные отделы и т.д.). На основании данных нейровизуализационных исследований начали выделять очаговую, диффузную, кистозную и геморрагическую формы ПВЛ. Морфологический субстрат ПВЛ — это фокусы некрозов (чаще билатеральные и относительно симметричные) перивентрикулярных отделов большого мозга с перифокальными повреждениями белого вещества (так называемый «диффузный» компо-

нент). Сомнительно разделять ПВЛ на очаговую и диффузную формы. Если при «диффузной» ПВЛ не обнаруживаются очаги некрозов, в том числе кисты, то это не ПВЛ, а скорее всего телэнцефальный глиоз. В этом случае процесс ограничивается отеком, гибелью преолигодендроцитов, пролиферацией астроглии, гипоплазией белого вещества и мозолистого тела, вентрикулодилатацией и др. Геморрагическая ПВЛ это часто перивентрикулярный геморрагический инфаркт. «Кистозная» ПВЛ это 3-я стадия развития очагов ПВЛ, сопровождающаяся развитием кист. Широко распространенная классификация эхоплотности и ПВЛ по De Vries L. S. и соавт. [2], являющаяся базовой и для педиатров, включает фактически все перечисленные выше поражения белого вещества мозга. Так, 1-я ее стадия (повышение эхоплотности менее 7 дней) — это не ПВЛ; она отражает относительно обратимые поражения — отечно-геморрагическую лейкоэнцефалопатию и телэнцефальный глиоз; 2-я стадия может включать ПВЛ, телэнцефальный глиоз, перивентрикулярный геморрагический инфаркт и другие поражения; 3-я стадия, представленная небольшими перивентрикулярными кистами, может включать и псевдокисты, не имеющие отношения к ПВЛ; 4-я стадия (обширные перивентрикулярные кисты) может отражать наличие мультикистозной энцефаломалиции, последствия перивентрикулярного геморрагического инфаркта и энцефалитов; 5-ю стадию, соответствующую 4-й стадии ПВЛ, с кистами в перивентрикулярной и субкортикальной областях авторы сами называют «мультикистозной энцефаломалицией».

Таким образом, в силу закономерностей развития нозологии перинатальных поражений ЦНС, ПВЛ в настоящее время охватывает различные формы патологических изменений белого вещества больших полушарий головного мозга и ей сейчас более соответствует термин «перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия» (по И.А. Скворцову). Первоначально описанная морфологами ПВЛ возникает в основном постнатально (за исключением казуистических случаев) и чаще при небольшой недоношенности. Чем больше незрелость ребенка, тем обширнее поражение полуовальных центров, тем реже возникают мелкие коагуляционные некрозы (ПВЛ) и чаще — диффузные поражения белого вещества без некрозов (телэнцефальный глиоз) или с крупными очагами колликвации с последующим образованием кист (мультикистозная энцефаломалиция).

*Руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования НИИ детских инфекций, ведущий научный сотрудник, д. м. н. В. В. Власюк*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. — СПб.: Нестор-История, 2009: 252.

2. De Vries L. S., Eken P., Dubowitz L. M. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound // *Behav. Brain Res.* — 1992; 49 (1): 1–6.

Благодаря последним достижениям в области неонатологии и перинатальной неврологии требования к диагностике и лечению церебральной патологии у новорожденных и детей раннего возраста перешли на качественно другой уровень. Фундаментальные знания этиопатогенеза, патоморфологии заболеваний способствуют разработке новых алгоритмов диагностики и стандартов терапии. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — универсальный патологический процесс, имеющий полиэтиологическую природу и представляющий собой асептический некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга. Статья Э. Ф. Юсуповой и Д. Д. Гайнетдиновой посвящена одной из актуальных проблем — перинатальным поражениям центральной нервной системы, поэтому наиболее важные положения статьи мы сочли возможным прокомментировать.

В большинстве случаев ПВЛ является одним из вариантов поражения головного мозга в результате гипоксемии и ишемии. Как отмечают авторы обзора, высокая повреждаемость головного мозга, особенно у недоношенных новорожденных, связана с незрелостью, особенностями васкуляризации при разных сроках гестации, зависимостью церебрального кровотока от системной гемодинамики. Нельзя не отметить тот факт, что последнее обстоятельство, по-видимому, особенно важно, т.к. отношение массы мозга к массе тела очень велико, составляя у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела от 16 до 20%. Это требует адекватного сердечного выброса для оптимального кровоснабжения мозга. Поэтому при любом заболевании, ведущем к снижению сердечного выброса (гипоксическая кардиопатия, дыхательная недостаточность и др.) будет страдать кровоснабжение мозга. При этом наибольший дефицит кровоснабжения испытывает перивентрикулярная зона, лежащая выше боковых желудочков на 4–5 мм и состоящая из нисходящих кортикальных путей. Одновременно с этим в генезе большую роль могут играть и инфекционные процессы, в результате воздействия медиаторов воспаления и циркулирующих иммунных комплексов. Мы разделяем мнение, что патологический каскад изменений при ПВЛ запускается пренатально, однако отсутствуют убедительные данные о выявлении ПВЛ у плодов.

В отношении распознавания ПВЛ следует добавить, что на современном уровне оказания медицинской помощи новорожденным детям существует информативный и безопасный метод диагностики — нейросонография. Приведенная авторами статьи этапность развития ПВЛ помогает проследить с помощью нейросонографического исследования стадии течения патологического процесса. Отсутствие специфической симптоматики при ПВЛ еще раз подтверждает значение в диагностике современных методов нейровизуализации.

Исход психоневрологического развития детей, перенесших ПВЛ, зависит от выраженности структурных изменений в головном мозге, реабилитационных мероприятий. Последствия церебральной гипоксии-ишемии возможны как в виде стойкого (органического) поражения, так и транзиторных изменений. К стойкому перинатальному

поражению головного мозга относят различные виды гидроцефалии, нарушения психического развития, детские церебральные параличи, эпилептические синдромы. Транзиторное перинатальное поражение головного мозга включает доброкачественную внутричерепную гипертензию, расстройство вегетативной нервной системы, гиперактивное поведение, задержку моторного развития, симптоматические судороги. В дальнейшем происходит полная компенсация неврологических нарушений на фоне проводимой терапии. При этом прогнозирование возможных последствий ПВЛ неблагоприятное занятие. Пластичность головного мозга детей дает основание для постоянного поиска методов реабилитации.

В обсуждаемой статье представленная универсальность ПВЛ, как состояния с многообразными факторами риска, неясным пусковым механизмом и исходом, дает основания для дальнейшего изучения и поиска новых аспектов патогенеза и реабилитационных мероприятий детей. Нами видится, что перспективным направлением дальнейшего изучения патофизиологии ПВЛ является более целенаправленный поиск возможных маркеров внутриутробных инфекций у детей, особенно ДНК-вирусных, которые, как известно, возникают в условиях сниженного иммунитета и одновременно сами по себе вызывают иммунологическую недостаточность.

На наш взгляд, патогенез ишемии головного мозга (ПВЛ) следует всегда рассматривать в совокупности с внутричерепными кровоизлияниями в силу единого этиологического фактора — гипоксии. В существующей интегральной модели ишемических и геморрагических поражений головного мозга у недоношенных детей имеет место две возможные последовательности событий. При первой последовательности дыхательные расстройства и гипоксия вызывают расширение сосудов головного мозга и увеличение церебрального кровотока — возникает кровоизлияние, а ишемия будет обусловлена геморрагическим нарушением перивентрикулярной циркуляции или постгеморрагическим шоком. При второй последовательности событий стойкая гипоперфузия вызывает ишемическое повреждение перивентрикулярной микроциркуляции, а последующее восстановление кровоснабжения при нормальном или повышенном артериальном давлении приводит к кровоизлиянию. По статистике сочетанные ишемически-геморрагические поражения головного мозга встречаются значительно чаще, чем изолированные формы повреждения, особенно у недоношенных детей. В любом случае, независимо от последовательности событий развития поражения головного мозга и видов этого поражения (ПВЛ или кровоизлияние), основной проблемой является плохо обеспеченный мозговой кровоток больного новорожденного. Поэтому еще одним перспективным направлением видится более детальное и глубокое изучение мозгового кровотока у новорожденных.

*Кирилочев Олег Константинович,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
неонатологии с курсом общего ухода за детьми  
Астраханской государственной медицинской академии*

Ежедневное употребление **Био Баланс®**:

- Улучшает пищеварение
- Нейтрализует последствия неправильного питания
- Помогает естественным образом восстанавливать жизненные силы



**bio**  
**Баланс**

Реклама. Товар сертифицирован.

Пробиотические продукты Био Баланс® содержат уникальные бактерии **LGG™**, эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными исследованиями, ведь **LGG™** являются наиболее изученным пробиотиком в мире.

Пробиотики, как и люди, индивидуальны, и по-разному воздействуют на организм человека. **LGG™** доказано эффективны, а, самое главное, абсолютно безопасны, что подтверждается опытом применения в странах Северной Европы уже не одно десятилетие.

Очень долго это ноу-хау было недоступным для многих россиян. Сегодня это стало возможно с продуктами Био Баланс®!







# У недоношенных детей особые потребности

Забота о недоношенном малыше – это сложная задача, требующая значительных усилий. При ее решении необходимо уделять большое внимание индивидуальным потребностям каждого ребенка в питании.



## Теперь есть питание, которое им отвечает

Компания Abbott Nutrition представляет инновационную двухэтапную систему вскармливания недоношенных детей для применения в родильных домах и стационарах, а также после выписки в течение первого года жизни.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

**ВАЖНО:** грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше.

1. O'Connor DL, et al. Pediatrics. 2001; 108:350-371; 2. TPAN – Total Potentially Available Nucleosides; 3. Leach J.L., et al., Am J Clin Nutr 1995; 61:1224-30; 4. Schaller J.P., et al. Pediatr Res 56:883-890, 2004; 5. Koo W.W.K., et al. Pediatrics v. 111 no 5 p. 1017-1023; 6. Robbins ST, Beker LT. Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formulas and Breastmilk in Health Care Facilities. [http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition\\_1562\\_ENU\\_HTML.htm](http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition_1562_ENU_HTML.htm); 7. Centers for Disease Control and Prevention. 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmhtml/mm5114a1.htm>. Accessed 6/16/09; 8. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm>. Accessed 10/20/09; 9. Carver et al., Pediatrics. 2001; 683-689; 10. Aggett P.J., et al., JPGN 42:596-603, 2006  
Similac Special Care произведен в Канаде. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.5.У.2376.4.10 от 16.04.2010 г.  
Similac NeoSure произведен в Испании. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.4.У.8819.9.09 от 16.09.2009 г.



# Инновационная двухэтапная система вскармливания недоношенных детей

Новинка!

**Similac Special Care** – новый уникальный продукт для использования **в родильных домах и стационарах**, отвечающий особым потребностям недоношенных детей:

- Имеет оптимальную калорийность и витаминно-минеральный состав
- Содержит систему **IQ** – уникальную комбинацию длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот
- Способствует развитию головного мозга и зрения<sup>1</sup>
- Содержит комплекс нуклеотидов **TPAN**<sup>2,3</sup> для развития иммунной системы ребенка<sup>4</sup>
- Содержит специально разработанную смесь растительных жиров без добавления пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот<sup>5</sup>

! Эффективность и безопасность применения **Similac Special Care** подтверждена более чем в 55 клинических исследованиях

! **Similac Special Care** соответствует рекомендациям FDA, ADA и CDC по замене сухих смесей для кормления недоношенных детей в ОИТ на жидкие смеси<sup>6-8</sup>

**Similac NeoSure** – новый продукт, специально разработанный для питания недоношенных детей **после выписки** из родильного дома в течение первого года жизни:

- Способствует интенсивному росту<sup>9</sup>
- Содержит систему **IQ** (уникальная комбинация арахидоновой (AA) и докозагексаеновой (DHA) кислот), способствующую развитию головного мозга и зрения
- Способствует минерализации костной ткани<sup>5</sup>
- Содержит больше белков, витаминов и минеральных веществ, чем обычные смеси для здоровых детей
- Содержит комплекс нуклеотидов для укрепления иммунной системы ребенка<sup>4</sup>
- Содержит уникальную смесь растительных жиров без содержания пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот<sup>5</sup>

! Недоношенные дети после выписки из стационара должны получать специализированную смесь в течение первого года жизни (ESPGHAN Committee on Nutrition)<sup>10</sup>



Е.В. Трофименко

ООО «ХИРОУ РУС», Москва

## Некоторые аспекты введения прикорма — использование новых молочно-злаковых продуктов промышленного производства

### Контактная информация:

Трофименко Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, медицинский консультант компании ООО «ХИРОУ РУС»  
Адрес: 121170, Москва, Кутузовский проспект, д. 36, стр. 3, офис 216, тел.: (495) 988-34-82, e-mail: elena.trofimenko@herorus.ru  
Статья поступила: 28.06.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

78

В связи с выходом в 2010 г. Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, а также появлением новых продуктов детского питания, для многих врачей возникает необходимость уточнения представлений по этому вопросу. Статья посвящена таким аспектам введения прикорма, как обеспечение плавного перехода от жидкого питания к густому, выбор первого продукта прикорма, учет индивидуальных особенностей развития, важность использования адаптированных продуктов. Рассматривается введение прикорма детям, испытывающим трудности при переходе к густому питанию. Обсуждается использование новых продуктов промышленного производства — Вэллингов, в качестве сбалансированного насыщающего питания, позволяющего ввести прикорм с соблюдением индивидуальной схемы, а также как диетического питания.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, питание, прикорм, молочно-злаковые продукты, Вэллинги.

Проблема вскармливания детей первого года жизни — одна из наиболее обсуждаемых педиатрами. В связи с накоплением новых научных данных и выходом в 2010 г. Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [1], а также появлением разнообразных продуктов детского питания, для многих врачей возни-

кает необходимость уточнить представления о схемах введения прикорма детям первого года жизни.

Понятие «прикорм» включает в себя все продукты, кроме грудного молока или его заменителя, которые вводят в рацион ребенка первого года жизни для дополнительного обеспечения необходимыми пищевыми веществами и энергией [1].

E.V. Trofimenko

HERO RUS, Moscow

## Some aspects of weaning — use of new milk-based industrially processed cereal products

Due to National Program of Infant Nutrition in Russian Federation Optimization publication in 2010 and new infant nutrition products' appearance, need improvement of knowledge in this field rises for many doctors. The article is devoted to such aspects of weaning as smooth transition from liquid nutrition to solid, choice of first weaning product, consideration of individual development features, importance of adapted products' use. Introduction of weaning food to babies with difficulties in transition to solid products is viewed. Use of new milk-based cereal products — Vallings as well-balanced, nourishing food, allowing weaning following an individual scheme and also as a dietetic food is discussed.

**Key-words:** babies of first year of life, nutrition, weaning, milk-based cereal products, Vallings.

### О первом продукте прикорма

К 4–6 мес жизни ребенка наступает период его интенсивного физического и психического развития. Ребенок нуждается в дополнительных источниках белка, энергии пищевых волокон, минеральных веществ — таких, как железо, фосфор, цинк, медь, кальций, магний и т.д. [2]. Грудное молоко (как и адаптированные заменители) в адекватном объеме уже не удовлетворяет возросшие потребности ребенка. Показано, что находящийся исключительно на грудном вскармливании ребенок в возрасте 6 мес испытывает в первую очередь дефицит минеральных веществ — железа, цинка, фосфора, кальция, магния [3]. Возникает потребность во введении пищи, являющейся более концентрированным источником энергии, макро- и микронутриентов [4]. Это одна из предпосылок для начала введения прикорма.

Другая предпосылка — определенный этап созревания органов и систем ребенка. К концу 1-го полугодия жизни большинство детей достигают уровня функциональной зрелости, достаточного для возможного приема и усвоения продуктов прикорма: это относится к процессам переваривания пищи, рефлекторным механизмам со стороны челюстно-лицевого аппарата, необходимым для проглатывания густой пищи, повышению уровня секреторного иммуноглобулина А в кишечнике, снижению повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника [4]. Расширение рациона активизирует ферментативную и моторную функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервную, эндокринную и другие системы ребенка, что необходимо для стимуляции их дальнейшего созревания [5]. Но во избежание срывов эта стимуляция должна быть очень мягкой и постепенной. Ферментативная функция и уровень местного иммунитета еще не достигли полного развития, слизистая оболочка очень ранима и чувствительна к кислотности пищи. Почки чувствительны к солевой и белковой нагрузке.

Неоспоримо мнение, что с рождения и до 4–6 мес жизни ребенок должен вскармливаться полноценным питанием — грудным молоком или при его недостатке адаптированными смесями. При таком вскармливании представление о необходимости коррекции питания в более ранние сроки, т.е. использование соков, творога, желтка как пищевых добавок [4] считается устаревшим [1]. Введение 1-го («обучающего») прикорма в виде продукта жидкой консистенции имеет смысл, но использование соков для этих целей находит все меньше поддержки у специалистов [1, 4]. Соки характеризуются повышенным содержанием простых углеводов, высокой осмоляльностью и содержанием органических кислот [6]. Имеются данные о плохой переносимости соков детьми младше 6-месячного возраста, проявляющейся нарушениями пищеварения (усиление запора, кишечной дисфункции) и мальабсорбцией углеводов [6, 7]. Особенно это касается детей со склонностью к срыгиваниям и кишечным коликам. Кроме того, соки обладают низкой калорийностью, что входит в противоречие с потребностями детей в повышенной энергетической «плотности» рациона. Сходные возражения применимы и к введению в качестве 1-го прикорма фруктовых пюре [3]. Эти продукты содержат недостаточное количество белка, железа, цинка и некоторых витаминов.

Имеются критерии, которым должен соответствовать 1-й продукт прикорма:

- быть достаточно близким по консистенции к начальному молочному питанию, являясь переходным этапом от жидкого к густому;

- соответствовать по составу пищевых веществ возрастным возможностям и потребностям ребенка для обеспечения его необходимыми нутриентами и энергией;
- отвечать уровню функционирования пищеварительной системы младенца, обеспечивать мягкую стимуляцию органов пищеварения без их перегрузки;
- не раздражать слизистую оболочку желудка и кишечника;
- не перегружать почки ребенка.

Большинство ведущих специалистов придерживаются мнения, что 1-й прикорм должен представлять собой овощное или злаковое блюдо. Выбор часто определяется физическим статусом ребенка. При нормальной и избыточной массе тела, отмечаемой у многих детей в конце 1-го полугодия жизни, а также склонности к запорам, рекомендуется овощное блюдо как менее калорийное и более богатое пищевыми волокнами, улучшающими перистальтику кишечника. Преимущество овощного блюда перед кашами — пресный вкус. Более сладкие каши могут способствовать привыканию к сладкому, что приведет к однообразным вкусовым привычкам в дальнейшем [8]. Кроме того, по сравнению с кашами домашнего приготовления овощи более богаты микронутриентами. Каши как 1-й густой прикорм обычно вводятся в рацион при недостаточной прибавке массы тела и неустойчивом стуле у ребенка [2].

Доказано, что молочно-злаковые продукты, преимущественно жидкие, наиболее удобны при переходе от женского молока к другому питанию, так как они близки к молоку и по консистенции, и по органолептическим свойствам; они оказывают более щадящее действие на слизистую ЖКТ, чем овощные пюре. Такие продукты, особенно обогащенные продукты промышленного производства, больше соответствуют принципу введения прикорма высокой пищевой ценности. Пищевая ценность молочно-злаковых продуктов возрастает из-за обогащения белков круп высококачественными белками молока, содержащими дефицитные аминокислоты — лизин, триптофан, треонин. Одновременно возрастает и пищевая ценность молока за счет растительных волокон, витаминов В<sub>1</sub>, РР, железа [9]. Качественные каши промышленного производства содержат весь комплекс необходимых ребенку витаминов и минеральных веществ, а некоторые каши обогащаются пищевыми волокнами пребиотического действия, например инулином (молочные каши Semper). Такие каши улучшают кишечную микрофлору и моторику кишечника.

Вводить 1-е блюдо прикорма сразу в густом виде нецелесообразно. Ребенок должен привыкать и к новой консистенции, и к новому продукту по вкусу и составу одновременно. Рекомендуется постепенно увеличивать консистенцию от жидкой до густой [2, 4, 10]. Однако чрезмерно разведенная молочная каша представляет собой неполноценный продукт из-за обеднения молочно-го компонента.

Существует группа продуктов, в которых сочетаются преимущества каш и овощных пюре как 1-го прикорма, но отсутствуют их недостатки. Это жидкие гомогенные молочно-злаковые смеси — Вэллинги, сочетающие высокую пищевую ценность и щадящую консистенцию.

Вэллинги производства Semper содержат детскую молочную смесь, адаптированную к потребностям детей 2-го полугодия жизни, и злаковую муку. Они хороши и для детей, и для взрослых. Вэллинги Semper не содержат сахарозы, обладают пресным вкусом, не вырабатывают

щим привычки к сладким продуктам; характеризуются жидкой консистенцией, однако более густой, чем грудное молоко или детская смесь. Вэллинги рекомендуются детям с 5 или 6 мес жизни (в зависимости от вида). Это соотносится с американскими и европейскими рекомендациями введения 1-го прикорма именно в этом возрасте исключительно при грудном вскармливании ребенка [5, 11–14]. Таким образом, Вэллинги можно рекомендовать в качестве плавного перехода от грудного молока или детской молочной смеси к густому прикорму.

Врачу-педиатру нередко приходится встречаться с детьми, которые еще до достижения возраста введения прикорма «голодны» при употреблении достаточного количества грудного молока или молочной смеси [15]. К возрасту введения прикорма многие матери попадают в ситуацию, когда грудного молока уже недостаточно, молочная смесь, даже подходящая по возрасту, не обеспечивает насыщения ребенка, а вклад густой пищи в пищевую и энергетическую ценность рациона еще очень мал. Ребенок становится беспокойным, укорачиваются интервалы между кормлениями, нарушается сон. В первую очередь матери именно таких детей начинают чрезмерно увеличивать объем смеси или ускоренными темпами вводят калорийную густую пищу. Еще хуже, когда мама пытается любыми способами накормить ребенка, используя неподходящие по возрасту продукты. Сбивается схема введения новых продуктов прикорма. Это увеличивает риск нарушений со стороны пищеварительной системы ребенка, возникновения аллергических реакций и других видов пищевой непереносимости. Мамы таких детей часто находятся в состоянии стресса, что влияет и на психоэмоциональное состояние ребенка.

В аналогичной ситуации оказывается и другая группа детей, но по причине морфофункциональной незрелости. Согласно американским рекомендациям, вводить в рацион ребенка густую пищу можно, только когда он уже самостоятельно сидит [11, 12]. До этого рекомендуется давать продукты прикорма в жидком виде. Некоторые дети и после 4 мес выталкивают изо рта густую пищу, они не способны ее проглотить. Возникает противоречивая ситуация: у ребенка есть одно из показаний для введения густой пищи — увеличение количества съедаемого грудного молока или смеси без насыщения, но отсутствует другое важное условие — не сформирована нейрорефлекторная готовность челюстно-лицевого аппарата для восприятия густой пищи. Отечественные нутрициологи также рекомендуют учитывать индивидуальную степень зрелости ребенка при выборе блюда прикорма. На этом основывается рекомендация индивидуального подхода к введению прикорма. Необходимо ориентироваться не на календарный возраст, а на нервно-психическое и моторное развитие ребенка [13, 14].

Необходимо еще раз обратить внимание педиатров на Вэллинги. В данном случае они могут служить насыщающим жидким питанием, позволяющим вводить в рацион густую пищу в соответствии с индивидуальной схемой. В этом случае матерям будет легче соблюдать рекомендации по постепенному и поочередному введению новых продуктов прикорма. Вэллинги позволяют удлинить интервал сна ребенка, не перегружая его рацион избытком калорий, или, скажем, белка. Длительное насыщение, обусловленное присутствием злаковой муки в составе Вэллингов, способствует

выработке холецистокинина в ЖКТ, что является сигналом начала засыпания у ребенка [16]. Кроме того, злаковая мука в Вэллингах способствует быстрой утилизации нейтральных аминокислот и лучшему усвоению триптофана, что также приводит к нормализации сна ребенка. По данным M. Wake и соавт., более 1/3 детей первого года жизни страдают нарушениями сна [17]. Причем эти нарушения непосредственно связаны с проявлениями послеродовой депрессии у матери и индексом агрессивности в поведении детей [16]. Нормализация дневного и ночного сна после кормления Вэллингами (Semper) может положительно влиять на улучшение психоэмоционального состояния матери и ребенка, способствовать снижению у них тревожно-депрессивных состояний. Это, несомненно, способствует более благоприятным условиям приучения ребенка к густому и твердому прикорму.

Вэллинги Semper предлагаются в 2 вариантах — готовые к употреблению жидкие и быстрорастворимые сухие. Первые обладают повышенной по сравнению с последующей молочной смесью калорийностью. Быстрорастворимые Вэллинги по калорийности не отличаются от последующей смеси. Таким образом, можно вводить Вэллинги как переходные между жидким и густым питанием, насыщающие продукты. Энергетическая ценность рациона увеличивается в большей или меньшей степени в зависимости от вида Вэллинга.

#### **О полноценном и сбалансированном питании**

Для правильного роста и развития ребенок должен ежедневно получать с питанием рекомендуемое по возрасту количество энергии, белков, жиров, углеводов, витаминов, минералов и т.д. При этом предполагается, что каждое кормление обеспечивает соответствующую часть суточной потребности. Это достижимо при использовании полноценных и сбалансированных продуктов детского питания, особенно в качестве самостоятельного блюда прикорма. Сбалансированность предполагает определенные соотношения нутриентов, соответствующие особенностям обмена веществ в организме. Например, строго учитываются баланс полиненасыщенных жирных кислот линолевой и  $\alpha$ -линоленовой (4,5 и 0,5% от энергетической ценности рациона, соответственно [18]); количество и соотношение железа, меди, цинка — для наилучшего усвоения всех элементов; витамина С и железа — для оптимального усвоения последнего и т.д.

Ошибки при составлении рациона детей раннего возраста могут привести как к перегрузке организма в связи с избыточным употреблением тех или иных пищевых веществ и калорий, так и к дефицитным состояниям. И то, и другое неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья и развитии ребенка.

Перегрузка организма ребенка происходит как при простом перекармливании, так и при дисбалансе поступающих пищевых веществ с увеличением доли одних и уменьшением других, что происходит при использовании продуктов низкой пищевой ценности. В литературе появляется все больше данных об опасности раннего введения и избыточного потребления неадаптированных молочных продуктов на первом году жизни ребенка как самостоятельного, так и в составе каш. Это перегружает организм некоторыми солями (что приводит к нарушениям минерального обмена), а также белком. Избыточное



насыщение рациона ребенка белком неблагоприятно влияет на его физическое развитие, заболеваемость и углеводный обмен в последующие возрастные периоды, существенно увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений [19]. Возрастает риск почечной патологии из-за высокой осмоляльности и почечной нагрузки, которыми обладают неадаптированные молочные продукты. Возрастает риск развития анемии из-за потери крови через слизистую оболочку кишечника в результате диapedезных кровотечений и нарушения усвоения железа [20–22].

Недостаточное поступление необходимых ребенку пищевых веществ имеет место при использовании неполноценных (каша на воде) или не соответствующих возрасту продуктов, трудных для усвоения на первом году жизни: неадаптированные молочные продукты, мясные, овощные, злаковые продукты домашнего приготовления, обладающие слишком грубой консистенцией, недостаточно измельченные, бедные витаминами и микроэлементами в результате потерь при приготовлении и хранении сырья. При недостаточном поступлении животного белка возрастает риск развития иммунной недостаточности с гипогаммаглобулинемией, уменьшением продукции интерферонов и числа иммунных клеток [23]. При недостаточном поступлении микронутриентов (витаминов, микроэлементов) в период интенсивного роста ребенка и формирования его организма возникает так называемый «скрытый голод». По данным ВОЗ, это приводит к высокой заболеваемости, отставанию в физическом, интеллектуальном и психическом развитии [24]. Последующая нормализация нутриентной обеспеченности лишь частично восстанавливает утраченные функции. Недостаточность тех или иных веществ в раннем возрасте сказывается на всей дальнейшей жизни. Так, дефицит кальция приводит к пониженной минерализации костной ткани и остеопорозу у взрослых [25]. Недостаток йода отрицательно влияет на соматическое здоровье, формирование познавательных функций и тонкой моторики у детей [26].

К сожалению, практически все виды ошибок, связанных с питанием детей раннего возраста, довольно распространены в России. Отмечается тенденция к слишком раннему введению прикорма, использованию не соответствующих возрасту продуктов питания, а также раннему и чрезмерному по количеству использованию цельного молока и неадаптированных кисломолочных продуктов в питании детей первого года жизни [19, 20, 27, 28]. Введение большого объема неадаптированных молочных продуктов в возрасте 6–12 мес увеличивает потребление белка в 3 и более раз по сравнению с детьми, употребляющими специализированные продукты прикорма [19]. По результатам анкетирования матерей в Москве, в 48% случаев обнаружено несоответствие введенных ингредиентов возрасту ребенка [28]. Эти результаты дополняются данными исследований фактического питания детей в России, выявившими большой процент недостаточной обеспеченности витаминами и микроэлементами детей раннего возраста [20, 29]. Так, у детей, не получавших в качестве прикорма обогащенных злаковых продуктов промышленного производства, уровень потребляемого железа и витаминов группы В были ниже рекомендуемых [20].

Специалисты по детскому питанию рекомендуют использовать у детей раннего возраста, и особенно первого

года жизни, обогащенные продукты прикорма промышленного производства как наиболее безопасные и сбалансированные [2, 4, 9, 21, 30].

Вэллинги Sempеr являются полноценным сбалансированным продуктом, обогащены полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами, минеральными веществами и микроэлементами, недостаток которых более всего ощущается ко времени введения прикорма. Витамины, железо и другие микроэлементы сбалансированы таким образом, чтобы обеспечить хорошее усвоение каждого вещества [31]. Вэллинги обладают невысокой осмоляльностью и обеспечивают оптимальную нагрузку на экскреторную функцию почек детей раннего возраста. Вэллинги могут использоваться как молочно-злаковое блюдо прикорма с заменой 1 или 2 молочных кормлений в день до конца первого года жизни и позже.

В Швеции были проведены клинические исследования для оценки связи железодефицитных состояний и характера питания детей раннего возраста [32, 33]. Сравнивали группы детей, получавших преимущественно цельное коровье молоко или Вэллинги (использующиеся в качестве последующей смеси) на протяжении первых 2,5 лет жизни. Оценивали лабораторные показатели обеспеченности организма детей железом: количество рецепторов к трансферрину, уровень гемоглобина, сывороточного ферритина, средний объем эритроцитов, общую железосвязывающую способность сыворотки. Была показана хорошая биодоступность железа из Вэллингов. Дети с железодефицитными состояниями реже употребляли Вэллинги, чем дети с нормальной обеспеченностью организма железом (11 и 43% случаев, соответственно). Таким образом, доказана важность использования адаптированного и обогащенного питания на молочной основе не только на первом, но на 2-м и даже 3-м году жизни.

#### **Новые аспекты индивидуализации программы прикорма**

До недавнего времени российские специалисты подчеркивали неукоснительность схем очередности введения продуктов прикорма. Эта схема индивидуализировалась только исходя из скорости прибавки массы тела ребенком, его состояния здоровья и уровня зрелости. Зарубежные рекомендации введения прикорма указывают на индивидуальность ребенка как на существенный фактор. Так, авторы американской программы Start Healthy («Раста здоровым с первых дней») подчеркивают, что результатов доказательных исследований о преимуществе введения той или иной группы продуктов в качестве 1-го прикорма нет, но мамам рекомендуют предлагать ребенку широкий ассортимент блюд, оставляя выбор за ним [11, 12]. Такой подход в последнее время находит поддержку и у российских ученых [13, 14]. Рекомендую матери предлагать ребенку разнообразные по вкусу и консистенции продукты, врач может достигнуть нескольких положительных эффектов. С одной стороны, важно обеспечить малышу вкусовое и тактильное разнообразие в наиболее чувствительный период формирования пищевых привычек. Это окажет влияние на пищевое поведение в последующие годы, поможет приучить ребенка к здоровому питанию, так как при разнообразном питании ребенок получает более полноценный рацион [8]. С другой стороны, уважительное отношение к ранним проявлениям индивидуальности ребенка поможет правильному формированию личности. Некоторые дети вследствие индивидуальных особенностей характера предпочитают и в более стар-

шем возрасте жидкое питание утром и перед сном. Другие дети очень разборчивы в отношении вкуса и консистенции продуктов. Можно предлагать им Вэллинги, как это делают в скандинавских странах, не только с учетом их пользы, но и потому, что они нравятся детям. Готовые к употреблению Вэллинги Semper содержат злаки с частичным гидролизом крахмала, выявляющим естественную сладость злаковых, и концентрированный виноградный сок. Они отличаются от быстрорастворимых продуктов более нежной консистенцией и вкусом, что позволяет разнообразить опыт ребенка в рамках одной группы продуктов.

### Вэллинги как диетическое питание

Вэллинги можно использовать и в качестве диетического питания. Такие особенности быстрорастворимых Вэллингов, как отсутствие добавленного сахара и фруктового компонента, пониженное содержание лактозы (2,5–4,2 г/л) в сочетании с невысоким уровнем жирового компонента (2,9 г/л) позволяют рекомендовать их детям с частичной лактазной недостаточностью и склонностью к разжижению стула. Состав, консистенция и приятный вкус Вэллингов позволяют использовать их в качестве щадящего диетического продукта при гастродуоденальной патологии у детей любого возраста.

Проведено клиническое исследование по использованию Вэллингов Semper в комплексном лечении гипотрофии у детей от 4 до 13 мес жизни [34]. С диагнозом гипотрофии I степени было 70% детей, II степени — 30%. Все дети получали Вэллинги в количестве от 150 до 220 г/сут (в зависимости от возраста) в течение 1 мес. В ходе исследования дважды оценивали антропометрические данные обследуемых (рост, масса тела) и измеряли толщину кожно-жировой складки на животе с использованием калиперометрии. Всем детям проводилось копрологическое исследование с оценкой состояния микробиотенноза кишечника в начале и в конце исследования. Применение Вэллингов в комплексном лечении гипотрофии у детей показало хорошие результаты: нормализацию массы тела и суточной ее прибавки. Это можно объяснить хорошим усвоением продукта и дополнительной дотацией углеводного компонента при щадящем введении жирового, обусловленных составом Вэллингов. Содержащиеся в Вэллингах пищевые волокна и β-глюканы способство-

вали нормализации работы кишечника и росту количества полезной микрофлоры, а злаковый компонент положительно влиял на динамику срыгиваний у детей. Полученные данные позволили рекомендовать Вэллинги в качестве диетического продукта для лечения гипотрофии I и II степени у детей раннего возраста.

Следующим после Вэллингов (или параллельным) этапом введения молочно-злакового прикорма могут служить молочные каши Semper. Они также являются сбалансированным блюдом, содержащим детскую молочную смесь. Однако каши характеризуются густой консистенцией, что важно для развития жевательных и глотательных навыков ребенка. Каши Semper легко усваиваются за счет предварительного частичного расщепления крахмала злаковых, что использовано и в готовых к употреблению питьевых Вэллингах.

Кроме того, молочные и одна из безмолочных каш Semper содержат пребиотик — инулин. Вследствие нормализации микрофлоры кишечника, улучшения всасывания кальция и магния инулин оказывает положительное действие на пищеварение и обмен веществ у ребенка. Показано, что каши с пребиотиками улучшают сон за счет ликвидации часто встречающихся у детей нарушений пищеварения, усиливающих беспокойство как ребенка, так и матери [16]. В последнее время ассортимент каш Semper расширился за счет 2 новых вариантов — рисовой с абрикосом и рисовой с малиной.

Таким образом, новая группа продуктов детского питания поможет педиатрам и родителям обогатить рацион ребенка раннего возраста с учетом индивидуальных особенностей его развития. Вэллинги позволяют вводить злаковые в качестве 1-го прикорма с плавным переходом от жидкого питания к густому. При этом обеспечивается постепенная стимуляция ферментативной и моторной функций кишечника, что облегчает введение прикорма у более чувствительных и незрелых детей. Кроме того, Вэллинги — полноценный сбалансированный продукт прикорма, позволяющий разнообразить рацион ребенка. Они могут служить жидким насыщающим и улучшающим психоэмоциональное состояние детей питанием, позволяющим ввести густой прикорм с соблюдением индивидуальной схемы, а также использоваться как диетическое питание для детей с особыми пищевыми потребностями.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2010.
2. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2007; 280.
3. Нетребенко О.К. Современные аспекты и сроки введения прикорма в рацион питания детей первого года жизни // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (3): 39–45.
4. Руководство по детскому питанию / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коля. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004; 662.
5. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complimentary feeding. A commentary by the ESPGHAN // JPGN. — 2008; 46: 99–110.
6. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А. Роль соков в питании детей грудного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (3): 95–98.
7. Конь И.Я. Соки в питании детей первого года жизни — новые подходы // Детский доктор. — 2000; 16: 35–37.
8. Грибакин С.Г. Физиологические предпосылки к введению прикорма // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (4): 61–66.
9. Верещагина Т.Г., Михеева И.Г. Значение современных блюд прикорма на основе злаков в питании детей первого года жизни // Вопросы практической педиатрии. — 2008; 3 (6): 81–86.
10. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Фатеева Е.М. и др. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания МЗ РФ № 225. — М., 1999.
11. Бате Н., Кобб К., Двайер Д. и др. Рекомендации по питанию детей грудного и раннего возраста (программа Start Healthy — «Расти здоровым с первых дней») // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (3): 61–74.
12. Бате Н., Кобб К., Двайер Д. и др. Рекомендации по питанию детей грудного и раннего возраста (программа Start Healthy — «Расти здоровым с первых дней») // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 115–126.

НОВИНКА

# ОТ МОЛОКА К ПРИКОРМУ

Вэллинг – плавный переход от грудного молока к прикорму.

Пищеварительная система малыша первого года жизни ещё только формируется – нежный и легко усваиваемый Вэллинг бережно подготовит её к густой пище.

- ✎ Двойная польза - молочная смесь и злаки
- ✎ Специальная обработка злаков для лёгкого усвоения и нежного пищеварения
- ✎ На выбор – быстрорастворимые и питьевые
- ✎ Витамины и минералы для гармоничного развития
- ✎ Повышенная энергетическая ценность – полноценный завтрак или ужин

Реклама. Товар сертифицирован. Посоветуйтесь с педиатром. Рекомендовано с 6 и 8 мес.



**Semper**

МАМЫ ДОВЕРЯЮТ, ДЕТИ ЛЮБЯТ



Бесплатная горячая линия по России 8-800-505-25-25

[www.semp-er-info.ru](http://www.semp-er-info.ru)



13. Конь И.Я., Боровик Т.Э., Прахин Е.И. и др. Комментарий российских специалистов к Рекомендациям по питанию детей грудного и раннего возраста, разработанным специалистами США // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (3): 75–77.
14. Конь И.Я., Боровик Т.Э., Прахин Е.И. и др. Комментарий российских специалистов к Рекомендациям по питанию детей грудного и раннего возраста, разработанным специалистами США // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 111–114.
15. Сорвачева Т.Н. Значение новых тенденций в совершенствовании заменителей грудного молока для педиатрической практики // Вопросы детской диетологии. — 2008; 6 (2): 32–35.
16. Нетребенко О.К. Питание и сон на первом году жизни // Вопросы практической педиатрии. — 2009; 4 (6): 74–78.
17. Wake M., Morton-Allen E., Poulakis Z. et al. Prevalence, stability and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study // Pediatrics. — 2006; 117: 836–42.
18. Aggett P., Hashke F., Heine W. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition // Acta Ped. Scand. — 1991; 80: 887–96.
19. Нетребенко О.К., Дурмашкина А.П., Лукушкина Е.Ф. Питание и рост грудного ребенка: отдаленные последствия и связь с заболеваниями // Педиатрия. — 2009; 88 (5): 69–76.
20. Тутельян В.А., Батурина А.К., Конь И.Я. и др. Характер питания детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма // Педиатрия. — 2009; 88 (6): 77–83.
21. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Нетребенко О.К. Прикорм в питании грудных детей // Педиатрия. — 2008; 87 (4): 79–85.
22. Wijndaele K., Lakshman R., Landsbaugh J.R. et al. Determinations of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants: a systematic review // J. Am. Diet. Assoc. — 2009; 109 (12): 1979.
23. Хавкин А.И. Питание и иммунитет // Детская гастроэнтерология. — 2007; 4 (2): 26–29.
24. Потребности в энергии и белке: Доклад объединенного консультативного совещания экспертов ФАО/ВОЗ/УООН. — Женева: ВОЗ, 1987.
25. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра // Лечащий врач. — 2002; 9: 26–30.
26. Стенникова О.В., Боборыкина А.Е., Левчук Л.В. Роль йодного обеспечения в формировании интеллектуального и соматического здоровья детского населения // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (3): 48–53.
27. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Боровик Т.Э. и др. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах России. Результаты мультицентрового изучения особенностей питания детей первого года жизни в Российской Федерации // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (4): 54–59.
28. Ключников С.О., Нечаева Н.Л., Сундукова А.С., Гвоздева С.Ю. Вскармливание детей грудного и раннего возраста: реальное состояние вопроса // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2008; 5 (5–6): 68–72.
29. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В., Обычная Е.Г., Корвина Н.А. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и их коррекция // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 112–118.
30. Максимычева Т.Ю. Продукты прикорма на зерновой основе // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (3): 53–55.
31. Кожевникова Е.Н. Проблема обеспеченности железом детей, находящихся на искусственном вскармливании // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 48–54.
32. Bramhagen A.-C., Axelsson I. Iron status of children in southern Sweden: effects of cow's milk and follow-on formula // Acta Paediatr. — 1999; 88: 1333–7.
33. Bramhagen A.-C., Virtanen M., Siimes M.A., Axelsson I. Transferrin receptor and its correlation with iron status and types of milk consumption // Acta Paediatr. — 2003; 92: 672–675.
34. Кулакова Г.А., Курмаева Е.А. Использование Вэллинга в комплексном лечении дистрофии // Медико-фармацевтический вестник Татарстана. — 2008; 17 (343): 15.

## Из истории медицины

*Продолжение. Начало см. на стр. 26*

Он начал с малого. С небольшой больницы в городе Раквице, где никому не было дела до талантов и устремлений молодого врача. Стоит отметить, что даже фрау Кох не питала иллюзий относительно гениальности своего супруга.

Трудно предположить, как бы сложилась судьба ученого, если бы не франко-прусская война (1870). В суровых условиях войны, где отсутствие санитарии, недостаточное питание, грязь, холод порождали инфекционные заболевания, Кох получил возможность делать сложнейшие операции, самоутверждаться как медик. Стараясь облегчить страдания людей, он настойчиво искал причины массовых заболеваний, практически не отрываясь от микроскопа.

После войны Роберт Кох с супругой поселились в небольшом уездном городе, где ученому суждено было сделать одно из важнейших открытий. Долгие месяцы Кох пытается обнаружить возбудителя сибирской язвы, стремительно распространявшейся среди крупного и мелкого рогатого скота, и это ему удается. Он снова и снова проводит опыты, стараясь проследить всю цепочку: от заболевания до смерти. В 1876 году Коху удалось доказать бактериальное происхождение сибирской язвы и привести данные, подтверждающие взаимосвязь между частотой эпидемических вспышек и циклом развития бактерий. Наконец, проделав огромную

работу, Роберт Кох публикует свои данные.

Они произвели настоящий фурор. Труды Роберта говорили сами за себя — в 1880 году он был назначен правительственным советником в Имперское отделение здравоохранения.

24 марта 1882 года в истории медицины происходит эпохальное событие: Роберт Кох объявил о том, что ему удалось выделить бактерию, вызывающую одно из самых страшных заболеваний, уносившее в то время миллионы жизней — туберкулез. В публикациях ученого по проблемам туберкулеза были обозначены принципы — утверждения, которые можно сделать относительно возбудителя болезни:

1. Микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых;
  2. Микроорганизм должен быть изолирован от больного человека или животного и его штамм должен быть выращен в чистой культуре;
  3. При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает;
  4. Микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально зараженного животного или человека.
- Принципы, которые затем стали называться постулатами Коха и по сей день не потеряли своей значимости и остаются основополагающими постулатами микробиологии и инфектологии.

Можно без преувеличения сказать, что с этого дня в Германии не было более известной и уважаемой фигуры в науке. Роберт Кох и дальше продолжал вести счет своим достижениям, будь то борьба с холерой, малярией или «сонной» болезнью.

В 1905 году за исследования и открытия, касающиеся лечения туберкулеза, Кох был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Возможно, великий ученый не мог представить тогда, как далеко еще до полной победы над страшным заболеванием, но, несомненно, именно им были сделаны первые важнейшие шаги.

До последних дней Кох много работал с микроскопом. Ученый понимал — мало открыть возбудитель — надо создать средство борьбы с ним. И пусть создание туберкулина не оправдало всех ожиданий, тем не менее, славное будущее ждало препарат в сфере ранней диагностики туберкулеза.

Роберт Кох скончался на 67-м году жизни во время отдыха на всемирно известном курорте Баден-Баден от сердечного приступа. Человек, о котором сегодня по праву говорят как об «отце бактериологии», в конце своей жизни со стороны казался совершенно нелюдимым. И лишь немногие знали о его тонком вкусе, любви к живописи и музыке, о том, что Кох был отличным шахматистом, а любимым его поэтом всегда оставался Иоганн Гете.



П.Ф. Литвицкий

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

## Экстремальные состояния: шок

### Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: (495) 248-53-41

Статья поступила: 22.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В лекции анализируются этиология и ключевые звенья патогенеза одной из форм экстремальных состояний — шока; характеризуются его виды и проявления, принципы лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** сладж-синдром, диссеминированное тромбообразование и фибринолиз, «шоковые легкие», «шоковая почка».

Шок — общее, острое, крайне тяжелое состояние организма, возникающее под действием сверхсильных повреждающих факторов. Шок характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма в результате нарастающего нарушения функций нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других жизненно важных систем.

Выход пациента из шокового состояния возможен, как правило, только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. Без этого шок обычно приводит к терминальному состоянию.

### ЭТИОЛОГИЯ ШОКА

Важной отличительной чертой шока является то, что его вызывает экстремальный фактор большой силы, как правило, приводящий к разрушениям структурных элементов тканей и органов разного масштаба.

### Основными причинами шока являются:

- различные варианты травм (механические разрушения, разрывы, отрывы, раздавливание тканей; обширные ожоги; электротравмы и др.);
- массивная кровопотеря (как правило, сочетающаяся с травмой);
- переливание несовместимой крови или ее компонентов;

- попадание в сенсibilизированный организм тех же или других аллергенов (с развитием перекрестных аллергических реакций);

- обширная ишемия или некроз органов (мозга, сердца, почек, печени, кишечника и др.).

К факторам риска, потенцирующим действие повреждающих факторов и/или способствующим развитию шока, относят:

- хронически протекающие тяжелые болезни;
- длительное голодание;
- нервное или психическое перенапряжение;
- значительную физическую нагрузку;
- переохлаждение или перегревание организма;
- индивидуальную реакцию пострадавшего на данное экстремальное воздействие. Врачебная практика богата случаями развития шока как при относительно небольшой травме, так и отсутствием шокового состояния при массивном повреждении организма.

### ВИДЫ ШОКА

Общепринятой классификации видов шока в настоящее время нет. В качестве критерия для дифференцировки шоковых состояний служит, главным образом, их причина. С учетом этого к наиболее частым и клинически значимым видам шока относят: травматический (раневой), ожоговый, посттрансфузионный, аллергический

P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

## Extreme states: a shock

The lecture analyzes etiology and key parts of pathogenesis of a form of extreme states — a shock. Author characterizes its types and symptoms and principles of treatment and prophylaxis.

**Key words:** sludge, disseminated formation of thrombus and fibrinolysis, «shock lungs», «shock kidney».

(анафилактический), электрический, кардиогенный, токсический, психогенный (психический).

Во врачебной практике шоковые состояния в зависимости от тяжести их течения подразделяют: на шок I степени (легкий), шок II степени (средней тяжести), шок III степени (тяжелый).

### ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ И ПРОЯВЛЕНИЯ ШОКА

Независимо от тяжести клинических проявлений, выделяют две последовательно развивающиеся и практически значимые (с позиций диагностики, проведения лечебных и профилактических мероприятий) стадии шока.

Вначале наблюдается более или менее длительная активация специфических и неспецифических адаптивных реакций организма. Эту стадию ранее называли стадией генерализованного возбуждения, или эректильной. В последние годы ее обозначают как адаптивная, компенсаторная, непрогрессирующая, ранняя стадия.

Если процессы адаптации недостаточны, развивается вторая стадия шока. Ранее ее называли стадией общего торможения или торпидной (лат. *torpidus* — вялый). В настоящее время ее обозначают стадией деадаптации, или декомпенсации. На этой стадии выделяют две подстадии: прогрессирующую (закрывающуюся в истощении компенсаторных реакций, критической гипоперфузии тканей и органов) и необратимую (в ходе которой развиваются изменения, несовместимые с жизнью).

### Стадия адаптации шока

Стадия адаптации (компенсации, непрогрессирующая, эректильная стадия) является результатом значительного по тяжести и масштабу повреждения органов и тканей

экстремальным фактором, а также — возникающих под его влиянием вторичных изменений в организме.

Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации приведены на рис. 1, а изменения в организме при шоке на этой же стадии в табл. 1.

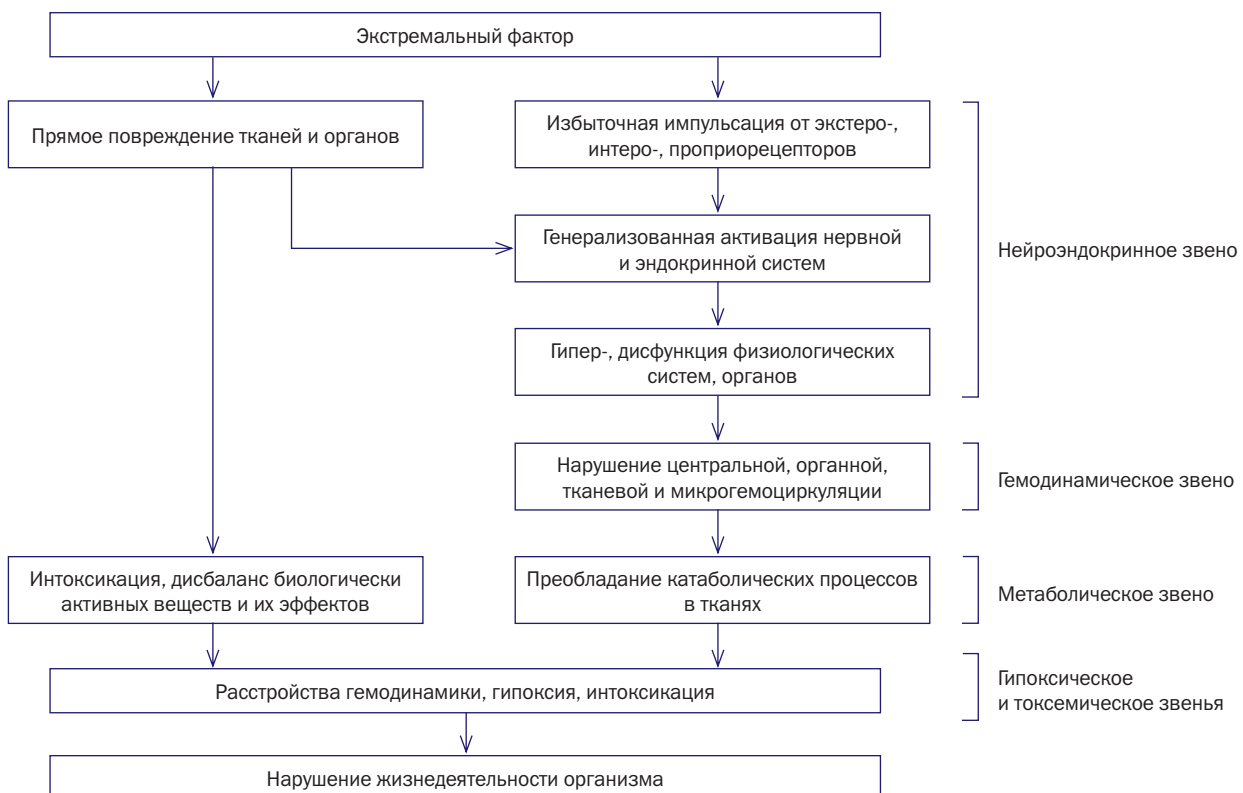
### Ключевые звенья патогенеза шока на стадии компенсации

#### ◆ Нейроэндокринное звено патогенеза шока на стадии компенсации

Генерализованная активация нервных центров и эндокринной систем (развивающаяся в связи с гиперафферентацией разной модальности от поврежденных органов и тканей) характеризуется значительным усилением эффекторных влияний на органы и ткани со стороны симпатикоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Одновременно возрастает выброс в кровь гормонов щитовидной, поджелудочной и других эндокринных желез. Следствием этого является гиперфункция сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, печени, других органов и тканей. Это проявляется гипертензивными реакциями, тахикардией, учащением и углублением дыхания, перераспределение кровотока в разных регионах сосудистого русла, выбросом крови из депо.

Названные и другие реакции имеют адаптивную направленность. Они обеспечивают в условиях действия экстремального фактора доставку к тканям и органам кислорода и субстратов метаболизма, поддержание перфузионного давления в сосудах. Однако по мере нарастания степени повреждения эти реакции принимают избыточный, неадекватный и некоординированный характер, что снижает

Рис. 1. Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации



**Таблица 1.** Изменения в организме при шоке на стадии компенсации

Органы и физиологические системы	Проявления расстройств
Нервная и эндокринная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Психическое и двигательное возбуждение</li> <li>• активация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, щитовидной железы</li> <li>• гиперрефлексия</li> </ul>
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тахикардия</li> <li>• аритмии сердца</li> <li>• гипертензивные реакции</li> <li>• централизация кровообращения</li> <li>• расстройства органно-тканевой и микрогемодикуляции</li> </ul>
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тахипноэ с развитием гипоксемии</li> </ul>
Система крови и гемостаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение ОЦК</li> <li>• повышение вязкости крови</li> <li>• расстройства в системе гемостаза (гиперкоагуляционно-тромботическое состояние)</li> </ul>
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация гликогенолиза</li> <li>• снижение дезинтоксикационной функции</li> </ul>
Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Олигурия</li> <li>• уремия</li> </ul>

их эффективность. Это и определяет в значительной мере тяжелое или даже необратимое самоусугубляющееся течение шоковых состояний.

Сознание при шоке не утрачивается. Обычно отмечается нервное, психическое и двигательное возбуждение, проявляющееся суетливостью, ажитированной речью, повышенными ответами на различные раздражители (гиперрефлексия).

Степень нарушений функций органов и тканей, расстройств обмена веществ, их биологическое значение различны в зависимости от разновидности шока и его тяжести.

Специфика шоковых состояний выявляется, как правило, на начальном этапе его развития. В последующем, по мере нарастания степени и масштаба расстройств жизнедеятельности, ведущее патогенетическое значение приобретает триада взаимосвязанных и одновременно действующих патогенных факторов: нарушения гемодинамики — гипоксия — токсемия.

◆ **Гемодинамическое звено патогенеза шока на стадии компенсации**

Расстройства гемодинамики при шоке на стадии компенсации являются результатом комплекса изменений: деятельности сердца, тонуса резистивных и емкостных сосудов, ОЦК, вязкости крови, активности факторов системы гемостаза.

**Изменения сердечной деятельности, тонуса стенок сосудов, состояния крови**

Причинами нарушения функции сердца при шоке являются: прямое повреждение сердца экстремальным фактором (механическое, токсинами, тяжелой гипоксией, электрическим током и др.); кардиотоксическое действие избытка в крови катехоламинов, гормонов коры надпочечников и щитовидной железы.

Проявляется повреждение сердца значительной тахикардией, аритмиями, снижением ударного и сердечного выбросов, нарушениями центральной, органно-тканевой и микрогемодикуляции, системным застоем венозной крови, замедлением тока крови в сосудах микроцирку-

ляторного русла, наиболее выраженным в венах. Тонус сосудов под действием шокового фактора вначале, как правило, возрастает. В течение какого-то времени повышенный тонус стенок резистивных сосудов (артериол) способствует поддержанию системного артериального давления. Позднее (в связи с изменениями обмена веществ в органах и тканях) накапливаются биологически активные вещества, снижающие тонус стенок сосудов (как резистивных, так и емкостных). К таким веществам относятся аденозин, биогенные амины, гистамин, NO, простагландины E, I<sub>2</sub>.

Под действием экстремального фактора (особенно вызывающего плазму- или кровопотерю) развивается феномен централизации кровотока. Проявляется этот феномен двумя явлениями: увеличением кровотока (или, по меньшей мере, отсутствием его снижения) в артериях сердца и мозга (т.е. в «центральных» органах) и одновременно уменьшением тока крови в сосудах кожи, мышц, органов брюшной полости, почек (вследствие вазоконстрикции в них).

Причинами централизации кровотока являются: неравномерное содержание α-адренорецепторов в разных сосудистых регионах (наибольшее их число в стенках артериол мышц, кожи, органов брюшной полости, почек и значительно меньшее в артериолах сердца и головного мозга) и образование в ткани миокарда и мозга большого количества веществ с сосудорасширяющим действием: аденозина, простациклина, NO и др.

**Значение феномена централизации кровотока двоякое:**

- **адаптивное** (поскольку преимущественное кровоснабжение сердца и мозга способствует поддержанию жизнедеятельности организма в целом, а ишемия этих органов, напротив, усугубляет течение шока);
- **патогенное** (в связи с тем, что гипоперфузия сосудов мышц, органов брюшной полости и почек ведет к развитию в них ишемии, замедлению тока в микроциркуляторном русле, нарушению реабсорбции жидкости в венах. Последнее обуславливает уменьшение объема циркулирующей крови и ее сгущение.

Уменьшение объема циркулирующей крови, повышение ее вязкости, снижение ее текучести, образование тромбов в сосудах микроциркуляции выявляются уже на раннем этапе шоковых состояний. Причиной этого является повреждающее действие шокогенного агента, гиперкатехоламинемия, избыток ионов кальция в интерстиции и во внутриклеточном пространстве и другие факторы.

В совокупности расстройства сердечной деятельности, тонуа сосудистых стенок, повышение проницаемости их и снижение реабсорбции жидкости в сосудистом русле инициируют нарастающее нарушение центрального и регионарного кровообращения, а также микрогемодикуляции при всех разновидностях шока.

#### ◆ **Метаболическое звено патогенеза шока на стадии компенсации**

Расстройства метаболизма являются обязательным компонентом механизма развития шока. Основными причинами его инициации считают: чрезмерную активацию нервных и гуморальных влияний на ткани и органы, расстройство гемодинамики в них, гипоксию и токсемию.

В целом изменения метаболизма характеризуются преобладанием процессов катаболизма (в сравнении с анаболическими реакциями):

- содержание белка в тканях, как правило, снижается; одновременно увеличивается уровень продуктов его распада (причина этого: значительная активация протеолитических ферментов под влиянием избытка катехоламинов,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$  и других факторов);
- общий уровень белка в крови также уменьшается (одна из ведущих причин: выход низкомолекулярных белковых фракций из сосудов в связи со значительным повышением проницаемости их стенок);
- содержание гликогена в тканях понижается, а глюкозы в крови — возрастает (вследствие гликогеномобилизирующего действия избытка катехоламинов, глюкокортикоидов, тиреоидных и других гормонов, а также торможения синтеза гликогена в клетках в связи с инсулиновой недостаточностью);
- содержание остаточного (небелкового) азота в крови обычно повышается (в результате активации глюконеогенеза, снижения экскреции мочевины почками и нарушения функций гепатоцитов);
- липидный обмен характеризуется интенсификацией липолиза в тканях, увеличением в них уровня свободных жирных кислот и уменьшением его в крови (поскольку они интенсивно включаются в тканевой метаболизм и трансформируются в реакциях свободнорадикального окисления), снижением содержания фосфолипидов в тканях (в связи с активацией фосфолипаз);
- содержание адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и неорганического фосфата в тканях меняется по-разному (уровень АТФ в них снижается в результате его интенсивного гидролиза, фосфатов — падает в связи с их выходом в кровь, АДФ и АМФ в тканях возрастает, так как повышен гидролиз АТФ, а его ресинтез недостаточен в условиях дефицита кислорода);
- содержание ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  и жидкости в целом в тканях возрастает (в связи с повреждением цитолеммы, а также мембран митохондрий и саркоплазматической сети).

#### ◆ **Гипоксическое звено патогенеза шока на стадии компенсации**

Гипоксия — один из главных и обязательных компонентов патогенеза шока.

Первоначально причиной гипоксии обычно является расстройство гемодинамики и она носит циркуляторный характер. По мере усугубления шокового состояния гипоксия становится смешанной. Это является результатом прогрессирующих расстройств дыхания (дыхательная гипоксия), изменений в системе крови (гемическая гипоксия) и тканевого метаболизма (тканевая гипоксия). Как следствие снижение эффективности биологического окисления потенцирует нарушение функций тканей и органов, а также обмена веществ в них.

Важно также, что гипоксия одна из ведущих причин подавления активности системы антиоксидантной защиты тканей. В связи с этим в них генерируется избыток активных форм кислорода, активируются реакции липопероксидации и накапливаются продукты этих реакций — перекиси органических соединений, их гидроперекиси, альдегиды и другие.

#### ◆ **Токсемическое звено патогенеза шока на стадии компенсации**

Токсемическое звено механизма развития шока включается уже на ранней его стадии. Причинами этого являются: действие самого экстремального фактора (при токсическом, токсико-инфекционном, ожоговом, анафилактическом и других видах шока); эффекты избытка высвобождающихся из поврежденных клеток «невостребуемых» биологически активных веществ (кининов, биогенных аминов, аденин- и аденозиннуклеотидов, ферментов), продуктов нормального и нарушенного метаболизма, ионов, денатурированных соединений; нарушение инактивации и/или экскреции токсичных соединений печенью, почками, другими органами и тканями. Как следствие, нарастает интоксикация организма, потенцируется гипоксия, расстройства гемодинамики, функций органов и тканей. Усугубление описанного выше комплекса расстройств функций органов и тканей, обмена веществ и пластических процессов в них, нарастающее истощение адаптивных реакций создает условия для перехода стадии адаптации (компенсации) шока в стадию декомпенсации.

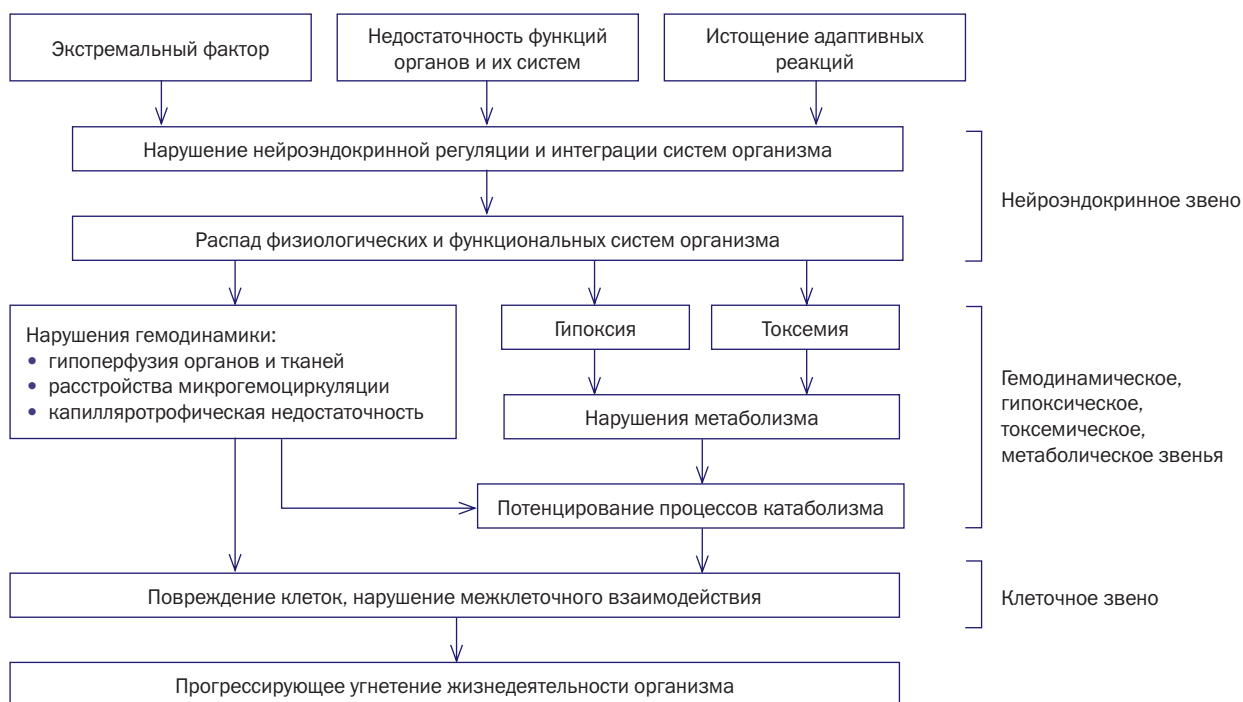
#### **Стадия декомпенсации шока**

Стадия декомпенсации (или деадаптации, прогрессирующая, необратимая, торпидная стадия) — результат действия как самого экстремального фактора, так и прогрессирующей недостаточности функций тканей, органов, их систем, а также истощения адаптивных механизмов организма. Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации приведены на рис. 2, а проявления в табл. 2.

В отличие от стадии компенсации, степень и масштаб расстройств на стадии декомпенсации шока выражены в значительно большей степени. Разнообразные патологические изменения развиваются почти одновременно, взаимозависимы и потенцируют друг друга. Наиболее часто наблюдается декомпенсация функций почек, легких, печени (с развитием синдромов «шоковых почек», «шоковых легких» и др.). В этих условиях недостаточность функции органов достигает крайней степени, что может стать причиной смерти пациента.



**Рис. 2.** Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации



**Таблица 2.** Общие проявления шока на стадии декомпенсации

Органы и физиологические системы	Проявления расстройств
Нервная и эндокринная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Психическая и двигательная заторможенность</li> <li>• спутанность сознания</li> <li>• низкая эффективность нейроэндокринной регуляции</li> <li>• гипорефлексия</li> </ul>
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сердечная недостаточность</li> <li>• аритмии сердца</li> <li>• артериальная гипотензия и коллапс</li> <li>• перераспределение кровотока</li> <li>• капилляротрофическая недостаточность</li> </ul>
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дыхательная недостаточность («шоковые легкие»)</li> </ul>
Система крови и гемостаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депонирование крови в емкостных сосудах</li> <li>• нарастание вязкости крови</li> <li>• тромбо-геморрагический синдром</li> </ul>
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Печеночная недостаточность («шоковая печень»)</li> </ul>
Почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почечная недостаточность («шоковые почки»)</li> </ul>

◆ **Нейроэндокринное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

Сознание пациента на стадии декомпенсации не утрачивается. При тяжелом течении шока отмечаются признаки заторможенности и спутанности сознания. Это проявляется тем, что пострадавший с задержкой и часто невпопад отвечает на вопросы, с трудом ориентируется в окружающей обстановке.

Интенсивность нервных влияний и уровень гормонов либо снижаются, либо сохраняются на повышенном уровне, а ответ тканей и органов на них прогрессирующе уменьшаются вплоть до отсутствия.

Причинами этого являются: существенное повреждение нервной и других тканей и органов; значительные физико-химические сдвиги в них (ацидоз, ионный дисбаланс, гипергидратация и др.); снижение чувствительности (гипосенситизация) клеток к гормонам и нейромедиаторам; падение выраженности условных и безусловных рефлексов (гипорефлексия).

В целом, указанные изменения приводят к дисбалансу как содержания нейромедиаторов и гормонов в плазме крови и межклеточной жидкости, так и их эффектов. Это является причиной распада функциональных и физических систем организма, что обуславливает дискоордина-

цию функций органов и тканей и тенденцию их к минимизации.

◆ **Гемодинамическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

На стадии декомпенсации шока гемодинамическое звено его патогенеза приобретает ключевое значение. Причины этого: прогрессирующее нарушение функции сердца, недостаточность его сократительной деятельности, а также аритмии и тотальное снижение тонуса стенок резистивных и емкостных сосудов. Это устраняет адаптивный феномен централизации кровообращения. Систолическое артериальное давление при тяжелом течении шока снижается до 60–40 мм рт. ст., что чревато прекращением процесса фильтрации в клубочках почек и развитием уремии; дальнейшее снижение объема циркулирующей крови и повышение ее вязкости в связи с выходом жидкой ее части в межклеточное пространство.

Проявлениями указанных изменений являются: тотальная гипоперфузия органов и тканей; существенные системные расстройства микроциркуляции и капиллярно-трофическая недостаточность (замедление скорости кровотока, появление в одних регионах сосудистого русла большого количества так называемых плазматических капилляров с отсутствием форменных элементов крови в них, а в других признаков сладжа и стаза); дисбаланс концентрации и/или активности факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем.

Как следствие, на стадии декомпенсации шока развиваются: ДВС-синдром, критическая ишемия тканей и органов, дистрофические изменения, геморрагии и локальные некрозы.

◆ **Гипоксическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

Гипоксия — обязательный и ключевой компонент механизма развития шока и на его стадии декомпенсации. К числу основных причин этого относят: системные расстройства гемодинамики, дыхательную недостаточность, значительное уменьшение ОЦК, нарушение функции почек, расстройства обмена веществ.

Как следствие, развиваются тяжелая гипоксия смешанного типа и некомпенсированный смешанный ацидоз. В таких условиях усугубляются расстройства обмена веществ, накапливаются продукты нарушенного метаболизма и еще более подавляются функции органов и тканей.

◆ **Токсемическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

Токсемия характеризуется: увеличением содержания в крови и других биологических жидкостях продуктов нарушенного метаболизма и физиологически активных веществ (например, молочной и пировиноградной кислот, жирных кислот, полипептидов, биогенных аминов); накоплением в крови соединений, высвобождающихся из поврежденных и разрушенных клеток (ферментов, денатурированных белков, ионов и др.), а также образующихся в организме в связи с недостаточностью функций печени и почек (индолов, фенолов, скатолов, мочевины, мочевой кислоты и ряда др.). Указанные вещества значительно усугубляют повреждение органов.

◆ **Метаболическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

Метаболическое звено шока на его стадии декомпенсации включает следующие закономерные изменения: доминирование процессов катаболизма (в сравнении с реакциями анаболизма) белков, липидов, углеводов, сложных их соединений (липопротеидов, гликопротеинов, фосфолипидов и др.), минимизацию интенсивности обмена веществ и пластических процессов в клетках, гипергидратацию их, накопление в крови и других биологических жидкостях организма недоокисленных метаболитов (молочной, пировиноградной кислот, КТ и др.), увеличение в тканях уровня цитотоксических продуктов липопероксидации.

◆ **Клеточное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации**

Это звено механизма развития шока на стадии декомпенсации характеризуется: нарастающим подавлением активности ферментов и функции клеток, повреждением и разрушением их мембран, нарушениями межклеточных взаимодействий.

В целом, недостаточность функций органов и тканей, гипоксия, токсемия грубые расстройства обмена веществ обуславливают отклонения от нормы жизненно важных параметров гомеостаза (снижение уровней артериального давления с развитием коллапса, показателей  $pO_2$  и pH, увеличение осмолярности плазмы крови).

**Особенности патогенеза отдельных видов шока**

Своеобразие различных видов шока определяется главным образом их причиной и характером реагирования на нее организма. С учетом этих двух факторов ниже приводится характеристика отдельных, клинически наиболее значимых разновидностей шока.

**ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ШОК**

**Причина травматического шока:** массивное повреждение органов, мягких тканей и костей под влиянием механических факторов (например, разрыв или раздавливание тканей и органов, отрыв конечностей, перелом костей и др.). Как правило, механическая травма сочетается с большей или меньшей степенью кровопотери и инфицированием раны. Травматический шок характеризуется также значительной болевой афферентацией.

**Патогенез и проявления травматического шока**

Стадия компенсации по выраженности и продолжительности, как правило, коррелирует с масштабом и степенью травмы: чем они больше, тем короче эта стадия и наоборот. Последнее объясняется быстрым срывом компенсаторных, защитных и восстановительных реакций. Пациент возбужден. Много говорит о происшедшем с ним, болезненно реагирует на прикосновение или попытки перенести его, беспорядочно и много жестикулирует (гиперрефлексия). Имеются признаки активации симпатикоадреналовой системы (бледность кожных покровов и видимых слизистых, расширение зрачков, повышение АД, увеличение ЧСС, скорости кровотока, частоты дыхания). Эти реакции имеют определенное адаптивное значение: в условиях повреждения организма, особенно при наличии кровопотери, они являются важным компонентом общего адаптационного синдрома и процесса экстренной компенсации гипоксии.

У пострадавших повышен выброс и стероидных гормонов коры надпочечников. Это способствует использованию глюкозы нервной тканью, миокардом и другими органами, стабилизации базальных мембран стенок микрососудов и клеточных мембран. Последнее препятствует избыточному повышению их проницаемости и, соответственно, уменьшает отек тканей, степень сгущения крови, выход из клеток и далее в межклеточную жидкость ферментов лизосом и других макромолекулярных соединений. В целом, это снижает уровень токсемии.

**Стадия декомпенсации травматического шока** характеризуется перенапряжением, истощением и срывом адаптивных реакций организма; прогрессирующим снижением эффективности нейроэндокринной регуляции; нарастающей недостаточностью органов и их систем.

Указанные изменения обуславливают характерные проявления:

- падение артериального давления и развитие коллапса (систолическое давление может снизиться при легкой степени шока до 90 мм рт. ст., при средней — до 70 мм рт. ст., при тяжелой — до 40–50 мм рт. ст.);
- увеличение частоты пульса (до 180–210 в минуту), его слабое наполнение, выпадение отдельных его волн;
- повышенный массивный выход жидкости из сосудистого русла в ткани;
- уменьшение объема циркулирующей крови (на 25–40% и более от нормального) и увеличение Нг;
- гиперкоагуляцию крови и тромбоз, преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла; позднее могут развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбоз, фибринолиз и геморрагии;
- депонирование большого количества крови в сосудах органов брюшной полости, легких, селезенки, печени, что ведет к прогрессирующему снижению сердечного выброса и артериального давления;
- нарушения микрогемодикуляции в легких, их отек; обструкцию бронхиол и очаговые ателектазы с развитием острой дыхательной недостаточности. Названные изменения обозначены как «синдром шоковых легких» (рис. 3);
- значительное снижение кровоснабжения почек, тромбоз и сладж в их сосудах, отек их паренхимы, образование цилиндров в канальцах почек. Это вызывает острую почечную недостаточность и уремию (указанные изменения обозначают как синдром «шоковых почек» (рис. 4);
- существенные расстройства гемодинамики в печени, что приводит к ее тотальной недостаточности (синдром «шоковой печени»);
- расстройства гемодинамики в сосудах брыжейки и стенках кишки, вызывающие нарушения функций ЖКТ с развитием синдрома кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации.

Эти и другие нарушения без эффективной врачебной помощи потенцируют друг друга, могут привести к угнетению жизнедеятельности организма и его гибели.

## ОЖОГОВЫЙ ШОК

Причина ожогового шока: обширные ожоги кожи и слизистых (как правило, более 25% от ее общей поверхности) второй и/или третьей степени. У детей и людей пожилого

возраста развитие шока наблюдается при ожоге уже около 10% поверхности кожи.

## Патогенез и проявления ожогового шока

Основные звенья механизма развития ожогового и травматического шока сходны. Вместе с тем ожоговый шок имеет ряд особенностей (рис. 5). К их числу относятся:

- сильная болевая афферентация от обожженной кожи и мягких тканей, являющаяся причиной генерализованной активации нервной и эндокринной систем. Это ведет к развитию сильнеешего эмоционального, двигательного и речевого возбуждения, активации функций органов и тканей, а также обмена веществ в них;
- сравнительно кратковременная стадия компенсации, часто переходящая в стадию декомпенсации еще до оказания первой врачебной помощи. Краткосрочность первой стадии ожогового шока обусловлена перенапряжением и быстрым истощением адаптивных реакций организма, а также значительными расстройствами гемодинамики и интоксикацией;
- выраженная дегидратация организма в результате массивной потери плазмы крови. Последнее определяется значительным повышением проницаемости стенок сосудов, особенно в области ожога;
- повышенная вязкость крови, частое развитие сладжа, тромбоза и расстройств микрогемодикуляции (в связи с большой потерей плазмы крови);
- значительная интоксикация организма (продуктами термической денатурации белка и протеолиза, избытком биологически активных веществ, образующихся при повреждении тканей (кининов, биогенных аминов, олиго- и полипептидов и др.), токсинами микробов;
- частое поражение почек, обусловленное нарушением их кровоснабжения и гемолизом эритроцитов;
- развитие аллергических реакций и болезней иммунной аутоагрессии (наблюдается у пациентов, выведенных из шокового состояния и при развитии у них ожоговой болезни). Это является следствием денатурации белков крови и тканей, а также инфицирования организма. Иммунопатологические реакции значительно усугубляют тяжесть как ожогового шока, так и ожоговой болезни.

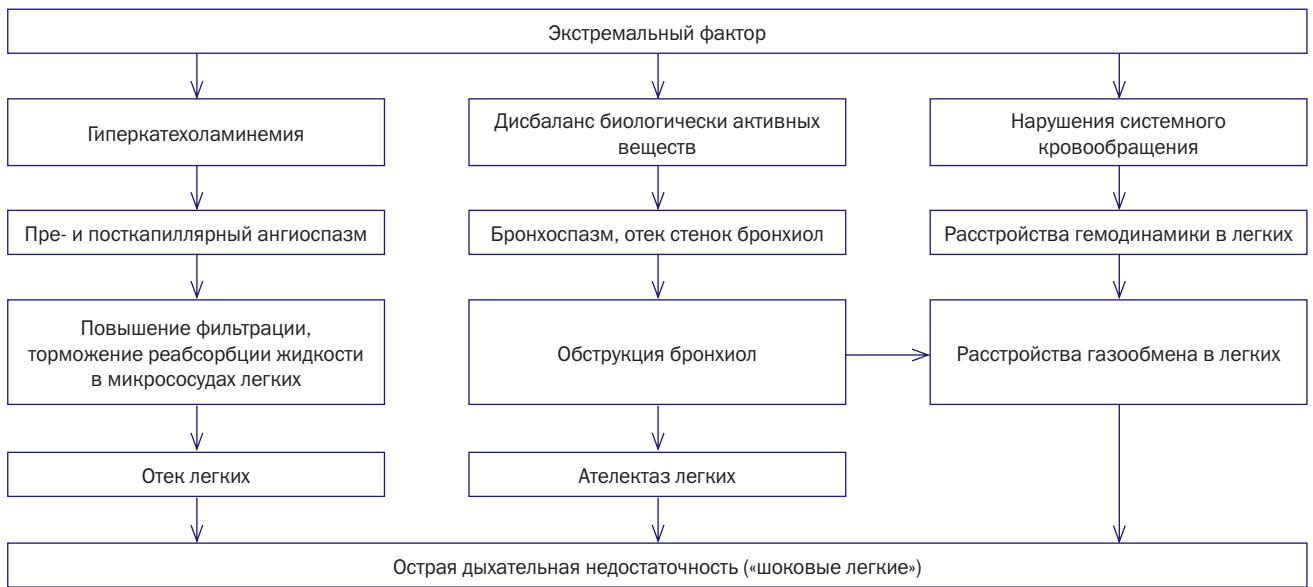
## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ШОКА

Эффективность лечения шоковых состояний во многом определяется интервалом времени, через который оно начато после воздействия причинного агента: чем этот интервал короче, тем успешнее лечение и благоприятнее прогноз.

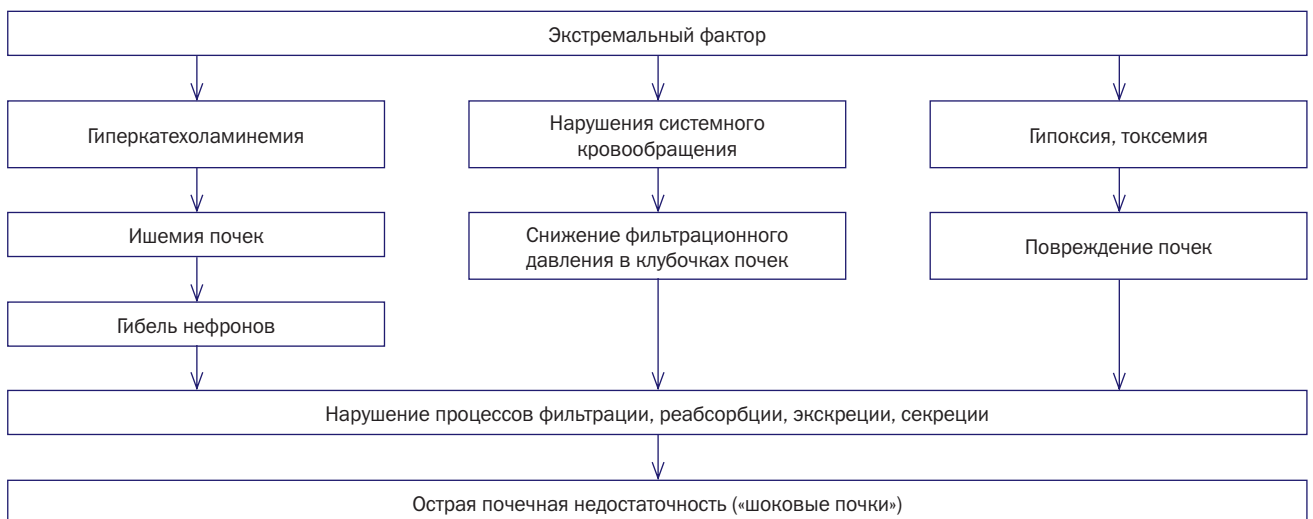
## Этиотропный принцип терапии шока

Этиотропное лечение направлено на устранение или ослабление действия шокогенного фактора: прекращением воздействия повреждающего агента, а также с помощью наркоза и/или местных обезболивающих средств. Указанные мероприятия направлены на предотвращение и/или снижение выраженности избыточной патогенной афферентации от болевых и других экстеро-, интеро- и проприорецепторов. При лечении шока своевременная и эффективная этиотропная терапия во многом определяет успех терапии пострадавшего.

**Рис. 3.** Основные звенья патогенеза «шоковых легких»



**Рис. 4.** Основные звенья патогенеза «шоковых почек»



**Рис. 5.** Некоторые особенности ожогового шока



**Патогенетическая терапия шока**

Патогенетическое лечение шока имеет целью разрыв ключевых звеньев механизма развития шока, а также стимуляцию адаптивных реакций и процессов (последнее составляет суть саногенетической терапии). Это достигается путем:

- **устранения расстройств центральной, органно-тканевой и микрогемоциркуляции.** Достигается это комплексом мероприятий: пациентам вливают кровь, плазму и/или плазмозаменители (последние включают высокомолекулярные коллоиды, препятствующие выходу жидкости во внесосудистое русло); одновре-



менно (или в составе указанных выше жидкостей) вводят так называемые буферные растворы (гидрокарбоната натрия, хлорида калия и другие), а также жидкости, содержащие различные ионы для устранения их дисбаланса и нормализации КОС; применяют вазоактивные и кардиотропные препараты, позволяющие нормализовать сократительную функцию миокарда, тонус стенок сосудов и устранить сердечную недостаточность; используют средства, уменьшающие проницаемость сосудов (например, препараты кальция и кортикостероиды). Как правило, указанные меры позволяют снизить выраженность недостаточности функций большинства органов и тканей;

- **ликвидации (или уменьшения степени) недостаточности внешнего дыхания:** реализуется с помощью ИВЛ, дыхания газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, применением дыхательных аналептиков;
- **улучшения кровоснабжения почек,** а в тяжелых случаях (при наличии признаков почечной недостаточности и развитии уремии) — использования аппарата «искусственная почка»;
- **устранения гипоксии, отклонений КОС и ионного баланса.** Достигается, как правило, в резуль-

тате нормализации кровообращения, дыхания, функций почек и других органов. Наряду с этим проводят и особые мероприятия: дыхание газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, гипербарическую оксигенацию, введение антиоксидантов;

- **уменьшения степени токсемии.** С этой целью проводят специальные мероприятия, например, гемосорбцию и плазмаферез, применяют антидоты и антитоксины, инъекции коллоидных растворов (адсорбирующих токсичные вещества), крови, плазмы, плазмозаменителей, мочегонных. Ликвидации токсемии в существенной мере способствуют нормализация функций почек, печени, ЖКТ.

#### Симптоматическое лечение шока

Симптоматический принцип терапии шока направлен на уменьшение тягостных и неприятных ощущений, чувства страха, тревоги и беспокойства, обычно сопровождающие шоковые состояния. Для этого используют различные психотропные средства (транквилизаторы, антидепрессанты, седативные, психостимуляторы и др.), кардиотропные и вазоактивные вещества, дыхательные аналептики и т.п.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 689–706.
2. Copstead L-E., Banasik J., Pathophysiology. — 4th Ed. Elsevier, 2010. — P. 15–27.

3. McCance K., Huentner S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. — 5th Ed. Elsevier, 2006. — P. 311–332.

## Из истории медицины

### История одной операции — кесарево сечение

Достижения современной медицины упрощают решение многих проблем. Кесарево сечение сегодня, несмотря на определенный риск, свойственный любой операции, все чаще проводится не по медицинским показаниям, а по желанию роженицы. Между тем, многовековая история этой операции показывает, как долго кесарево сечение представляло собой фатальную опасность для жизни матери и ребенка. Большое количество упоминаний о кесаревом сечении имеется в различных источниках древнего Египта, Индии, Китая, Греции, Рима. Становится понятным, что возникновение самого термина «кесарево сечение» давно окутано тайной времени, и именно поэтому существует множество версий его происхождения. Большинство из них не выдерживают критики. Наиболее обоснованные предположения о названии операции сводятся к 3 версиям: 1) от лат. *caedere* — резать; 2) во многих языках в названии этой операции есть связь с Цезарем, т.к. считается, что он был рожден таким способом (что маловероятно — тогда операция применялась только в том случае, если мать умирает); 3) при Цезаре был принят закон, делавший обязательной в случае смерти роженицы попытку спасения ребенка путем рассечения брюшной стенки матки и извлечения плода (лат. *Lex Caesarea* — царский закон).

До XVI века процедура была известна как кесарская операция. Она стала развиваться вслед за публикацией в 1598 году книги по акушерству Жака Гилльмо, в которой он ввел термин «сечение». Интересен тот факт, что операция была мерой, к которой обращались в последнюю очередь, и она не предназначалась для сохранения жизни матери. Только в XIX столетии появилась такая возможность. Существуют, тем не менее, сообщения об отдельных случаях успешного проведения операции. Первые сведения относятся к 1500 году, когда в Швейцарии кастратор свиней Якоб Нуфер выполнил такую операцию у своей жены. После нескольких дней тяжелых родов, женщина была не в состоянии родить ребенка. Отчаявшийся муж получил разрешение от старейшин на попытку кесарева сечения. Мать выжила и в последующем родила еще 5 детей. Ребенок, появившийся на свет с помощью кесарева сечения, прожил до 77 лет. В 1610 году хирургом из Виттенберга Траутманном (I. Trautmann) была проведена первая в Европе успешная операция кесарева сечения. Однако отсутствие должной хирургической техники способствовало высокой смертности рожениц: если женщина оставалась живой после операции, это по-прежнему считалось большой удачей. Хирурги опасались зашивать разрез на матке, полагая, что внутренние швы, которые впоследствии не могли



быть сняты, станут источником инфекции и вызовут разрыв матки при последующих беременностях. Они считали, что мышцы матки сократившись, приведут к закрытию раны. Однако подобное не случалось. В связи с этим, некоторые женщины умирали от кровопотери, но большинство — от инфекционных осложнений.

После того как анестезия, антисептика и асептика окончательно утвердились в хирургии, акушеры получили возможность сосредоточиться на совершенствовании техники выполнения кесарева сечения. Вскоре была разработана технология наложения швов на матку, сменившая калечащую методику удаления матки после операции. Конец XX и начало XXI века ознаменовались расширением показаний к кесареву сечению. Сейчас один из десяти детей рождается благодаря этой операции.

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Е.Л. Семикина, К.Б. Исаева, А.О. Лисицин, Р.В. Денисова, Е.Г. Чистякова, Т.В. Слепцова, Е.В. Митенко, Е.А. Копыльцова, Т.В. Ходунова, О.Б. Гордеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при нейтропении, развивающихся на фоне анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии у больных ювенильным ревматоидным артритом

### 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: 26.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Лечение больных с тяжелым течением ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) является сложной проблемой. В последние годы наряду с традиционными иммунодепрессантами в лечении тяжелых форм ювенильных артритов используются генно-инженерные биологические препараты. Высокая эффективность этих препаратов в ряде случаев сопровождается развитием нежелательных явлений, к которым относится фебрильная нейтропения. В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — филграстима (Лейкостим), при нейтропении на фоне анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии у 16 больных ЮРА. Показано, что применение филграстима купирует лейкопению у 100% больных, а нейтропению — у 93% пациентов уже через 24 ч после первого введения. Высокий терапевтический эффект сочетался с хорошей переносимостью и безопасностью препарата.

**Ключевые слова:** дети, лечение, нейтропении, филграстим, ювенильный ревматоидный артрит.

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, Ye.L. Semikina, K.B. Isayeva, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, Ye.G. Chistyakova, T.V. Sleptsova, Ye.V. Mitenko, Ye.A. Kopyltsova, T.V. Khodunova, O.B. Gordeyeva

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

## Effectiveness and safety of recombinant human granulocytic colony-stimulating factor in treatment of granulocytopenia developed during immunosuppressive therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis

Treatment of patients with severe clinical course of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is difficult problem. During the last years genetically engineered biological drugs are used equally with traditional immunosuppressive agents in treatment of severe forms of juvenile arthritis. High effectiveness of these drugs can be accompanied with development of unfavorable effects, for example, febrile neutropenia. The article presents results of a study of effectiveness and safety of recombinant human granulocytic colony-stimulating factor — filgrastim (Leucostim) — in treatment of granulocytopenia developed during immunosuppressive therapy in 16 patients with JRA. It was shown that administration of filgrastim arrests leucopenia in 100% of patients and granulocytopenia — in 93% of patients in 24 hours after first injection. High effectiveness of drug was combined with good tolerability and safety.

**Key words:** children, treatment, granulocytopenia, filgrastim, juvenile rheumatoid arthritis.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — иммуноагрессивный процесс, достижение контроля над которым представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [1, 2]. При этом контроль над течением заболевания подразумевает подавление системных проявлений, активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также купирование боли и уменьшение психологических ограничений, связанных с заболеванием. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности болезни [1, 2].

Иммunosupрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ЮРА. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления заболевания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии, зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни.

До настоящего времени одним из основных препаратов, применяемых в лечении больных ЮРА, являлся метотрексат, эффективность и безопасность которого соответствует современным критериям «медицины, основанной на доказательствах» [3]. И хотя, терапия «стандартными» иммунодепрессантами в максимально эффективных и переносимых дозах, начиная с самого раннего периода болезни, действительно позволила улучшить непосредственный (подавление боли и воспаления суставов) и даже отдаленный (снижение риска инвалидности) прогноз у многих пациентов, в целом результаты лечения ЮРА до недавнего времени не внушали оптимизма [2, 3]. Примерно у половины больных иммунодепрессанты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления ЮРА и прогрессирование деструктивного процесса в суставах, часто вызывают побочные реакции, ограничивающие возможность применения этих препаратов в дозах, необходимых для достижения стойкого клинического эффекта [2, 3].

Последним достижением терапии артритов является применение генно-инженерных биологических препаратов, что стало возможным благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания. Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов теоретически хорошо обосновано и позволяет существенно повысить эффективность фармакотерапии ревматоидного артрита [4–6].

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития аутоиммунных заболеваний, изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес, в том числе и с точки зрения разработки новых патогенетически обоснованных подходов к лечению [4]. В лимфоциты — клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам) [4–6]. Установлено, что нарушения В-клеточной ко-стимуляции Т лимфоцитов играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных патологических реакций и могут развиваться на самых ранних стадиях патологического про-

цесса до клинической манифестации заболевания [4–6]. Технология подавления В-клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Первым анти-В-клеточным препаратом, разрешенным к применению в клинической практике, является ритуксимаб.

Ритуксимаб — химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей или стойкой к терапии низкоклеточной лимфомы. CD20 — это В-клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В клетками и зрелыми В клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В-клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтверждающие высокую эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых пациентов, резистентных к терапии «стандартными» иммунодепрессантами и ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [6]. Исследования показали, что ритуксимаб является чрезвычайно перспективным препаратом для лечения наиболее тяжелых форм ревматоидного артрита, внедрение которого в широкую клиническую практику позволит улучшить прогноз у многих пациентов, страдающих этим заболеванием [4–6].

В 2005 г. впервые в мировой детской ревматологической практике в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН было начато исследование эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ювенильного ревматоидного артрита [7]. В настоящее время терапию ритуксимабом получили более 50 пациентов с тяжелым ЮРА, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии. Результаты исследования показали, что уже к 12 нед терапии купируются такие серьезные экстраартикулярные проявления, как кардит, серозит, лихорадка, пневмонит. После первого курса ремиссия заболевания была достигнута у 25% больных. У 75% больных сохранялась активность заболевания, что явилось основанием для проведения повторных курсов лечения. Через год доля больных с ремиссией болезни составила 52%, через 1,5 года — 75%, а через 2 года — 93% [7].

Иммunosupрессивная терапия, особенно таким препаратом как ритуксимаб, требует постоянного строгого мониторинга нежелательных явлений. Нередко на фоне снижения нормальной иммунной защиты развиваются различные инфекционные осложнения, к которым также может приводить фебрильная нейтропения [8].

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) сочетание лихорадки и нейтропении (**фебрильная нейтропения**) характеризуется не менее чем двукратным повышением температуры тела  $> 38^\circ\text{C}$  в течение суток или однократным повышением температуры более  $38,3^\circ\text{C}$  при нейтропении  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (либо  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , но с тенденцией к быстрому снижению нейтрофилов) [9]. Снижение нейтрофилов ослабляет иммунный ответ организма, не позволяет в полной мере развиться признакам воспаления. Поэтому клинические проявления инфекции могут быть не выражены или даже отсутствовать. Единственным проявлением инфекцион-

ного процесса остается повышение температуры (течение инфекции при нейтропении без повышения температуры тела объясняется глубоким подавлением воспалительной реакции) [9, 10].

Инфекционный процесс у больных с нейтропенией отличается тяжестью и быстрым прогрессированием. Проникновение микроорганизмов во внутреннюю среду организма при снижении фагоцитарной защиты приводит к быстрому распространению инфекции [11–15]. Даже небольшая отсрочка введения антибактериальных препаратов значительно ухудшает прогноз болезни. В частности, синегнойная палочка вызывает гибель половины пациентов с нейтропенией в течение 48 ч от начала инфекции при отсутствии эффективной антибактериальной терапии [11]. Другой особенностью инфекционного процесса в условиях нейтропении является скудность ее клинических проявлений. Отсутствие нейтрофильных лейкоцитов снижает выраженность тканевого воспаления (например, кашель, аускультативные хрипы и рентгенологические признаки воспаления при пневмонии развиваются в несколько раз реже) [11, 12]. Повышение температуры зачастую является единственным проявлением текущего инфекционного процесса.

Все вышеперечисленное диктует необходимость профилактики нейтропении и сокращения ее длительности у пациентов, находящихся в состоянии иммуносупрессии. Единственными препаратами, оказывающими эффективное профилактическое действие и сокращающими длительность нейтропении, являются колоние-стимулирующие факторы (КСФ) — гранулоцитарные (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальные (ГМ-КСФ). Однако использование ГМ-КСФ практически полностью прекращено (молграмостим, сарграмостим) из-за их низкой клинической эффективности и, главным образом, — из-за высокой частоты выраженных побочных эффектов [16, 17].

Способность Г-КСФ надежно предотвращать глубокую нейтропению, уменьшать ее продолжительность и ослаблять связанные с ней осложнения, доказана в многочисленных исследованиях [12–17]. При этом, влияние других препаратов на вероятность наступления и длительность фебрильной нейтропении не доказано [17].

Первым из препаратов Г-КСФ, доступным для клинического применения, стал полученный с использованием рекомбинантной технологии в культурах *Escherichia coli* филграстим, появившийся в арсенале врачей в начале 1990-х гг. В настоящее время существует множество препаратов филграстима. Профилактическое использование Г-КСФ в значительной степени снизило остроту проблемы постхимиотерапевтической нейтропении и ее негативного влияния на результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Эффективность их применения доказана результатами десятков крупных рандомизированных многоцентровых исследований [17, 18].

В последние годы на российском фармацевтическом рынке появился отечественный рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) — Лейкостим (Биокад, Россия). Полный цикл его производства осуществляется на заводе ЗАО «Биокад» в Подмоскowie в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice). Препарат зарегистрирован в России в 2006 г.

Безопасность, эффективность и переносимость отечественного препарата филграстима сравнивались с его зарубежным аналогом. Исследование проводилось на базе 9 крупных клинических центров России и Беларуси. В нем участвовали 60 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет с нейтропенией, ассоциированной с химиотерапией онкологических заболеваний. Исследование проводилось в два этапа [19]. Результаты I этапа исследования подтвердили одинаковую безопасность и переносимость отечественного и зарубежного препаратов при их применении у детей в терапевтической дозе 5 мкг/кг. На II этапе оценивалась клиническая эффективность отечественного препарата филграстима у 40 детей с тяжелой нейтропенией, вызванной цитостатиками. Применение препарата позволило ликвидировать нейтропению у 100% больных и у большинства из них добиться полной нормализации показателей крови. Отмечена идентичная эффективность отечественного и зарубежного препаратов по всем исследовавшимся показателям [19].

Необходимость быстрого и эффективного купирования нежелательных явлений, связанных с иммуносупрессивной терапией, у детей с тяжелым системным ЮРА послужила основанием для проведения настоящего исследования. Его цель — оценить эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим) при фебрильных нейтропениях, развивающихся у детей с ЮРА в условиях анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии.

Исследование было открытым проспективным. Проводилось в период с июня 2008 г. по июль 2010 г.

Критерии включения в исследование:

- тяжелый ювенильный ревматоидный артрит;
- предшествующая терапия ритуксимабом;
- снижение числа лейкоцитов по данным клинического анализа крови  $< 4,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- снижение абсолютного числа нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

Критерии исключения из исследования:

- лейкопения и нейтропения, не связанная с предшествующей терапией ритуксимабом;
- нормальное число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов по данным клинического анализа крови.

Диагноз ЮРА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов [1].

В связи с развитием фебрильной нейтропении всем детям подкожно вводился филграстим (Биокад, Россия) в дозе 5 мг/кг массы тела на протяжении трех дней. Контроль клинического анализа крови с подсчетом общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов осуществлялся ежедневно.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). В связи с тем, что распределение значений большинства исследованных количественных показателей было непараметрическим, для описания данных использовалась медиана (25; 75-й процентиля). Для оценки изменения количественных показателей в ходе лечения использовался критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .



Всего в исследование было включено 16 детей: 8 девочек и 8 мальчиков в возрасте от 2,6 до 16 лет. Медиана длительности болезни составила 4 года, большинство пациентов заболели в дошкольном возрасте — медиана возраста дебюта ЮРА составила 3 года (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, получали различные режимы иммуносупрессивной терапии. В связи с наличием опасных для жизни системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства 11 (68%) пациентам был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 45 мг/сут, на момент проведения исследования медиана дозы составляла 5,0 мг/сут. Кроме преднизолона, этим детям проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 17,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,0 мг/кг массы тела в сутки. Пяти детям глюкокортикоиды для орального приема назначены не были. Из них два пациента лечились метотрексатом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю, трое детей — комбинацией циклоспоринона в дозе 4,0 мг/кг массы тела в сутки и метотрексата в дозе 17,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. Пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю на протяжении 8 последовательных недель проводилась 14 пациентам (табл. 2).

Несмотря на активную иммуносупрессивную терапию, у всех детей сохранялись системные проявления болезни, полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности, в связи с чем всем им была назначена терапия ритуксимабом. Инфузии ритуксимаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов. Длительность приема иммунодепрессантов на момент начала анти-В клеточной терапии составляла от 6 мес до 6,5 лет.

Ритуксимаб назначался по следующей схеме: внутривенные инфузии проводились 1 раз неделю в течение 4 последовательных недель в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на введение у 14 пациентов. Двум больным инфузии ритуксимаба осуществлялись дважды в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела с интервалом в две недели (табл. 3). На момент проведения исследования число курсов ритуксимаба составило 1,5 (1; 2).

Кроме инъекций филграстима, больным проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (цефтриаксон, меропенем, амикацин, нетилмицин) в возрастных дозах. При выявлении маркеров оппортунистических инфекций в биологических средах больным назначался кларитромицин и триметоприм в сочетании с ко-тримоксазолом. Одна пациентка получала инфузии ганцикловира в связи с выявлением активной цитомегаловирусной инфекции (табл. 4). Также всем детям проводились инфузии нормального человеческого внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг массы тела на курс.

Нейтропения развивалась в сроки от 6 до 28 нед от начала лечения ритуксимабом. У 7 детей абсолютное число нейтрофилов составило менее 0,5×10<sup>9</sup>/л, у 6 — менее 1,05×10<sup>9</sup>/л, а у 3 — менее 1,5×10<sup>9</sup>/л. Минимальное число нейтрофилов составляло 0,12×10<sup>9</sup>/л, максимальное — 1,45×10<sup>9</sup>/л.

У 12 (75%) пациентов фебрильная нейтропения сопровождалась развитием инфекционных осложнений. У 8 детей была выявлена очаговая пневмония, у троих

**Таблица 1.** Характеристика больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Девочки/мальчики, абс.	8/8
Возраст, годы	7 (3; 11)
Длительность заболевания, годы	4 (2; 7)
Возраст дебюта, годы	3 (1; 7)

**Таблица 2.** Характеристика иммуносупрессивной терапии больных ЮРА на момент проведения в исследования

Препараты	Число больных	Доза препарата
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> /нед	2	25
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> /нед Циклоспорин, мг/кг	3	17,5 4 (3,7; 4,5)
Преднизолон, мг/кг/сут Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> /нед Циклоспорин, мг/кг	11	5,0 (1,3; 7,5) 17,5 4 (3,7; 4,5)
Пульс-терапия метотрексатом (в анамнезе), мг/м <sup>2</sup> /нед	14	29 (20; 70)

**Таблица 3.** Характеристика терапии ритуксимабом у больных ЮРА, включенных в исследование

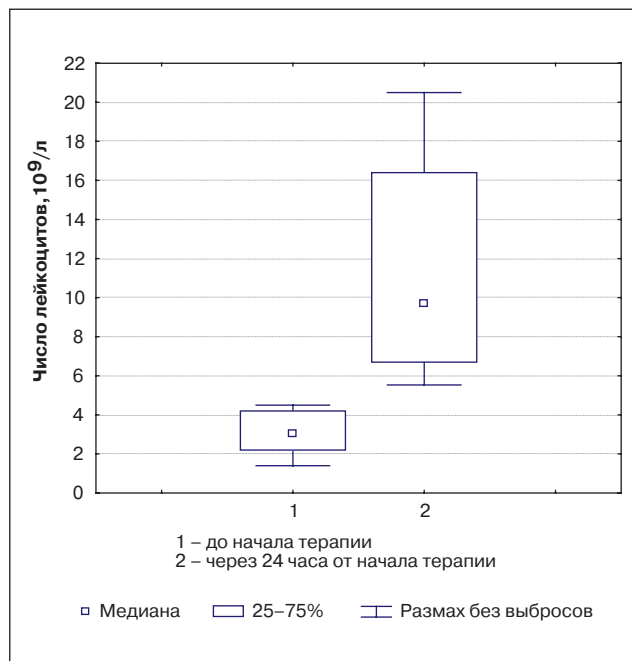
Препарат	Число больных	Доза препарата
Доза ритуксимаба, мг/м <sup>2</sup> /нед	14	375
Доза ритуксимаба, мг/м <sup>2</sup> /нед	2	1000
Среднее число курсов ритуксимаба на одного больного	16	1,5 (1; 2)

**Таблица 4.** Антибактериальная и противовирусная терапия у больных ЮРА, включенных в исследование

Показатель	Число больных
Цефтриаксон	10
Амикацин	2
Нетилмицин	3
Кларитромицин	12
Триметоприм + ко-тримоксазол	12
Меропенем	3
Ганцикловир	1

из них был диагностирован сепсис (сывороточная концентрация прокальцитонина составляла более 10 мг/мл). Этиологические факторы пневмонии были выявлены у 7 больных, к ним относились *Pneumocystis carinii*, а также ассоциация пневмоцистной и микоплазменной

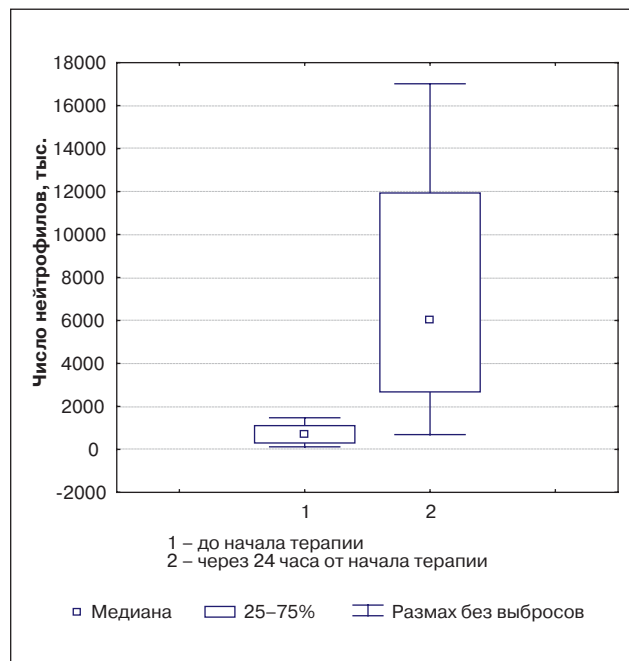
**Рис. 1.** Динамика числа лейкоцитов у больных ЮРА на фоне терапии филграстимом



Примечание.

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с исходным показателем.

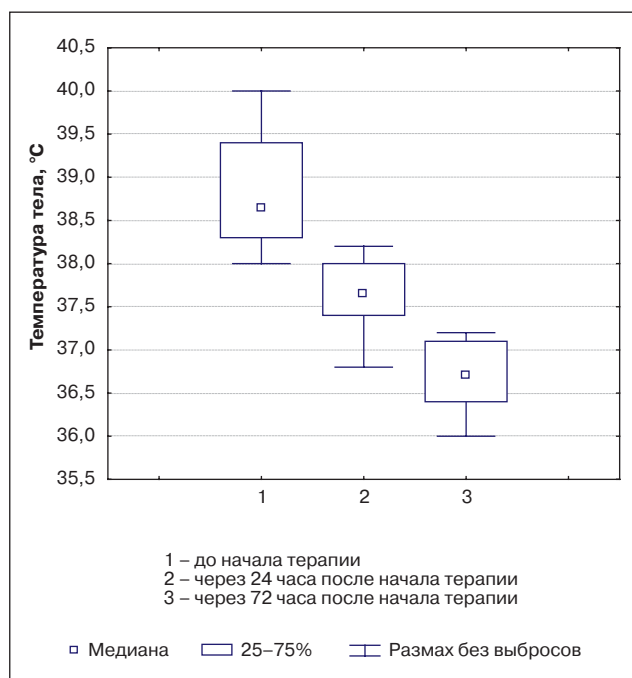
**Рис. 2.** Динамика абсолютного числа нейтрофилов у больных ЮРА на фоне терапии филграстимом



Примечание.

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с исходным показателем.

**Рис. 3.** Сроки купирования лихорадки у больных фебрильной нейтропенией на фоне терапии филграстимом и антибактериальными препаратами



Примечание.

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с исходным показателем.

инфекции. Кроме того, у одной пациентки была выявлена активная цитомегаловирусная инфекция. Наряду с пневмонией, у 3 пациентов диагностирована инфекция кожных покровов (стрептодермия), а один ребенок перенес острую кишечную инфекцию.

Результаты исследования показали, что уже через 24 ч после первого введения филграстима у всех больных лейкопения была купирована (рис. 1). Общее число лейкоцитов увеличилось в 3,7 раза (с исходных  $3,0$  до  $10,3 \times 10^9/\text{л}$  после лечения;  $p < 0,001$ ). Наряду с купированием лейкопении, у 15 (93%) пациентов нормализовалось (нижняя граница нормы  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) абсолютное число нейтрофилов (с исходных  $0,69$  до  $7,5 \times 10^9/\text{л}$  после введения препарата;  $p < 0,001$ ) (рис. 2). У одного больного после первого введения филграстима абсолютное число нейтрофилов не достигло нижней границы нормы и составило  $0,69 \times 10^9/\text{л}$ . Однако необходимо отметить, что до начала терапии филграстимом оно составляло  $0,12 \times 10^9/\text{л}$ . Восстановление числа нейтрофилов у этого ребенка было зафиксировано на третий день лечения филграстимом и составило  $2,76 \times 10^9/\text{л}$ .

Помимо нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов, у всех детей быстро купировалась лихорадка. Уже через сутки от начала лечения температура тела у большинства пациентов снизилась на  $1,1^\circ\text{C}$  ( $38,8$  и  $37,7^\circ\text{C}$  — до и после начала лечения, соответственно). Через 72 ч от начала терапии филграстимом температура тела нормализовалась у 15 (93%) детей (рис. 3).

# ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ

**ЛЕЙКОСТИМ**<sup>®</sup>  
Филграстим

**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)





Наряду с выраженным терапевтическим эффектом отмечена хорошая переносимость отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. По литературным данным, у детей на фоне терапии филграстимом развиваются костно-мышечные боли [19]. В настоящем исследовании у больных ЮРА нежелательных явлений, связанных с введением препарата, зарегистрировано не было.

### Заключение

Анализ полученных результатов показал, что отечественный рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) высоко эффективен при фебрильной нейтропении, развивающейся у больных тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом в условиях анти-В клеточной и иммуносупрессивной терапии. Уже через 24 ч препарат

обеспечивает нормализацию числа лейкоцитов в периферической крови у 100% больных, у 93% — нормализацию абсолютного числа нейтрофилов. Применение филграстима в комплексной терапии фебрильной нейтропении позволило справиться с инфекционными осложнениями у всех пациентов, включенных в исследование. При контрольном исследовании у всех детей купированы рентгенологические признаки пневмонии, нормализовался уровень прокальцитонина в сыворотке крови, исчезли проявления кишечной и кожной инфекции. Таким образом, высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность отечественного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволяют рекомендовать препарат к применению при фебрильной нейтропении у детей с ЮРА на фоне лечения ритуксимабом в сочетании с иммунодепрессантами.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. *Textbook of paediatric rheumatology*, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. Баранова А.А. — М., 2007; 325–339.
3. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000; 43 (8): 1849–1857.
4. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // *Научно-практическая ревматология.* — 2008; 1 (Приложение): 3–10.
5. Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C. et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 143–150.
6. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 1417–1423.
7. 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.* — 2010; 9 (5): 14–45.
8. Иванова Л.Ф., Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами. Методические рекомендации. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
9. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines // *J. Clin. Oncol.* — 1994; 12: 2471–2508.
10. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia // *Ann. Intern. Med.* — 1966; 64 (2): 328–340.
11. Glauser M.P., Pizzo P.A. Management of infections in immunocompromised patients. — W.B. Saunders Comp Ltd, 2000; 473.
12. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.* — 2002; 34 (6): 730–751.
13. Finberg R.W., Talcott J.A. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy // *N. Eng. J. Med.* — 1999; 341: 362–363.
14. Pizzo P.A. Fever in immunosuppressed patients // *N. Eng. J. Med.* — 1999; 341: 893–900.
15. Scevola D. La profilassi antibiotica nella pratica chirurgica e medica. — Micom, 1998; 128.
16. Rolston K.V.I., Rubinstein E.B. The textbook of febrile neutropenia. — Martin Dunitz, 2001; 341.
17. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998; 41 (Suppl. D): 65–80.
18. Wood M.J. Viral infections in neutropenia-current problems and chemotherapeutic control // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1998; 41 (Suppl. D): 81–93.
19. Масчан А.А., Фечина Л.Г., Хлебникова О.П. и др. Эффективность и безопасность применения отечественного биоаналога филграстима для лечения и профилактики нейтропений у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (1): 18–26.



Д.С. Бушменков<sup>1</sup>, А.Н. Миронов<sup>1</sup>, А.А. Романова<sup>1</sup>, А.А. Цаан<sup>1</sup>, И.В. Фельдблюм<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НПО «Микроген», Москва

<sup>2</sup> Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

## Клиническое исследование реактогенности, безопасности и иммуногенности живой моновалентной гриппозной вакцины (штамм А/17/Калифорния/2009/38 — H1N1) у детей

### Контактная информация:

Бушменков Дмитрий Сергеевич, начальник отдела доклинических исследований Управления регистрации и медицинских исследований НПО «Микроген»

Адрес: 115088, Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, тел.: (495) 790-77-73, e-mail: d.s.bushmenkov@microgen.ru

Статья поступила: 05.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Результаты проведенных доклинических, а также клинических исследований на добровольцах в возрасте 18–60 лет позволили зарегистрировать в Российской Федерации разработанную НПО «Микроген» вакцину «ИНФЛЮВИР» — живую моновалентную вакцину для профилактики гриппа А/Н1N1, штамм А/17/Калифорния/2009/38 (H1N1), и своевременно провести прививочную кампанию. Это способствовало снижению уровня заболеваемости гриппом А/Н1N1 в России и предотвращению развития его осложнений. Для расширения показаний к применению вакцины «ИНФЛЮВИР» были проведены клинические исследования в разных возрастных группах детей. По результатам исследования сделан вывод о хорошей переносимости, низкой реактогенности, безопасности и выраженных иммуногенных свойствах вакцины «ИНФЛЮВИР», что позволит внести изменения в действующую нормативную документацию и применять вакцину «ИНФЛЮВИР» у детей разного возраста для профилактики гриппа типа А/Н1N1.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вирус А/Н1N1, живая гриппозная вакцина, переносимость, безопасность, иммуногенность.

В настоящее время в России приоритетным средством специфической профилактики гриппа являются вакцины. К настоящему времени накоплен большой опыт применения как живых, так и инактивированных гриппозных вакцин. Эффективность вакцинопрофилактики

зависит от многих факторов. Среди них особенно значимы такие показатели, как уровень популяционного иммунитета и степень иммунного ответа на вакцинацию, процент охвата прививками в отдельных коллективах и населения в целом [1, 2].

D.S. Bushmenkov<sup>1</sup>, A.N. Mironov<sup>1</sup>, A.A. Romanova<sup>1</sup>, A.A. Tsaan<sup>1</sup>, I.V. Feldblyum<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NPO «Microgen», Moscow

<sup>2</sup> Ye.A. Vagner Perm State Medical Academy

## Clinical studies of reactogenicity, safety and immunogenicity of live monovalent influenza vaccine (strain A/17/California/2009/38 — H1N1) in children

Results of performed pre-clinical and clinical studies with volunteers 18-60 years old allowed registration of vaccine «INFLUVIR» (live monovalent vaccine for the prophylaxis of influenza A/H1N1, strain A/17/California/2009/38 (H1N1), developed by NPO «Microgen» in Russian Federation so timely vaccination campaign was performed. As a result, the level of morbidity with influenza A/H1N1 in Russia was decreased, and development of complication was prevented. Clinical studies in different groups of children were performed for the purpose of widening indications for vaccine «INFLUVIR» administration. According to the results of studies vaccine «INFLUVIR» has good tolerability and safety, low reactogenicity, and significant immunogenicity. This fact will allow changing of present normative documentation and administration of «INFLUVIR» in children of different age for prophylaxis of influenza A/H1N1.

**Key words:** children, influenza, virus A/H1N1, live influenza vaccine, tolerability, safety, immunogenicity.

Живые гриппозные вакцины изготавливаются из аттенуированных (ослабленных) штаммов вируса гриппа и вводятся перорально или интраназально. В последнем случае требуется меньше времени от момента вакцинации до развития иммунного ответа за счет формирования местного секреторного иммунного ответа. При этом спектр воздействия живых вакцин значительно шире, чем у инактивированных, так как происходит индукция других звеньев (помимо местного) иммунного ответа — клеточного и гуморального. Живая гриппозная вакцина обладает уникальным свойством формировать «коллективный иммунитет», что позволяет защитить от гриппа непривитую часть населения [2, 3].

Объявление ВОЗ о пандемии гриппа (от 11.06.2009 г.) в очередной раз подчеркнуло необходимость проведения экстренной и широкомасштабной вакцинации, которая, как известно, является эффективным способом противостояния распространению заболевания, сводя к минимуму риск развития осложнений. Эксперты ВОЗ считают, что живая гриппозная вакцина — оптимальный путь вакцинопрофилактики в период пандемии гриппа [4, 5]. Технологией производства таких вакцин владеют только 2 страны в мире — США и Россия.

В филиале НПО «Микроген» «Иркутское предприятие по производству бактериальных препаратов» на основе технологии производства сезонной (A/H1N1, A/H3N2 и B) и препандемической (H5N2) живых гриппозных вакцин была разработана живая моновалентная гриппозная вакцина «ИНФЛЮВИР» для профилактики пандемического гриппа A/H1N1. Проведенные доклинические исследования показали, что применение вакцины «ИНФЛЮВИР» у лабораторных животных не влияет на их внешний вид, общее состояние и поведение, на морфологию форменных элементов и биохимические параметры крови, основные физиологические функции их организма, не вызывает патоморфологических изменений. Все это свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности препарата. Двукратная иммунизация не вызывала гибели животных, индуцировала развитие стойкого иммунного ответа и защищала 100% лабораторных животных от инфицирования диким вирулентным штаммом вируса гриппа A/Калифорния/7/2009 (H1N1) [6].

Для изучения реактогенности, безопасности и иммуногенности пандемической вакцины проведено исследование на здоровых добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет. Клиническое исследование проводили в 2 исследовательских центрах: НИИ гриппа СЗО РАМН (Санкт-Петербург) и филиале ФГУ «48 ЦНИИ Министерства обороны Российской Федерации» — «Вирусологический центр» (Сергиев Посад). В исследовании участвовали 120 здоровых добровольцев в возрасте 18–60 лет, по 60 человек в каждом центре [6–8].

В ходе исследования вакцины «ИНФЛЮВИР» отмечены хорошая переносимость, низкая реактогенность, высокая иммуногенность, а также безопасность как для самих прививаемых, так и для окружающих. Полученные данные позволили зарегистрировать вакцину «ИНФЛЮВИР» и рекомендовать ее для применения на территории Российской Федерации с целью специфической профилактики здоровых людей в возрасте от 18 до 60 лет [6–8]. И хотя люди к вирусам гриппа восприимчивы в любом возрасте, на протяжении многих лет группой риска остаются дети и подростки.

Ниже представлены результаты вакцинации детей в возрасте от 6 до 18 лет вакциной «ИНФЛЮВИР» с оценкой ее реактогенности, безопасности и иммуногенности.

Исследование проводили на базе педиатрических клиник ПГМА им. Е.А. Вагнера (Пермь). В исследование были включены 33 ребенка в возрасте 6–12 лет (перед 2-й вакцинацией 17 родителей без объяснения причины отозвали информированное согласие) и 30 детей в возрасте от 12 до 17 лет (перед 2-й вакцинацией четверо родителей отозвали информированное согласие без объяснения причины). Длительность исследования составила 31 сут.

Перед началом вакцинации родители и дети были проинформированы о целях исследования и возможных рисках. После подписания информированного согласия ребенком и его родителем каждый ребенок был осмотрен врачом-исследователем, неврологом и ЛОР-врачом. У всех включенных в исследование детей был собран анамнез, проведена термометрия, измерены артериальное давление, ЧСС, взяты пробы крови (из вены) и мочи для клинических, биохимических и иммунологических исследований. У девушек фертильного возраста проводили тест на беременность. В исследование не включали:

- детей, родители которых не дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании;
- детей и их родителей, не способных выполнять требования протокола (т.е. заполнять Дневник самонаблюдения, приходить на контрольные визиты);
- детей с аллергическими реакциями на куриный белок;
- детей с аллергическими реакциями на предшествующую вакцинацию любой гриппозной вакциной;
- детей с признаками острых инфекционных, и/или неинфекционных, и/или обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование.

Все включенные в исследование дети были привиты вакциной «ИНФЛЮВИР» интраназально двукратно с интервалом 10 сут. Схема вакцинации была определена по результатам исследования «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины гриппозной живой моновалентной, штамм A/17/Калифорния/2009/38 (H1N1) на добровольцах в возрасте 18–60 лет»\*.

Оценку реактогенности и безопасности вакцины проводили по критериям выраженности и связи:

- с вакцинацией наблюдаемых местных и системных реакций в течение 7 дней после 1-го и 2-го введения (день вакцинации и 6 последующих сут);
- вакцинацией зафиксированных родителями/детьми местных и системных реакций (по данным Дневников самонаблюдения).

Безопасность определяли лабораторно-инструментальными методами по показателю гематологического (уровень гемоглобина, цветовой показатель, СОЭ, форменные элементы крови, лейкоцитарная формула) и биохимического (сывороточное содержание АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы) анализов крови, клинического анализа мочи, уровню общего IgE в сыворотке крови.

Определение иммуногенности вакцины «ИНФЛЮВИР» включало оценку состояния местного, клеточного и гуморального иммунных ответов на 10-е и 31-е сут исследования. Местный иммунный ответ оценивали по уровню секреторного IgA в носовых смывах методом иммуноферментного анализа (ИФА), состояние клеточно-

\* Неопубликованные данные.

го иммунитета — методом проточной цитофлуориметрии по уровню Т хелперов (CD3+, CD4+) и цитотоксических Т лимфоцитов (CD3+, CD8+), гуморальный — по фактору сероконверсии, среднему геометрическому титру антител, уровням сероконверсии и серопротекции в сыворотке крови привитых в реакциях торможения гемагглютинации (РТГА) и микронеutralизации (PMH). РТГА выполняли с куриными эритроцитами в соответствии с МУ 3.3.2.1758–03 и международными требованиями. Сыворотку крови добровольцев перед постановкой РТГА обрабатывали RDE. PMH проводилась с вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009sw в культуре клеток MDCK. Титры нейтрализующих антител выражали как величину, обратную наибольшему разведению образца, дающего нейтрализацию 50% тканевых цитопатических инфекционных доз вируса.

Все привитые добровольцы чувствовали себя хорошо как после 1-й, так и после 2-й вакцинации. Изучение реактогенности показало следующее:

- в группе детей в возрасте 6–12 лет местные реакции развились у 2 (6,1%) добровольцев в виде отека слизистой оболочки носа и небных дужек, насморка и катаральных явлений в носоглотке;
- в группе 12–18-летних у 8 (26,7%) добровольцев отмечены местные реакции: катаральные явления в носоглотке, насморк, першение в горле и сухость в носу; у 4 (13,3%) — системные реакции: головная боль, головокружение и повышенная утомляемость.

Все местные и системные реакции были выражены в слабой степени, не вызывали ухудшения самочувствия

привитых, проходили самостоятельно, без применения лекарственных препаратов. У 1 ребенка в возрастной группе 6–12 лет местные реакции в виде отека слизистой носа и насморка были средней степени выраженности.

Изменений показателей клинического и биохимического анализов крови, связанных с вакцинацией, в динамике наблюдения не отмечено (табл. 1–4).

В динамике наблюдения у части детей (у 13 — в возрасте 12–17 лет и у 11 — в возрасте 6–12 лет) до вакцинации отмечали высокий уровень IgE (> 130 МЕ/мл). Возможно, это связано с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям и нерациональным питанием. К концу наблюдения у них происходило снижение сывороточного уровня IgE, что свидетельствует об отсутствии аллергизирующих свойств вакцины «ИНФЛЮВИР» (табл. 5).

Иммуногенность вакцины изучали путем оценки состояния местного, клеточного и гуморального иммунитета. При исследовании местного иммунного ответа отмечали постепенное увеличение уровня IgA в носоглоточных смывах как у детей в возрасте 12–17 лет, так и в возрасте 6–12 лет, соответственно, с  $10,1 \pm 5,5$  и  $11,8 \pm 15,4$  МЕ/мл (до вакцинации) до  $38,5 \pm 8,8$  и  $16,7 \pm 17,4$  МЕ/мл (на 10-е сут) и до  $42,1 \pm 5,5$  и  $23,6 \pm 20,4$  МЕ/мл (после двукратной иммунизации, на 31-е сут).

Результаты оценки клеточного иммунитета подтверждают влияние вакцины на клеточное звено иммунного ответа. К 10-м сут поствакцинального периода отмечали рост числа как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов. К 31-м сут исследования наблюдалось снижение уровня обе-

## ФГУП "НПО "МИКРОГЕН"

### ЛИДЕР ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

**Разработчик и производитель высокоэффективных вакцин, в том числе входящих в Национальный календарь профилактических прививок**

гриппозные (живая, инактивированная и субъединичная), паротитная, коревая, паротитно-коревая, БЦЖ, БЦЖ-М, АКДС, АКДС-Геп В, краснушная, антирабическая, бруцеллезная, сьпнотифозная, гонококковая, против гепатита В, клещевого энцефалита (ЭнцеВир®), АДС, АДС-М, АД и АС анатоксины

**Современная научно-исследовательская база и производственные мощности**

13 филиалов  
3 академика, 13 профессоров, 26 докторов наук и 166 кандидатов наук  
более 15 оригинальных препаратов в стадии выхода на рынок

**Единственный в России разработчик и производитель вакцин против гриппа птиц**

**Лидер рынка по объему производства среди российских фармацевтических компаний**

**Производитель более 400 наименований иммунобиологических препаратов и готовых лекарственных средств**

Вакцины и анатоксины  
Сыворотки  
Пробиотики и бактериофаги  
Препараты крови, иммуноглобулины  
Питательные среды  
Аллергены и аллергоиды  
Тест-системы и диагностикумы  
Готовые лекарственные средства

ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ  
г. Москва, 115114, ул. Летниковская д.10 стр.4.  
тел.: (495)790-77-73  
факс: (495)783-88-04  
[www.microgen.ru](http://www.microgen.ru)



# МИКРОГЕН

**Таблица 1.** Показатели клинического анализа крови у детей в возрасте 12–17 лет

Показатель (норма)	До вакцинации	10-е сут	31-е сут
Гемоглобин, г/л (120–175)	139 ± 6,3	141 ± 6,4	141 ± 6,4
Цветовой показатель	29,4 ± 8,2	29,6 ± 8,3	29,7 ± 8,3
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л (3,0–5,6)	4,8 ± 3,9	4,6 ± 3,8	4,8 ± 3,9
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л (4,0–9,0)	6,4 ± 4,5	6,1 ± 4,4	6,4 ± 4,5
• палочкоядерные, % (0–6)	2,3 ± 2,7	2,6 ± 2,9	2,3 ± 2,7
• сегментоядерные, % (41–72)	55,5 ± 9,1	62,1 ± 8,9	67,3 ± 8,6
Эозинофилы, % (0–6)	1,4 ± 2,1	1,2 ± 2,0	1,0 ± 1,8
Лимфоциты, % (18–40)	34,0 ± 8,6	30,2 ± 8,4	25,6 ± 8,0
Моноциты, % (2–11)	6,6 ± 4,5	3,9 ± 3,5	4,2 ± 3,7
СОЭ, мм/ч (0–20)	5,3 ± 4,1	2,4 ± 2,8	7,7 ± 4,9

Примечание.

Здесь и в табл. 2–4 показатели представлены в виде среднего арифметического показателя ± стандартное отклонение.

**Таблица 2.** Показатели клинического анализа крови у детей в возрасте 6–12 лет

Показатель (норма)	До вакцинации	10-е сут	31-е сут
Гемоглобин, г/л (120–175)	100 ± 5	106 ± 5	104 ± 5
Цветовой показатель	22,2 ± 1,1	23,7 ± 1,2	24,6 ± 1,3
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л (3,0–5,6)	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л (4,0–9,0)	5,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	8,0 ± 1,1
• палочкоядерные, % (0–6)	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1
• сегментоядерные, % (41–72)	34,5 ± 3,0	43,4 ± 2,2	42,7 ± 2,2
Эозинофилы, % (0–6)	1,8 ± 0,2	3,0 ± 0,5	2,1 ± 0,4
Лимфоциты, % (18–40)	28,4 ± 1,7	31,1 ± 1,7	36,0 ± 2,0
Моноциты, % (2–11)	5,3 ± 0,6	4,4 ± 0,3	3,6 ± 0,2
СОЭ, мм/ч (0–20)	4,1 ± 0,7	5,1 ± 0,5	5,4 ± 0,5

**Таблица 3.** Биохимические показатели крови у детей в возрасте 12–17 лет

Показатель (норма)	До вакцинации	10-е сут	31-е сут
Глюкоза, ммоль/л (3,5–5,5)	4,4 ± 3,7	4,3 ± 3,6	4,4 ± 3,7
АЛТ, Ед/л (< 40)	39,7 ± 8,9	29,4 ± 8,3	29,1 ± 8,3
АСТ, Ед/л (< 40)	36,4 ± 8,8	28,9 ± 8,2	33,6 ± 8,6
Билирубин общий, мкмоль/л (< 20)	9,7 ± 5,4	12,5 ± 6,1	15,4 ± 6,6
Мочевина, ммоль/л (2,2–7,2)	4,2 ± 3,6	4,3 ± 3,7	4,1 ± 3,6
Общий белок, г/л (65–85)	72,6 ± 8,1	78,8 ± 7,5	80,7 ± 7,2
С-реактивный белок, мг/л (< 0,5)	0	0	0

**Таблица 4.** Биохимические показатели крови у детей в возрасте 6–12 лет

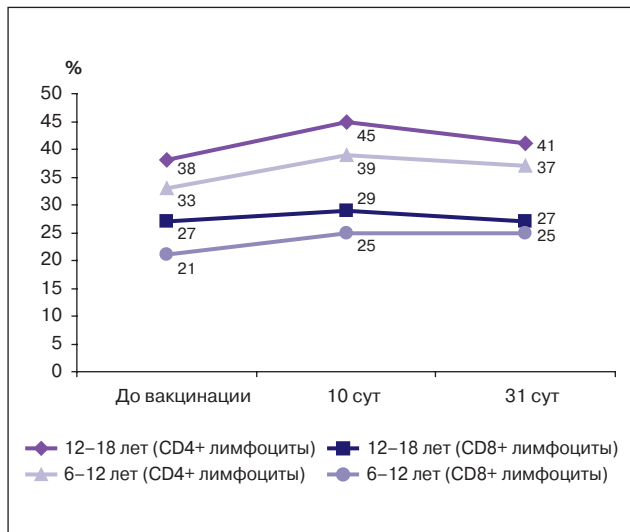
Показатель (норма)	До вакцинации	10-е сут	31-е сут
Глюкоза, ммоль/л (3,5–5,5)	4,4 ± 3,7	4,3 ± 3,6	4,4 ± 3,7
АЛТ, Ед/л (< 40)	23,0 ± 1,8	26,3 ± 1,3	24,8 ± 1,3
АСТ, Ед/л (< 40)	22,9 ± 1,3	35,1 ± 2,6	23,8 ± 1,3
Билирубин общий, мкмоль/л (< 20)	9,4 ± 0,5	10,6 ± 0,5	10,4 ± 0,6
Мочевина, ммоль/л (2,2–7,2)	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,2	2,8 ± 0,1
Общий белок, г/л (65–85)	60,7 ± 2,8	63,3 ± 2,6	58,4 ± 2,6
С-реактивный белок, мг/л (< 0,5)	0	0	0



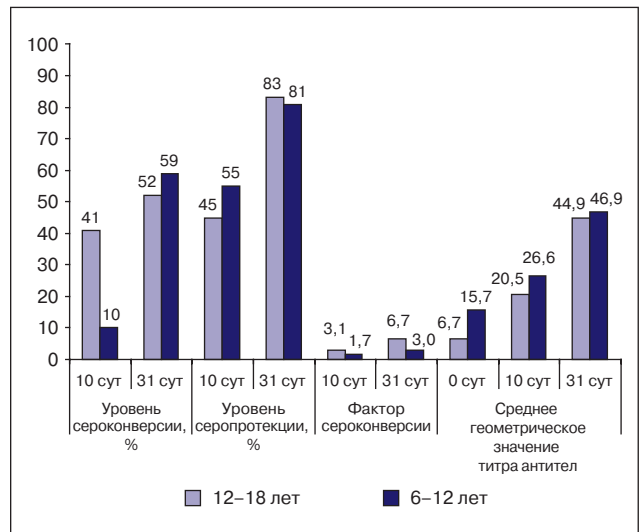
**Таблица 5.** Динамика частоты обнаружения нормального уровня IgE ( $\leq 130$  МЕ/мл) в сыворотке крови у детей разного возраста

Возрастная группа	Сроки определения, абс. (%)		
	до вакцинации, n = 30/30	10 сут, n = 30/30	31 сут, n = 13/26
6–12 лет	20 (67)	17 (57)	17 (65)
12–17 лет	17 (57)	17 (57)	8 (62)

**Рис. 1.** Динамика содержания CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов у детей разного возраста при использовании вакцины «ИНФЛЮВИР»



**Рис. 2.** Динамика показателей гуморального иммунитета у детей разного возраста при использовании вакцины «ИНФЛЮВИР»



их фракций Т лимфоцитов, что связано с вакцинацией и обусловлено реакцией клеточного звена иммунитета на введение вакцинного препарата (формированием клеточной памяти) (рис. 1).

Полученные при изучении гуморального иммунитета в РТГА данные показали, что после однократной иммунизации число лиц с защитным уровнем антител (серопротекция — титр  $> 1:40$  [9]) составил от 45 до 55%, после 2-й вакцинации уровень серопротекции увеличился до 83% (рис. 2). Величина сероконверсии после 1-й иммунизации достигала 41%, проведение повторной

иммунизации позволило индуцировать развитие гуморального ответа у 59% добровольцев. При этом кратность прироста титров антител (фактор сероконверсии) после 1-й иммунизации составляла 3,1; после 2-й иммунизации — 6,7.

Таким образом, полученные результаты доказывают иммуногенность, хорошую переносимость и низкую реактогенность вакцины «ИНФЛЮВИР», что позволяет рекомендовать вакцину к применению у здоровых детей в возрасте от 6 до 18 лет для специфической профилактики гриппа типа А/Н1N1.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медицинская вирусология / под ред. Д.К. Львова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 372–375.
2. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 1999: 272.
3. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2000.
4. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/PIPGuidance09.pdf>
5. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans // Science. — 2009; 325: 197–201.
6. Федеральный закон о лекарственных средствах № 86-ФЗ от 22.06.1998 // Российская газета. — 1998 (№ 118).
7. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» № 232-ст. от 27 сентября 2005 г. — М.: Стандартинформ, 2005.
8. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации» // Российская газета. — 2003 (№ 135).
9. CPMP/EWP/1045/01. Concept paper on the revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96.

А.Н. Миронов<sup>1</sup>, А.А. Романова<sup>1</sup>, Р.Я. Мешкова<sup>2</sup>, Фельдблюм<sup>3</sup>, Н.В. Купина<sup>1</sup>, Д.С. Бушменков<sup>1</sup>, А.А. Цаан<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НПО «Микроген», Москва

<sup>2</sup> Клиническая больница № 1, Смоленск

<sup>3</sup> Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

## Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности инактивированной моновалентной вакцины у детей

### Контактная информация:

Романова Анна Александровна, начальник отдела фармаконадзора НПО «Микроген»

Адрес: 115088, Москва, ул. 1-я Дубровская, д. 15, тел.: (495) 790-77-73, e-mail: a.a.romanova@microgen.ru

Статья поступила: 01.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В НПО «Микроген» разработана вакцина «ПАНДЕФЛЮ» — гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная вакцина, штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v, предназначенная для специфической профилактики пандемического гриппа у населения разных возрастных групп. Ранее реактогенность, безопасность и иммуногенность вакцины были проанализированы в исследовании на добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет. В статье представлены результаты применения вакцины «ПАНДЕФЛЮ» у детей. В ходе исследования, проведенного в 2 клинических центрах, доказаны хорошая переносимость, ареактогенность, безопасность и высокие иммуногенные свойства вакцины.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вирус гриппа А/Н1N1, инактивированная гриппозная вакцина, реактогенность, безопасность, иммуногенность.

11 июня 2009 г., когда было зарегистрировано более 28 тыс. лабораторно подтвержденных случаев гриппа А/Н1N1 в 74 странах, включая 144 случая со смертельным исходом, ВОЗ (на основе фактических данных и научно обоснованных критериев) объявила о наступлении пандемии гриппа [1, 2]. Последующий анализ эпидемиологической ситуации по пандемическому гриппу в мире показал, что в 2009 г. были зарегистри-

рованы 2 волны заболеваемости. В период пика 1-й волны (2-я половина июля — 1-я половина августа 2009 г.) еженедельно регистрировалось от 25 до 30 тыс. лабораторно подтвержденных случаев заболевания. Далее отмечалось снижение заболеваемости с еженедельной регистрацией до 2,5 тыс. случаев. С октября 2009 г. вновь зарегистрирован рост заболеваемости — до 29 тыс. лабораторно подтвержденных случаев

A.N. Mironov<sup>1</sup>, A.A. Romanova<sup>1</sup>, R.Ya. Meshkova<sup>2</sup>, I.V. Fel'dblyum<sup>3</sup>, N.V. Kupina<sup>1</sup>, D.S. Bushmenkov<sup>1</sup>, A.A. Tsaan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NPO «Microgen», Moscow

<sup>2</sup> Clinical Hospital № 1, Smolensk

<sup>3</sup> Ye.A. Vagner Perm State Medical Academy

## Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of inactivated monovalent vaccine in children

NPO «Microgen» developed vaccine «PANDEFLEU» — influenza inactivated subunit adsorbed monovalent vaccine, strain A/California/7/2009 (H1N1), for specific prophylaxis of pandemic influenza in different age groups of citizens. Reactogenicity, safety and immunogenicity were analyzed in a study of volunteers 18–60 years old. The article presents results of administration of vaccine «PANDEFLEU» in children. The study performed in two clinical centers proves good tolerability, reactogenicity, safety and high immunogenicity of this vaccine.

**Key words:** children, influenza, influenza virus A/H1N1, inactivated influenza vaccine, reactogenicity, safety, immunogenicity.

еженедельно [3]. Всего по официальной информации, представленной ВОЗ, ЕМЕА и CDC на 30 мая 2010 г., число летальных исходов от пандемического гриппа (лабораторно подтвержденного) более чем в 214 странах мира составляло 18138. Наибольшее число случаев смерти зарегистрировано на американском континенте (более 8,4 тыс.) и в Европе (более 4,8 тыс.), что связано, по-видимому, с хорошо налаженной лабораторной диагностикой вируса H1N1. С начала пандемии вирус гриппа выделен более чем у 551 тыс. человек, из них в 77,6% случаев речь шла о вирусе гриппа подтипа А/Н1N1 [3, 4]. В большинстве стран мира в настоящее время заболеваемость гриппом H1N1 остается низкой или умеренной, однако в отдельных регионах (в Северной и Западной Африке, Южной и Восточной Азии) отмечаются новые вспышки инфекции. Несмотря на сложившуюся ситуацию, генеральный директор ВОЗ М. Чен приняла решение сохранить объявленную в 2009 г. фазу пандемии гриппа. В большинстве стран преобладали случаи заболевания пандемическим гриппом H1N1 среди молодых людей, средний возраст которых составляет от 12 до 17 лет (согласно данным, полученным в Канаде, Чили, Японии, Великобритании и США). Ситуация по гриппу H1N1 на территории Российской Федерации соответствует мировой тенденции: наибольшее число заболевших, в том числе с осложнениями, а также умерших, составили дети и взрослые до 65 лет, что совершенно не характерно для гриппа, вызываемого «сезонными» штаммами [1, 5].

Большинство врачей и научных работников считают вакцинопрофилактику гриппа наиболее эффективным способом снижения заболеваемости, осложнений и смертности [6, 7]. После объявления эпидемии мировые производители лекарственных средств приступили к разработке и созданию новых пандемических вакцин. Однако для их внедрения в клиническую практику необходимо провести полный спектр экспериментально-клинических исследований с получением объективных доказательств безопасности и иммуногенности вакцин. Эффективные и безопасные инактивированные вакцины во многих странах являются краеугольным камнем программы профилактики гриппа, и большинство мировых производителей делают ставку на инактивированные моновакцины для гриппа (А/Н1N1) («Pandemrix», «Celvapan», «Focetria», «Humenza» и др.) [3].

В филиале НПО «Микроген» «Иммунопрепарат» (Уфа) была разработана и приготовлена вакцина «ПАНДЕФЛЮ» — гриппозная инактивированная субъединичная адсорбированная моновалентная вакцина. При конструировании вакцины использовали штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v (New York Medical College, США), полученный методом классической реассортации на основе донора аттенуации А/PR/8/34 (H1N1), применяемого при создании безопасных и иммунологически эффективных сезонных (H1N1 и H3N2) гриппозных вакцин, и дикого вируса А/Калифорния/07/2009 (H1N1). При создании и изготовлении вакцины «ПАНДЕФЛЮ» применяли технологию, отработанную на препандемической

# МИКРОГЕН

# БАКТЕРИОФАГИ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО

**Профилактика и лечение инфекционных заболеваний представляют собой одну из важнейших проблем здравоохранения. Несмотря на широкое применение и большой выбор антибактериальных химиопрепаратов, инфекционные заболевания остаются второй по частоте причиной смерти в мире.**

**В условиях дефицита новых классов антибиотиков особое беспокойство вызывает увеличение распространенности внутрибольничных инфекций и рост количества микроорганизмов, резистентных к большинству препаратов этой группы.**

**По мнению многих специалистов, перспективным направлением в совершенствовании профилактики и лечения инфекций является использование препаратов бактериофагов.**

**Бактериофаги – высоковирулентные специфичные вирусы, воздействующие на определенные, чувствительные к ним бактерии**

## Области применения

### Хирургия

нагноения ран, ожоги, гнойные поражения кожи, гидроденит, парапроктит, бурсит, остеомиелит, холецистит, панкреатит, панкреонекроз, плеврит, перитонит

### Акушерство и гинекология

эндометрит, сальпингофорит, кольпит, бартолинит

### Урология

пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит

### Борьба с внутрибольничными инфекциями

клебсиеллез, сальмонеллез, послеоперационные гнойно-септические осложнения

### Неонатология и педиатрия

гнойно-воспалительные заболевания новорожденных (омфалит, пиодермия, сепсис и т.д.), дисбактериоз кишечника, гастроэнтероколит, пиодермия

### Гастроэнтерология

гастроэнтероколит, холецистит, панкреатит, дисбактериоз

### Инфекционные болезни

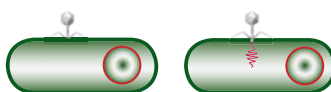
острые кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез и т.д.), энтероколит, колит

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Уничтожение патогенных бактерий происходит в результате инфицирования бактериальной клетки бактериофагом. Процесс взаимодействия бактериофага с бактериями протекает циклически.

Каждый жизненный цикл бактериофага состоит из последовательных этапов:

**I. Адсорбция бактериофага на поверхности бактерии и инъекция нуклеиновой кислоты (генетического материала) внутрь бактериальной клетки**



### II. Внутриклеточное развитие

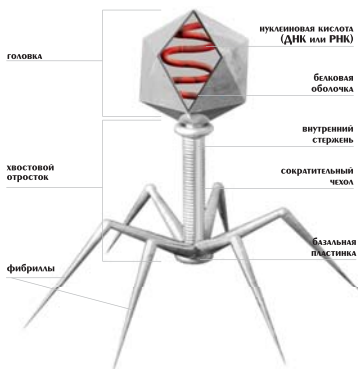


### III. Лизис бактериальной клетки и выход нового поколения бактериофага



Жизненные циклы следуют друг за другом до полного уничтожения бактерий. При отсутствии субстрата бактериофаги бесследно выводятся из макроорганизма.

## АНАТОМИЯ БАКТЕРИОФАГА



## ТАБЛИЦА РЕКОМЕНДУЕМЫХ ДОЗИРОВОК

для жидких и таблетированных форм препаратов бактериофагов\*

ВОЗРАСТ	Доза на 1 прием (мл.)		Доза на 1 прием (табл.)
	Per os	Per rectum	
0–6 мес.	5	5–10	–
6–12 мес.	10–15	10–20	–
от 1 года до 3 лет	15	20–30	1
от 3 до 8 лет	15–20	30–40	1–2
от 8 лет и старше	20–30	40–50	2–3

\* Дозы некоторых препаратов бактериофагов могут различаться в зависимости от вида. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией.

вакцине «ОрниФлю» (ЛСР-001481/09 от 03.03.2009), разработанной в НПО «Микроген» для профилактики вируса гриппа птиц типа А/Н5N1.

Ранее НПО «Микроген» провело клинические исследования «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» на добровольцах в возрасте 18–60 лет» и показало, что вакцина хорошо переносится, ареактогенна, безопасна и обладает высокой иммуногенной эффективностью (уровень сероконверсии — 87%, уровень серопротекции — 68%, фактор сероконверсии — 7,3)\*. Результаты этого исследования позволили приступить к оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» у детей с целью обоснования возможности специфической профилактики гриппа типа А (H1N1) в этой возрастной группе в условиях сложившейся эпидемической ситуации.

Исследование проведено с разрешения Росздравнадзора и одобрения Ученого совета ГИСК им. Л. А. Тарасевича, Комитета МИБП, Комитета по этике, на 2 исследовательских базах: ПГМА им. Е. А. Вагнера (Пермь) и Клинической больницы № 1 (Областной центр аллергологии и иммунологии, Смоленск). В открытом несравнительном проспективном исследовании приняли участие 25 добровольцев в возрасте от 12 до 17 лет.

Всем добровольцам и их родителям перед включением в исследование предоставляли устную информацию и письменные материалы о задачах и методах проведения исследования, об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании; их инструктировали о правильной регистрации в дневнике самонаблюдения всех изменений в самочувствии, температуре тела и др. [8–11]. Все добровольцы соответствовали критериям включения/исключения протокола «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «ПАНДЕФЛЮ» — вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм А/Калифорния/7/2009 (H1N1)v на детях». Критериями включения являлись:

- наличие письменного информированного согласия родителей на участие в клиническом исследовании;
- здоровые дети обою пола в возрасте 12–17 лет, способные выполнять требования протокола (заполнение родителями Дневника самонаблюдения, явка на контрольные визиты).

В исследование не включали детей с аллергической реакцией на куриный белок в анамнезе или на любую предшествующую вакцинацию; при наличии острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в исследование или обострения хронических заболеваний. Исследование выполнено в соответствии с правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации, Европейскими предписаниями по GCP и Хельсинской декларацией.

Вакцину вводили внутримышечно двукратно с интервалом в 28 сут. Наблюдение за добровольцами проводил врач-исследователь (педиатр, невролог) в течение первых 7 сут после вакцинации. Реактогенность и безопасность вакцины оценивали по следующим критериям:

- выраженность и связь с вакцинацией наблюдаемых местных и системных реакций — в течение 7 дней после 1-й и 2-й вакцинации (день вакцинации и 6 последующих дней);

- выраженность и связь с вакцинацией зафиксированных участниками исследования местных и системных реакций (по данным Дневников самонаблюдения);
- данные неврологического осмотра детей;
- изменение показателей лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи) в динамике — до вакцинации, через 28 сут после 1-й и 2-й вакцинации;
- динамика сывороточного уровня IgE.

Иммуногенность вакцины «ПАНДЕФЛЮ» определяли по уровням сероконверсии и серопротекции, фактору сероконверсии и среднему геометрическому титру антител в реакциях торможения геагглютинации (РТГА) и микронеutralизации (PMH) в лаборатории НИИ гриппа СЗО РАМН в соответствии с требованиями СРМР ЕМЕА и МУ 3.3.2.-1758-03.

Анализ переносимости и реактогенности вакцины по числу и степени выраженности местных и системных реакций показал, что через 20 мин и 2 ч после 1-й вакцинации у всех добровольцев местных и системных поствакцинальных реакций не выявлено. В течение 7 дней после 1-го введения вакцины местная реакция слабой степени выраженности (боль в месте инъекции) была зарегистрирована у 1 (4%) добровольца. Системные реакции (лихорадка, головная боль) легкой степени были отмечены у 2 (8%) человек. Все реакции носили транзиторный характер и исчезали без применения лекарственных средств. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и низкой реактогенности вакцины.

Наблюдение врачей-исследователей за добровольцами после 2-й вакцинации позволило выявить, что через 20 мин и 2 ч признаки поствакцинальной реакции отсутствовали. Повышения температуры тела не зарегистрировано, жалобы и клинические симптомы отсутствовали. При последующем наблюдении в течение 28 сут после 2-й вакцинации системные реакции легкой степени выраженности были зарегистрированы у 2 (9,1%) из 22 добровольцев: у одного они проявились в виде диспепсических расстройств и фебрильной температуры (контакт с большим ротавирусной инфекцией), у другого — в виде повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 68 Ед/л, который через 23 сут (контрольный биохимический анализ крови) нормализовался. Местных реакций не наблюдали.

За период проведения исследования из него были исключены 3 добровольца: у 1 возникло нежелательное явление, не связанное с вакцинацией (острая респираторная инфекция), двое пропускали запланированные визиты.

Дополнительно оценивали безопасность по показателям клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи, уровню общего IgE в сыворотке крови. При анализе результатов исследования у всех добровольцев на разных сроках обследования показатели оставались в пределах нормы.

Иммуногенность вакцины «ПАНДЕФЛЮ» (по данным РТГА и PMH) оценивали по уровням сероконверсии и серопротекции, фактору сероконверсии и среднему геометрическому значению титра антител после одно- и двукратной вакцинации с интервалом введения 28 сут. Процент лиц с защитным уровнем антител (серопротекция) в РТГА после 1-й вакцинации составил 95%, после 2-й — 100%. Среднее геометрическое значение титра антител до вакцинации составляло 32,4, после 1-й вакцинации оно

\* Неопубликованные данные.



увеличилось в 4,6 раза и составило 150,2; после 2-й — повысилось в 6,2 раза и составило 199,5. После 1-й иммунизации уровень сероконверсии составил 59%, после 2-й — увеличился до 77%. Фактор серопротекции после 2-й иммунизации составил 6,2. Уровень серопротекции в РМН после 1-й вакцинации был 86%, после 2-й — 100%. Среднее геометрическое значение титра антител после 1-й вакцинации равнялось 248,7; после 2-й — 310,9.

Таким образом, результаты клинического исследования показали, что применение вакцины «ПАНДЕФЛЮ» не сопровождается развитием местных и системных реакций сильной и средней степени выраженности. Все зарегистрированные реакции были слабой степени выраженности, имели транзиторный характер и исчезали в течение 1-х суток. Показатели клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи во все сроки наблюдения оставались в пределах нормы, что указывает на безопасность вакцины. При анализе уровня IgE в сыворотке крови существенных изменений в динамике у большинства добровольцев

не выявлено. У 2 добровольцев повышение уровня IgE отмечалось исходно (у одного — до 995 МЕ/мл, у другого — до 1026 МЕ/мл), что, возможно, обусловлено региональными особенностями (неблагоприятная экологическая ситуация в Пермском крае, высокая распространенность гельминтозов). У остальных добровольцев этот показатель находился в пределах нормы в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало об отсутствии у иммунобиологического препарата алергизирующих свойств. При изучении иммуногенности препарата показано, что вакцина как после однократного, так и двукратного введения с интервалом в 28 сут обладает высокими иммуногенными свойствами по критериям уровня сероконверсии, уровню серопротекции, фактору сероконверсии. В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости, ареактогенности, безопасности и высокой иммуногенности вакцины, что позволяет рекомендовать ее для специфической профилактики пандемического гриппа типа А/Н1N1 у детей в возрасте 12–17 лет.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/PIPGuidance09.pdf>
2. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic / Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. — WHO, 11 June 2009.
3. Hirschler B., Kelland K., Deighton B. EU Agency recommends first two H1N1 flu vaccines // Reuters Health Information. URL: <http://us.mobile.reuters.com/article/healthNews/idUSTRE5801UB20090925?ca=rdt>
4. CHMP variation assessment report: European Medicines Agency // Doc. Ref. EMEA/748707/2009. — 20 November 2009.
5. Nicoll A., Ammon A., Amato A. et al. Experience and lessons from surveillance and studies of the 2009 pandemic in Europe // Public Health. — 2010; 124 (1): 14–23.

6. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ) / Сборник Материалов VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 2004; 2: 232.
7. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2010: 512.
8. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М., 2000: 261–560.
9. Национальный стандарт Российской Федерации № 232-ст. от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика». — М., 2005.
10. Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации» // Российская газета от 10.07.2003 (№ 135).
11. Федеральный закон № 122-ФЗ от 22.08.2004 «О лекарственных средствах». URL: <http://www.mma.ru/article/id11967>

## Из истории медицины

### Натуральная оспа.

#### Победа человеческого гения.

Человек страдал от оспы тысячелетиями. Эта болезнь казалась современникам жестокой неизбежностью, а в народе бытовала поговорка «Любовь и оспа минуют немногих». Сегодня от оспы не умирают. Потому что такой болезни больше не существует.

Одно из самых опустошительных инфекционных заболеваний было известно с глубокой древности. Обычно от него умирала 1/6–1/8 часть всех заболевших, особенно высокой была смертность детей, которая достигала 1/3. По отношению к общей смертности на долю оспы выпадала 1/4 всех умирающих, но бывали и масштабные эпидемии, в короткий срок уносившие миллионы жизней. Так, в XVI веке в Америке в короткий срок от оспы умерло несколько десятков миллионов коренных жителей — индейцев, а в конце того же века в одну из страшных эпидемий почти обезлюдела Шотландия — более 2/3 населения погибло от оспы.

Но даже если оспа щадила жизнь, то непременно оставляла после себя неизгладимые следы: одних она обезображивала рубца-

ми, других лишала здоровья, зрения и слуха. Вплоть до XVIII века конкретных средств борьбы с заболеванием не было, однако, была замечена одна особенность — человек, переболевший даже легкой формой оспы, на всю жизнь приобретал иммунитет. В борьбе с заразой люди наощупь искали средства защиты. Было придумано множество народных методик против недуга, которые различались лишь своей технологией: в Китае вкладывали в нос кусочки ваты, смоченные гноем оспенного больного, у народов Африки через кожу с помощью иглы продевали нитку, смоченную оспенным гноем. В ряде стран оспенные корочки растирались в порошок, который втирали в кожу, либо вдвухали в нос. Однако на прививку решались далеко не все — было известно много трагических случаев, когда у привитого вместо легкой развивалась фатальная форма болезни со всеми ее известными последствиями.

В течение еще многих лет предпринимались попытки найти приемлемые способы предотвращения оспы, до тех пор, пока англичанин Эдвард Дженнер (1749–1823) не сделал одно из важнейших открытий в истории медицины. Наблюдательный врач



задумался над неудачами первых прививок и обратил внимание на явление коровьей оспы. Было известно, что болезнь, схожая с оспой, наблюдается и у многих видов животных. Причем давно уже было замечено, что у одних видов она протекает в легкой форме, а у других, напротив, часто принимает опасный характер. В частности, коровы болели оспой сравнительно редко и переносили ее легко. Отмечалось также, что доярки, переболевшие коровьей оспой, обычно оказывались невосприимчивы к оспе натуральной.

Продолжение см. на стр. 118

Г.П. Мартынова, Л.А. Гульман, Я.А. Богвилене, И.А. Кутищева, Е.В. Вайцель

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

## Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей

### Контактная информация:

Мартынова Галина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета

Адрес: 660122, Красноярск, ул. Акмолинская, д. 1, тел.: (3912) 224-32-95, e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Статья поступила: 29.06.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Обсуждается этиология бактериального гнойного менингита у 190 обследованных детей (Красноярск, 2005–2009 гг.). Причина менингита установлена в 68,5% случаев. Из 130 случаев 57,7% составили генерализованные формы менингококковой инфекции, 16,9% — менингит, вызванный *Haemophilus influenzae*, 11,5% — пневмококковый и 8,4% — стрептококковый менингит. Пневмококковый менингит отличался поражением не только оболочек, но и вещества головного мозга, тяжестью течения, длительным негладким течением с развитием осложнений, представляющих угрозу для жизни больного и в ряде случаев приводящих к стойкой инвалидизации.

**Ключевые слова:** дети, бактериальный гнойный менингит, пневмококковый менингит, клиника, течение, исходы.

110

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется 1,6 млн летальных исходов от заболеваний пневмококковой этиологии, в том числе более 700 тыс. — среди детей первых 5 лет жизни. В связи с этим в настоящее время пневмококковая инфекция (наряду со СПИДом, диареей, туберкулезом и малярией) считается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. У детей пневмококк вызывает такие тяжелые инвазивные заболевания, как бактериемия, пневмония, гнойный менингит [1–4].

Пневмококковый менингит в структуре гнойного менингита занимает 3-е ранговое место и дает самый высокий по сравнению с менингитом другой этиологии процент летальности (до 15%) и инвалидизации (до 60%) [5, 6]. Более того, по данным некоторых исследований, летальность при пневмококковом менингите в разных возрастных группах может достигать 30–70% [7, 8].

Нами представлены результаты наблюдения за 190 детьми с бактериальным гнойным менингитом, госпитализи-

рованными в клинику детских инфекционных болезней Красноярского государственного медицинского университета (инфекционный стационар ГДКБ № 1, Красноярск) в 2005–2009 гг. Причина менингита установлена у 130 (68,5%) больных, у 60 (31,5%) пациентов определить этиологию бактериального гнойного менингита не удалось. Среди детей с установленной этиологией заболевания самую большую группу составили дети с генерализованной менингококковой инфекцией — 75 (57,7%) больных. Из них в 63 (84%) случаях отмечено сочетание гнойного менингита с менингококцемией. У остальных больных диагностирован менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* (22 ребенка, что составило 16,9%), *Streptococcus pneumoniae* (15 детей; 11,5%), стрептококками (11 детей; 8,4%), а также в 7 (5,4%) случаях — другими бактериями (эшерихиозный, сальмонеллезный, листериозный менингит). Очевидно, что среди случаев неменингококкового менингита преобладали

G.P. Martynova, L.A. Gul'man, Ya.A. Bogvilene, I.A. Kutishcheva, Ye.V. Vaytsel

V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University

## Clinical symptoms, course and outcomes of pneumococcal purulent meningitis in children

Authors discuss etiology of bacterial purulent meningitis in 190 examined children (Krasnoyarsk, 2005–2009). Etiology of meningitis was detected in 68.5% of cases. 57.7% of 130 cases are generalized forms of meningococcal infection, 16.9% — meningitis caused by *Haemophilus influenzae*, 11.5% — pneumococcal, and 8.4% — streptococcal one. Pneumococcal meningitis differed not only by lesion of tunics but lesion of brain, by severity of disease, prolonged clinical course with development of complications which were life-threatening and in some cases leading to development of disability.

**Key words:** children, bacterial purulent meningitis, pneumococcal meningitis, clinical symptoms, clinical course, outcomes.

# Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Когьюгированная 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



заболевания гемофильной (40%), пневмококковой (27%) и стрептококковой (20%) этиологии.

В настоящем исследовании приведены данные, касающиеся 15 детей с пневмококковым менингитом. Этиология заболевания была установлена на основании наличия антигена пневмококка в ликворе (60%) или крови (40%) по реакции латекс-агглютинации, а также выделения культуры пневмококка из ликвора (46%) и крови (40%).

Большинство заболевших пневмококковым менингитом — дети в возрасте 1–3 лет, 2 пациента относились к старшей возрастной группе (14 и 17 лет) (см. рис.).

Большую роль в развитии, формировании тяжести и характера течения пневмококкового менингита играет состояние макроорганизма [7, 9, 10]. Известно, что пневмококковый менингит может быть первичным и вторичным (как результат генерализации первичного очага инфекции) [11]. Характерен для пневмококкового менингита и посттравматический путь поражения ЦНС после перенесенной черепно-мозговой травмы или оперативных вмешательств на кости черепа [12].

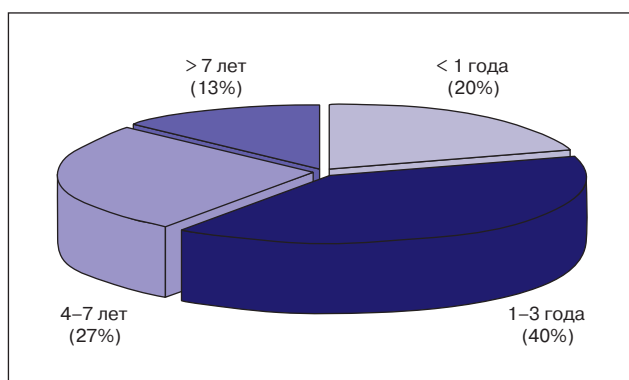
У детей раннего возраста, находившихся под наблюдением, часто отмечался измененный преморбидный фон: патология беременности и родов у матери (66%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести (77%), раннее искусственное вскармливание (55%), анемия (44%). У 2 детей диагностирован врожденный порок сердца, у 3 — тимомегалия.

В трех случаях из 9 развития менингоэнцефалита предшествовали падение ребенка и ушиб головы. У 2 детей старшего школьного возраста за 1–1,5 года до заболевания менингоэнцефалитом в анамнезе отмечена закрытая черепно-мозговая травма; один из них накануне заболевания участвовал в соревновании по боксу.

Для пневмококкового менингита (как первичного, так и вторичного) характерны следующие клинические проявления: высокая и продолжительная лихорадка, рвота, менингеальные знаки, психомоторное возбуждение, судорожный синдром, заторможенность (вплоть до полной утраты сознания), а также наличие очаговой симптоматики.

Изучение анамнеза заболевания показало, что у 5 больных развился первичный менингоэнцефалит. Первичный пневмококковый менингит, как правило, развивался остро: в 1-й день заболевания у всех пациентов поднялась температура тела до 39–40°C, появились рвота, беспокойство. На 2–3-й день лихорадка и рвота сохранялись, дети становились вялыми, адинамичными, сонливыми, присоединялись менингеальные знаки, судороги, потеря сознания. При наличии указанной симптоматики все больные были госпитализированы в стационар в первые трое суток болезни.

**Рис.** Возрастная структура больных пневмококковым менингоэнцефалитом



В 10 случаях выявлено развитие вторичного менингоэнцефалита, когда поражению ЦНС предшествовали острая респираторная инфекция (4 пациента), гнойный назофарингит (2), лакунарный тонзиллит (1), гнойный отит и мастоидит (2), а также гайморит (1); 1 ребенок до развития менингита лечился в стационаре по поводу пневмонии, протекавшей в сочетании с гнойным отитом и мастоидитом. У 7 из 10 пациентов развитие пневмококкового менингоэнцефалита было постепенным, детей госпитализировали на 4–5 сут болезни. Первоначально температура тела повышалась до 37–38°C, появлялись катаральные симптомы, ангина, признаки отита, общее недомогание. Через 3–4 сут состояние внезапно или остро ухудшалось, развивались лихорадка (до 39–40°C), повторная рвота без облегчения состояния; дети становились вялыми, сонливыми, заторможенными. На 4–5-й день болезни появлялись менингеальные знаки, судороги, отмечались эпизоды нарушения сознания (коматозно-судорожный синдром), очаговые симптомы.

Высокая и длительная лихорадка служила одним из первых и наиболее частых симптомов у пациентов с пневмококковым менингитом и менингоэнцефалитом — температура тела не превышала 38°C только у 1 из наблюдавшихся пациентов; у 4 она находилась в диапазоне от 38,5 до 39°C, у 10 пациентов — повышалась до 39–40°C. Несмотря на проводимое лечение, температура длительно оставалась высокой (в течение 10–22 сут), сменяясь субфебрильной (еще 10–12 сут). Нормализация температуры у большинства больных наступала на 14–26 сут, и только у 1 больного — к 50 сут болезни.

Постоянным и ранним симптомом менингита явилась рвота — у 10 детей, появившаяся с первых, а у остальных — со 2–3 сут болезни. Характерной была частая рвота, не приносящая облегчения: у 11 больных она повторялась до 6–8 раз в сутки и только в 4 случаях была 2–3-кратной. Период болезни, сопровождающийся рвотой, у 11 детей составлял 2–3 сут, у 4 больных — 6–8.

Менингеальные знаки при первичном менингите и остром развитии болезни появлялись довольно рано — в 1-е или на 2–3 сут болезни. При вторичном менингите и подостром развитии заболевания менингеальные знаки возникали значительно позднее — на 4–5 сут. Независимо от варианта и характера развития заболевания, при пневмококковом менингите у всех детей в возрасте старше 1 года был ярко выражен весь симптомокомплекс менингеальных знаков: ригидность затылочных мышц на 3–4 см, симптом Кернига 120–140°, верхний и нижний симптомы Брудзинского. У детей первого года жизни отмечены выбухание и пульсация родничка, расхождение сагиттального и венечного швов, расширение вен головы, характерная поза с запрокинутой головой. Только у 4 больных менингеальные знаки купировались в первые 2 нед лечения, чаще (у 10 детей) они были стойкими и исчезали через 3–4 нед, а у 1 пациента сохранялись в течение 54 сут.

Психомоторное возбуждение в 1-е сутки заболевания отмечалось у 13 детей, в последующем у 8 больных развились генерализованные тонико-клонические судороги, у 2 пациентов судороги были локального характера. Чаще судороги продолжались 2–4 сут, в 3 (23%) случаях — 5–7 сут. У 9 больных со 2–4 сут болезни отмечено нарушение сознания, у 4 из них развился сопор, у 5 — церебральная кома. Восстановление сознания происходило на 5–9 сут, в 1 случае — через 14 сут.

Характерным проявлением пневмококкового поражения ЦНС являлось развитие очаговых симптомов: гемипареза (у 6 больных), тетрапареза (у 3), сходящегося и рас-



ходящегося косоглазия (у 5), нистагма (у 3), асимметрии лица (у 1 больного), нарушения слуха.

При проведении люмбальной пункции выявлялось повышение ликворного давления, жидкость была мутная. Во всех случаях отмечен нейтрофильный плеоцитоз (нейтрофилы составляли 80–100%), причем цитоз нарастал у 2 больных до двухзначных цифр, у 5 — до трехзначных (от 462 до 951 кл/мкл), а в половине случаев (у 8) — до четырехзначных цифр (1168–8106 кл/мкл). Умеренное повышение белка в ликворе выявлено у 3 больных, у остальных он повышался в 6–15 раз (2065–6114 мг/л).

В анализе периферической крови отмечен лейкоцитоз (у 7 больных до  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ , у 8 больных — до  $21\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ ) и нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом. У 9 больных количество палочкоядерных элементов было увеличено до 10–30%, у 6 больных — от 31 до 50%. Характерной была резко ускоренная СОЭ — выше 30 мм/ч (до 51–70 мм/ч — более чем у половины больных).

Из других симптомов почти в половине случаев (у 7 больных) отмечено увеличение печени на 1,5–3 см от возрастной нормы, у 3 больных — спленомегалия. У 3 детей с пневмококковым менингоэнцефалитом на бледном фоне кожи на туловище и проксимальных отделах конечностей появлялась геморрагическая точечная сыпь.

Пневмококковый менингит отличается высокой частотой осложненного течения [1, 13, 14]. Даже при благоприятной картине выздоровления у пациентов остается значительный риск длительных остаточных психоневрологических нарушений [7, 15].

Следует отметить, что на фоне менингита у наблюдавшихся нами пациентов нередко развивались воспалительные очаги другой локализации, возникавшие, как правило, в конце 1-й или на 2-й нед заболевания. Так, у 3 детей выявлена пневмония, у 2 — бронхит и гайморит, а также (по 1 случаю) — отит, антрит и миокардит.

С учетом наличия и выраженности общей и локальной симптоматики всем 15 детям поставлен диагноз: «пневмококковый гнойный менингоэнцефалит». Острое течение с выздоровлением в пределах 1 мес отмечено у 7 (46%) пациентов, у остальных было затяжное (до 3 мес) течение болезни. У 14 детей заболевание протекало в тяжелой форме, и лишь у 1 — в среднетяжелой. Чаще

развивался полушарно-стволовой вариант болезни (8 больных), который характеризовался возникновением судорожного синдрома, быстрым появлением отека и набухания головного мозга.

Течение болезни, как правило, было негладким: развивались такие неврологические осложнения, как отек головного мозга (у 8 детей), церебральная кома I–II степени (у 5), венитрикулит (у 2), инфекционно-токсический шок (у 3), миокардит в 1 случае, глазодвигательные нарушения (у 4), в том числе полная слепота у 1 больного и тугоухость. Летальных исходов при пневмококковом менингите в группе наблюдавшихся больных не было.

Таким образом, результаты нашего клинико-лабораторного исследования позволили расшифровать этиологию заболевания почти у 2/3 детей, перенесших гнойный менингит. Среди подтвержденных форм чаще выявлялся менингококковый менингит, протекавший в основном как сочетанный вариант генерализованной формы менингококковой инфекции (менингококцемия и менингит). В группе неменингококкового бактериального гнойного менингита наиболее частой были гемофильная, пневмококковая и стрептококковая этиологии заболевания. Пневмококки, как правило, вызывают поражение не только мозговых оболочек, но и вещества головного мозга, в результате которого заболевание часто протекает с симптомокомплексом общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и очаговых проявлений. Пневмококковой причиной заболевания был вторичный тяжелый менингоэнцефалит с осложненным течением (отек головного мозга, церебральная кома, венитрикулит) и появлением вторичных очагов инфекции в виде пневмонии, отита, гайморита, мастоидита. Остаточные явления характеризовались развитием гипертензионно-гидроцефального и судорожного синдромов, эпилептического статуса, снижением и даже потерей слуха и зрения. Выявленные клинические особенности острого периода болезни и неблагоприятный исход пневмококкового менингоэнцефалита у детей, затрудняющие нормальное развитие ребенка в последующем, жестко и безотлагательно ставят вопрос о необходимости проведения специфической первичной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей, начиная с самого раннего возраста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А., Намазова Л. С., Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (1): 27–33.
2. Геппе Н. А., Малахов А. Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте: практическое руководство для врачей. — М., 2005. — 24 с.
3. Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 5 (1): 107–112.
4. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Чистякова Г. Г. и др. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004; 3: 21–25.
5. Скрипченко Н. В., Иванова М. В., Иванова Г. П. и др. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей // Педиатрия. — 2007; 86 (1): 101–113.
6. Вильниц А. А., Иванова М. В., Скрипченко Н. В. и др. Современные клинические особенности пневмококковых и гемофильных менингитов у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005; 3: 56–58.
7. Венгеров Ю. Я., Нагибина М. В., Мигманов Т. Э. и др. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов // Лечащий врач. — 2007; 9: 31–35.
8. Платонов А. Е., Николаев М. К., Королева И. С. и др. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в 8 городах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009; 4: 33–43.
9. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / под ред. С. М. Харит. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.
10. Gray B. M. Pneumococcal microbiology and immunity // *Pediatr. Ann.* — 2002; 31: 233–240.
11. Королева И. С., Белошицкий Г. В. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты. Руководство по лабораторной диагностике. — М., 2007. — 107 с.
12. Маньков М. В., Насыров Р. А. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005; 3: 59–61.
13. Сорокина М. Н., Иванова В. В., Скрипченко Н. В. Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
14. Kornelisse R. F., Westerbeek C. M., Spoor A. B. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome // *Clin. Infect. Dis.* — 1995; 21: 1390–1397.
15. Вильниц А. А., Скрипченко Н. В., Иванова М. В. и др. Сенсоневральная тугоухость при бактериальных гнойных менингитах у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009; 5: 28–31.

А.Ю. Щербина<sup>1, 2</sup>, Т.Г. Косачева<sup>1</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

# Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике

### Контактная информация:

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической иммунологии и аллергологии ФГУ ФНКЦ ДГОИ

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (499) 259-01-40, e-mail: oksana.kholodova@octapharma.com

Статья поступила: 06.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Препараты внутривенного иммуноглобулина G зарекомендовали себя как эффективные средства терапии в педиатрической практике не только больных с первичным иммунодефицитом с дефектом гуморального звена, но и при ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Множественность механизмов действия отражает физиологически многогранные функции IgG в поддержании гомеостаза организма. Препараты внутривенного иммуноглобулина G различаются по способам производства и, соответственно, по составу. Выбор препарата для конкретного больного должен основываться не только на его качестве, доказанном в клинических исследованиях, но и на особенностях состояния пациента.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутривенный иммуноглобулин, аутоиммунные заболевания, первичный иммунодефицит.

Введение иммуноглобулина (Ig) G, произведенного из пулированной донорской плазмы, используется в качестве метода лечения больных с дефицитом антителообразования на протяжении более 40 лет. Производство препаратов IgG, пригодных для внутривенного введения, дало возможность введения больших объемов пассивных антител. В результате поликлональный внутривенный иммуноглобулин G (ВВИГ) стал основным препаратом заместительной терапии при первичном иммунодефиците. Успех ВВИГ

в лечении аутоиммунных заболеваний впервые был продемонстрирован около 20 лет назад у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, развившейся на фоне первичного иммунодефицита [1].

С тех пор эффективность ВВИГ была показана при лечении различных форм патологии. Кроме поликлонального ВВИГ, в последние годы стали использоваться препараты специфических IgG («гипериммунный» иммуноглобулин), а также препараты, содержащие IgM и IgA. Эти средства не являются заменителями IgG

A.Yu. Shcherbina<sup>1, 2</sup>, T.G. Kosachyova<sup>1</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

<sup>2</sup> Russian State Medical University, Moscow

## Intravenous immunoglobulin in pediatrics

Medications with intravenous immunoglobulin G (IVIg) had established a reputation of effective drugs in pediatric practice in treatment of initial immunodeficiency and some autoimmune and inflammatory diseases. Multiplicity of mechanisms of its effectiveness reflects physiologically many-sided functions of IgG in maintenance of organism's homeostasis. Drugs containing IVIg differ in ways of production and, correspondingly, in its formulation. The choice of the drug to the patient should be based not only on its quality but on peculiarities of patient's state.

**Key words:** newborns, intravenous immunoglobulin, autoimmune diseases, initial immunodeficiency.

ВВИГ. Механизмы их действия и, соответственно, показания к применению отличны от IgG ВВИГ, что необходимо помнить в клинической практике. Обсуждение этих препаратов выходит за рамки данной публикации, здесь под ВВИГ мы подразумеваем только его поликлональные IgG-содержащие формы.

Как известно, в норме сыворотка крови содержит иммуноглобулины 5 классов: IgG, IgM, IgA, IgE и IgD. IgG является основным иммуноглобулином сыворотки и основным компонентом гуморального звена иммунитета. Молекула IgG имеет Y-образную форму и состоит из полипептидов 2-х легких (L) и 2-х тяжелых цепей (H), скрепленных дисульфидными связями (рис.). В структуре молекулы IgG выделяют переменные участки, формирующие антиген-связывающий Fab-фрагмент, и константные участки, формирующие Fc-фрагмент. Fc-фрагмент выполняет ряд функций, включающих активацию системы комплемента и связь с соответствующими Fc-рецепторами, представленными на поверхности многих клеток, в первую очередь фагоцитирующих.

Попытки терапии с применением ВВИГ предпринимались при целом ряде заболеваний. Несмотря на то, что в аннотации препаратов ВВИГ приводятся, помимо иммунодефицитных состояний, только 2 заболевания (болезнь Кавасаки и иммунная тромбоцитопеническая пурпура), а также инфекционные осложнения при СПИДе, эффективность ВВИГ доказана или предполагается при более обширном перечне нозологий (табл. 1).

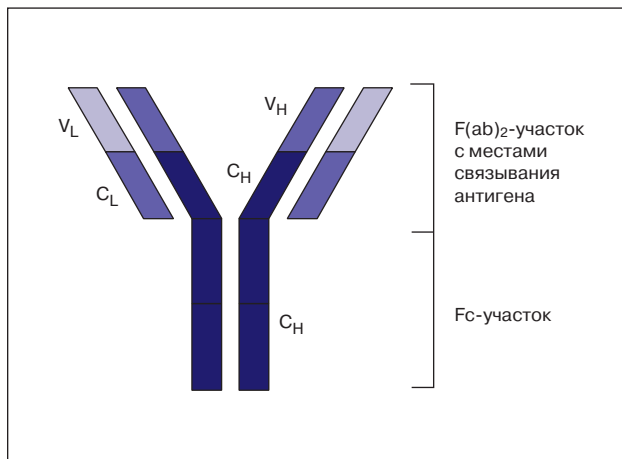
Механизм действия ВВИГ при этих заболеваниях до конца не известен. Предложено несколько возможных вариантов, каждый из которых имеет свою доказательную базу (табл. 2). Такое разнообразие механизмов объясняется широким спектром действия циркулирующих сывороточных иммуноглобулинов в поддержании иммунного гомеостаза в здоровом организме.

### Противовоспалительный эффект ВВИГ

Наиболее изучен противовоспалительный эффект ВВИГ. Ярким его примером является действие препарата при болезни Кавасаки — при этом заболевании применение ВВИГ в дозе 2 г/кг однократно в 70% случаев (в остальных требуется повторное введение препарата в той же дозе) сопровождается быстрым снижением температуры тела и уровня ряда маркеров воспаления: С-реактивного белка,  $\alpha$ -1-антитрипсина, фибриногена, растворимых рецепторов интерлейкина (ИЛ) 2. Показано, что ВВИГ содержит антитела ко многим цитокинам, рецепторам и молекулам, важным для иммунной регуляции: CD4, МНС I и II классов, Fas (CD95), ИЛ 1, интерферону (ИФН)  $\gamma$ , ИЛ 6, рецептору ИЛ 4 [2]. Введение ВВИГ способствует изменению цитокинового профиля — повышается концентрация растворимого рецептора фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ 6, ИЛ 10, антагониста рецептора ИЛ 1 и др. [3].

Изменение продукции цитокинов и их антагонистов — основной механизм действия ВВИГ при различных нервно-мышечных заболеваниях, таких как миопатия, демиелинизирующая нейропатия, рассеянный склероз, миастения гравис и др. [4].

Рис. Схема строения IgG



### Терапия аутоиммунных состояний

Первым аутоиммунным заболеванием, при котором установлен эффект ВВИГ, была, как уже отмечалось, иммунная тромбоцитопеническая пурпура. Основываясь на различных клинических исследованиях, ВВИГ при

Таблица 1. Заболевания, при которых применяется ВВИГ\*

<p><i>Заместительная терапия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Первичные иммунодефицитные состояния, гуморальные</b></li> <li>• Первичные иммунодефицитные состояния, комбинированные</li> <li>• Вторичные иммунодефицитные состояния</li> </ul> <p><i>Сопроводительная или пассивная иммунотерапия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический лимфобластный лейкоз</li> <li>• <b>СПИД у детей</b></li> <li>• Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток</li> <li>• Профилактика и терапия сепсиса у недоношенных новорожденных</li> </ul> <p><i>Противовоспалительная терапия</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндотоксический шок</li> <li>• <b>Болезнь Кавасаки</b></li> </ul> <p><i>Аутоиммунные заболевания</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунные цитопении (<b>тромбоцитопения</b>, нейтропения, гемолитическая анемия)</li> <li>• Иммунные коагулопатии</li> <li>• Неврологические и мышечные заболевания</li> <li>• Хроническая демиелинизирующая нейропатия</li> <li>• Синдром Гийон–Барре</li> <li>• ANCA-положительный васкулит</li> <li>• Воспалительные нейропатии</li> <li>• Дерматомиозит</li> <li>• Миастения гравис</li> <li>• Рассеянный склероз</li> </ul>
--

*Примечание.*

\* Жирным шрифтом выделены состояния, при которых эффективность ВВИГ была доказана в рандомизированных исследованиях.

**Таблица 2.** Механизмы действия внутривенного иммуноглобулина G

Эффекты	Механизмы действия
Иммунорегуляторные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Блокирование Fc-рецепторов</li> <li>• Нейтрализация аутоантител по принципу идиотип-антиидиотип</li> <li>• Снижение синтеза аутоантител по механизму обратной связи</li> <li>• Ингибирование дифференцировки дендритических клеток</li> <li>• Изменение соотношения субпопуляций Т лимфоцитов</li> <li>• Действие неиммуноглобулиновых растворимых веществ (CD4, CD8, HLA)</li> </ul>
Противовоспалительные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предотвращение формирования мембран-атакующего комплекса</li> <li>• Солюбилизация (растворение) иммунных комплексов</li> <li>• Модулирование продукции цитокинов</li> <li>• Регулирование апоптоза</li> </ul>
Противоинфекционные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтрализация суперантигенов и токсинов</li> <li>• Усиление опсонизации и фагоцитоза</li> <li>• Антителоопосредованная цитотоксичность</li> <li>• Предотвращение связывания вирусов и бактерий с рецепторами на поверхности клеток</li> <li>• Улучшение антиген-презентации</li> </ul>

иммунной тромбоцитопенической пурпуре рекомендуется в дозе 1–2 г/кг массы тела всем детям с выраженным геморрагическим синдромом независимо от концентрации тромбоцитов, а также детям с концентрацией тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  и взрослым с выраженным геморрагическим синдромом и концентрацией тромбоцитов также менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ .

Основное действие ВВИГ при иммунной тромбоцитопенической пурпуре и других иммунных цитопениях осуществляется путем блокады Fc-рецепторов [5]. Fc-фрагменты IgG связываются с соответствующими Fc-рецепторами на фагоцитирующих клетках (макрофагах, ретикуло-эндотелиальных клетках и др.), что предотвращает удаление сенситизированных клеток в селезенке и печени. С момента подтверждения положительного эффекта ВВИГ при иммунной тромбоцитопенической пурпуре препарат стал использоваться при ряде других аутоиммунных заболеваний (см. табл. 1).

Многие исследования показали терапевтическое преимущество ВВИГ перед плазмаферезом [6]. При ряде заболеваний ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела является альтернативой не только плазмаферезу, но и глюкокор-

тикостероидам и цитостатикам (синдром Гийома–Барре, полинейропатия, дерматомиозит и др.).

Очевидно, что эффект ВВИГ при различных заболеваниях обусловлен комплексом воздействий (см. табл. 2), каждое из которых в большей или меньшей степени значимо при той или иной патологии. Важно понимать, что препараты ВВИГ содержат не только IgG-антитела, но небольшое количество других компонентов плазмы. Вероятно, эти вещества играют важную иммуномодулирующую роль при аутоиммунных заболеваниях.

### Заместительная терапия ВВИГ

Первоначально ВВИГ использовался для заместительной терапии больных с первичными иммунодефицитными состояниями, обеспечивая им недостающие антитела с широким спектром специфичности. При первичных иммунодефицитных состояниях эффективность заместительной терапии в предотвращении тяжелых инфекций, улучшении качества и продолжительности жизни продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Ранняя постановка диагноза и начало заместительной терапии предотвращают развитие осложнений и необратимое повреждение органов. Заместительная терапия ВВИГ показана при всех первичных иммунодефицитных состояниях с нарушением антителопродукции (табл. 3). Рекомендуемая начальная доза у таких больных составляет 400–600 мг/кг массы тела ежемесячно, однако она может корректироваться в зависимости от скорости катаболизма вводимого IgG. Целью терапии является поддержание предтрансфузионного уровня IgG > 500 мг/дл или на 350 мг/дл выше, чем до начала терапии [7].

Однако при многих комбинированных иммунодефицитных состояниях отмечается не столько снижение уровня IgG, сколько нарушение синтеза специфических антител. Поэтому при проведении заместительной терапии при первичных иммунодефицитных состояниях в первую очередь необходимо ориентироваться на инфекционные проявления.

Идея заместительной терапии приобрела дальнейшее развитие при применении ВВИГ в качестве сопрово-

**Таблица 3.** Некоторые первичные иммунодефицитные состояния, при которых применяется заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином G

<p><b>Гуморальные дефекты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Агамма/гипогаммаглобулинемия</li> <li>• Общая переменная иммунная недостаточность</li> <li>• Гипер-IgM синдром</li> <li>• Дефицит специфического антителообразования</li> </ul> <p><b>Комбинированные дефекты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность</li> <li>• Синдром Вискотта–Олдрича</li> <li>• Атаксия-телеангиэктазия</li> <li>• Синдром Ди Джорджи</li> <li>• Синдром Ниймеген и др.</li> </ul>
--



длительного лечения при иммуносупрессивной терапии злокачественных новообразований, а также при ВИЧ-инфекции [8, 9].

При трансплантации стволовых клеток еженедельное введение ВВИГ в дозе 500 мг/кг массы тела в течение 3 мес после трансплантации, а затем ежемесячное введение в течение года обуславливает значительное снижение частоты инфекционных осложнений [10].

Спектр вторичных иммунодефицитных состояний, нуждающихся в заместительной терапии ВВИГ, все больше расширяется. Например, использование моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) в лечении опухолей и аутоиммунных заболеваний приводит к гибели В лимфоцитов и временной агаммаглобулинемии. Необходимо проведение терапии ВВИГ до полного восстановления собственной антителопродукции.

Применение ВВИГ для предотвращения инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных, а также в составе терапии тяжелых инфекций у доношенных новорожденных и детей младшего возраста по сути также можно отнести к заместительной терапии. Трансплацентарный перенос материнского IgG в основном осуществляется после 32 нед гестации. Синтез собственного IgG начинается только после 24 нед жизни. В связи с этим доношенные новорожденные и, особенно, недоношенные находятся в группе риска по развитию тяжелых инфекций при наличии контакта с патогеном [11].

Профилактическое применение ВВИГ для предотвращения инфекций изучено у 5 тыс. недоношенных новорожденных, участвовавших в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [12]. Результаты продемонстрировали значительное снижение частоты сепсиса, а также других тяжелых инфекций при применении ВВИГ.

Помимо пассивной иммуноглобулиновой защиты, положительное действие ВВИГ при иммунодефицитных состояниях и у новорожденных может быть обусловлено как иммунорегуляторными, так и противовоспалительными эффектами, описанными выше.

#### Дозы и способы введения ВВИГ

Как следует из названия, препараты иммуноглобулина вводят внутривенно капельно. Скорость инфузии в самом начале не должна превышать 100 мг/кг массы тела в час; при хорошей переносимости последующие введения того же препарата ВВИГ могут осуществляться с большей скоростью (до 3 мл/мин для некоторых препаратов, в соответствии с инструкцией).

В мировой практике все шире используются препараты иммуноглобулина для подкожного введения, что значительно упрощает лечение при затрудненном венозном доступе (например, у новорожденных), а также в некоторых случаях позволяет проводить заместительную терапию на дому. Однако в России в настоящее время подобные препараты не зарегистрированы.

Несмотря на то, что при разных формах патологии дозы и кратность введения ВВИГ несколько различаются, в целом применяют дозы для заместительной терапии, которые составляют 0,2–0,4 г/кг массы тела 1 раз в 1–4 нед, и так называемый высокодозовый режим (1–2 г/кг массы тела 1–2 раза), применяемый с противовоспалительной и иммуносупрессивной целью.

#### Выбор препарата

Учитывая большое разнообразие IgG-содержащих препаратов ВВИГ отечественного и импортного производства на российском рынке, важно знать, чем руководствоваться при выборе препарата. Несмотря на то, что ВВИГ в целом за время применения зарекомендовали себя как высокобезопасные препараты, нельзя забывать о потенциальном риске, поскольку ВВИГ представляет собой препарат человеческой плазмы и потенциально опасен в отношении передачи инфекций. В связи с этим необходимо выбирать препараты, технология производства которых включает как минимум 2 этапа инактивации вирусов, а доноров обследовать на как можно более широкий спектр инфекций.

Побочные эффекты на введение ВВИГ могут быть обусловлены несколькими компонентами препаратов. Гипертермия, озноб, сыпь, головная боль нередко связаны с активацией комплемента и кинин-калликреиновой системы агрегатами IgG. К редким побочным эффектам относятся гемолитическая анемия и энцефалопатии.

Концентрация хлорида натрия в препаратах варьирует от следовых количеств до 2%. Высокая концентрация хлорида натрия и, как следствие, высокая осмоляльность являются факторами риска развития тромбоземболии, что также должны учитываться при необходимости введения препарата пациентам с почечной недостаточностью. Почечные реакции (острая почечная недостаточность, тубулярный некроз, осмотический некроз и др.) возможны также при использовании растворов ВВИГ с низким pH. Помимо характеристик самого препарата, при выборе ВВИГ необходимо учитывать и состояние больного (табл. 4).

Таблица 4. Факторы риска при различных состояниях

Особенности пациента	Особенности препарата ВВИГ				
	объем	наличие сахаров	концентрация натрия	осмоляльность	pH
Сердечная недостаточность	+		+	+	
Нарушение функции почек	+	+	+	+	
Риск тромбоземболии	+		+	+	
Диабет		+			
Васкулит			+	+	+
Новорожденные	+		+	+	+

Кроме того, в некоторых случаях (при применении высокодозового ВВИГ или при большом объеме введения других препаратов, например, при сепсисе) предпочтение отдается препаратам ВВИГ с большей разрешенной скоростью инфузии. Например, в крупных многолетних, в том числе и многоцентровых, исследованиях было показано, что препарат Октагам безопасно вводить со скоростью 6 мл/кг массы тела в час [13, 14].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Imbach P, Barandun S., dApuzzo V. et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood // *Lancet*. — 1981; 1: 1228–31.
2. Bendtzen K., Hansen M.B., Ross C., Svenson M. High-avidity autoantibodies to cytokines // *Immunol Today*. — 1998; 19: 209–11.
3. Aukrust P., Froland S.S., Liabakk N.B. et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin 1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo // *Blood*. — 1994; 84: 2136–43.
4. Dalakas M.C. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases // *Ann. Intern. Med.* — 1997; 126: 721–30.
5. Clarkson S.B., Bussell J.B., Kimberly R.P. et al. Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fc gamma-receptor antibody // *N. Engl. J. Med.* — 1986; 314: 1236–9.
6. Hahn A.F. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin // *Neurology*. — 1998; 51: 16–21.
7. Eijkhout H.W., van der Meer J.W.M., Kallenberg C.G.M. et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia // *Ann. Intern. Med.* — 2001; 135: 165–74.
8. Olopoenia L., Young M., White D. et al. Intravenous immunoglobulin in symptomatic and asymptomatic children with perinatal HIV infection // *J. Natl. Med. Assoc.* — 1997; 89: 543–7.
9. Molica S., Musto P., Chiurazzi F. et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study // *Haematologica*. — 1996; 81: 121–6.
10. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation // *N. Engl. J. Med.* — 1990; 323: 705–12.
11. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // *J. Pediatr.* — 1996; 129: 72–80.
12. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2004; (1): CD001239.
13. Ochs H.D., Pinciario P.J. Octagam® 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases // *J. Clin. Immun.* — 2004; 24 (3): 309–14.
14. Debes A. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam: a 10-year prospective observational study // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* — 2007; 16 (9): 1038–47.

## Из истории медицины



Продолжение. Начало см. на стр. 109

Сопоставляя все сведения, тщательно обдумывая их, наблюдая за случаями заболеваний оспой людей и животных, Дженнер постепенно пришел к мысли, что можно искусственно заражать человека именно коровьей оспой и тем самым предохранять его от заболевания натуральной. Можно без преувеличения сказать, что для ученого поиск безопасного оспопрививания сделался делом всей его жизни. Двадцать шесть лет наблюдений и сопоставлений фактов позволили Дженнеру решиться на эксперимент. 14 мая 1796 года в присутствии нескольких врачей Эдвард Дженнер привил оспу

здоровому восьмилетнему мальчику. Первым из людей этот мальчик приобрел столь характерный затем для целых поколений круглый шрам на предплечье. Дженнер продолжал наблюдать за ним, желая выяснить, как долго будет продолжаться действие прививки. Спустя несколько месяцев мальчику сделали вторую прививку натуральной оспы, через пять лет — третью. Результат оставался тот же — абсолютная невосприимчивость к оспе.

Работа Дженнера «Исследование причин и действие коровьей оспы» вызвала неоднозначную реакцию — Лондонское королевское общество возразило ему написанный труд с пометкой «не компрометировать свою научную репутацию подобными статьями». Брошюру в 75 листов Дженнер напечатал за свой счет. Но неоспоримые успехи вакцинации вскоре убедили скептически настроенную общественность.

В рекордно короткие сроки Британская империя основала и оборудовала институт оспопрививания, который начал работать в 1803 году. Институт возглавил Эдвард Дженнер, руководивший им до самой смерти. В заслугу институту следует поставить оспопрививание британским чиновникам и почти всем путешественникам, отправлявшимся в колонии, а также введение обязательного оспопрививания подрастающего поколения (с 1885 г.)

В Россию оспопрививание пришло и в XVIII веке. Первыми привитыми от оспы в России были Екатерина II Великая, князь Павел Петрович, княгиня Мария Фёдоровна. Крестьянскому мальчику, от которого была привита оспа императрице, было присвоено дворянство и фамилия Оспенный. С этого времени в России стали учреждаться оспопрививательные пункты.

Благодаря изобретению вакцины, на долю Дженнера выпало редкое счастье — еще при жизни его заслуги получили всеобщее признание. Достижения Дженнера показали, что будущее медицины — в профилактике заболеваний. Оспопрививание распространилось по всему миру и принесло его изобретателю громкую славу. В последующем Луи Пастер словом вакцина (vaccinia — коровья оспа) стал называть все виды препаратов, предназначенных для создания иммунитета к инфекционным болезням.

Отдаленным итогом открытия Дженнера стала ликвидация натуральной оспы с лица земли. Официально об искоренении оспы было объявлено в 1980 г. на Ассамблее Всемирной организации здравоохранения, чему предшествовало соответствующее заключение комиссии специалистов, вынесенное в декабре 1979 г.

И.Я. Конь, А.И. Сафронова

НИИ питания РАМН, Москва

## Продукты прикорма промышленного выпуска в питании детей первого года жизни

### Контактная информация:

Сафронова Адиля Ильгизовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела детского питания НИИ РАМН

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

Статья поступила: 02.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье рассматриваются вопросы организации рационального вскармливания детей первого года жизни с использованием продуктов прикорма на фруктовой и овощной основе промышленного выпуска. Наряду с традиционными формами использования фруктов и овощей в питании детей первого года жизни в виде соков, нектаров, пюре в последние годы широко внедряются и другие, новые виды продуктов — комбинированные пюре, содержащие фрукты, зерновые и молочные продукты. В статье анализируются состав, свойства указанных продуктов и особенности их использования в питании детей. Приводятся рекомендации по срокам введения этих продуктов прикорма в рацион детей первого года жизни.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, питание, продукты прикорма, пюре.

В последнее время значительно расширился ассортимент продуктов прикорма промышленного выпуска, который может быть с успехом использован в питании детей раннего возраста. Основными преимуществами продуктов и блюд прикорма промышленного выпуска в сравнении с прикормом домашнего приготовления являются:

- гарантированная химическая и микробиологическая безопасность;
- постоянный химический состав, соответствующий возрастным особенностям метаболизма и пищеварения;
- оптимальная и гарантированная степень измельчения, соответствующая возрастным особенностям

жевательного аппарата и пищеварительной системы детей;

- высокое качество и безопасность сырья, используемого для производства продуктов и блюд прикорма;
- широкий спектр сырьевых компонентов, используемых при производстве прикорма промышленного выпуска, в том числе малодоступных в домашних условиях (например, экзотические тропические плоды, спаржа, капуста брокколи, трудноразваривающиеся крупы — кукурузная, ржаная, просо, ячмень, смеси из нескольких круп и др.) [1].

Таким образом, в питании детей целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного, а не домашнего приготовления.

I.Ya. Kon', A.I. Safronova

Scientific Center of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Commercially produced stuff for additional feeding in infants' nutrition

The article describes a problem of rational nutrition of infants with commercially produced additional feeding stuff containing fruits and vegetables. Equally with traditional form of fruits and vegetables in infants' nutrition (juices, nectars, mashed products), there are new types of food — combined mush products containing fruits, cereals and milk. The article analyzes compound, properties of these products and peculiarities of their use in infants' nutrition. Authors give recommendations on terms of inclusion these products in diet of infants.

**Key words:** infants, nutrition, additional feeding, mashed products.

Продукты промышленного производства для детского питания готовятся с применением особых технологий, по специально разработанным рецептурам, с учетом особенностей обмена веществ и пищеварения детей раннего возраста. В связи с этим необходимо строгое соблюдение возрастных рекомендаций к их применению и правил приготовления, указанных на этикетках [2].

Многие виды продуктов и блюд прикорма дополнительно обогащают биологически активными веществами (витаминами, микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами и др.), что важно в профилактике дефицита этих эссенциальных факторов в питании малышей, в том числе таких распространенных форм дефицита, как недостаток железа, кальция, витамина С, йода и др. Продукты герметично упаковывают в мелкочастичную тару, удобную для употребления, что обеспечивает возможность длительного хранения даже при комнатной температуре.

Важное место среди продуктов прикорма занимают фруктовые соки, фруктовые и фруктово-овощные пюре, которые служат источником многих необходимых ребенку пищевых веществ в легкоусвояемой форме, а также ряда минеральных солей (калия, железа), сахаров, пищевых волокон, органических кислот, улучшающих процесс пищеварения, некоторых витаминов. В частности, они являются практически единственным источником витамина С и β-каротина, а также флавоноидов, к которым относится витамин Р (рутин), и одним из источников фолиевой кислоты [1].

Весьма существенным достоинством этой группы продуктов является высокое содержание в них пищевых волокон: целлюлозы (клетчатки), гемицеллюлозы и пектина. Хотя эти пищевые вещества не перевариваются в желудке и кишечнике и не усваиваются организмом, их значение в питании весьма велико. Именно эти вещества в существенной мере регулируют двигательную активность кишечника. Кроме того, они способны связывать (сорбировать) на своей поверхности экзо- и эндогенные токсины и выводить их вместе с калом из кишечника. Много пищевых волокон содержится в свекле, моркови, абрикосах, сливах, яблоках.

Соки принадлежат к числу продуктов, широко используемых в питании детей первого года жизни. Они представляют собой продукты, полученные из свежих фруктов, ягод или овощей путем их протирания или прессования, либо из концентратов соков или пюре. При этом соки делятся на свежевыжатые (как правило, в домашних условиях) и консервированные промышленного производства.

Соки промышленного производства могут быть изготовлены из одного вида плодов или овощей (моносоки), а также двух или нескольких видов (купажированные соки). Примером могут служить соки отечественного производителя, выпускаемые под торговой маркой «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия): «Яблоко», «Груша», «Яблоко-виноград».

Соки промышленного производства могут быть натуральными (без каких-либо добавок), с добавлением лимонной кислоты, витамина С, железа и некоторых других натуральных добавок, например натуральных фруктовых

ароматизаторов, полученных по специальной технологии при приготовлении концентрированных соков.

Соки могут быть осветленные и с мякотью, содержащей значительные количества пищевых волокон, в том числе клетчатки, пектиновых веществ и др. например, детские соки «ФрутоНяня» «Яблоко-абрикос с мякотью, с 5 месяцев», «Яблоко-слива с мякотью, с 5 месяцев», «Яблоко-груша с мякотью, с 5 месяцев».

Пищевая ценность соков определяется прежде всего наличием в них природных сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы), которые легко всасываются и окисляются в организме, являясь легкоусвояемыми источниками энергии. Содержание сахаров в натуральных соках составляет 10–14 г/100 мл. Другим важным компонентом соков служат органические кислоты (яблочная, лимонная и др.), способствующие процессу пищеварения, что имеет особое значение для детей первого года жизни, для которых характерна низкая кислотность желудочного сока, обусловленная незрелостью механизмов секреции соляной кислоты в желудке. Именно сахара и органические кислоты (а также их соотношение) определяют кисло-сладкий вкус соков. Примечательно, что для каждого из плодов и овощей характерен свой спектр органических кислот и соотношение основных сахаров. Поэтому аналитическое определение содержания и соотношения органических кислот, содержания и соотношения глюкозы, фруктозы и сахарозы в соках служит основным критерием оценки их подлинности и натуральности. Вместе с тем высокое содержание органических кислот в соках предопределяет их высокую кислотность, что может вызвать раздражение незрелой слизистой оболочки кишечника и желудка и привести к развитию явлений пищевой непереносимости (диареи, срыгиваний и др.). В связи с этим титруемая кислотность соков для детского питания не должна превышать 0,8% (в пересчете на яблочную кислоту) [3].

Соки содержат также значительные количества калия (до 150 мг/100 мл) и железа (до 2 мг/100 мл). В часть соков железо в виде сульфата добавляют дополнительно, что способствует профилактике железодефицитной анемии у детей. Содержание других минеральных солей и микроэлементов в соках относительно невелико. Что касается содержания витаминов, то их уровень в обогащенных консервированных соках крайне невелик, и они, как правило, не могут служить важным источником витаминов, поскольку обеспечивают не более 2–5% от суточной потребности детей в этих нутриентах. Исключением являются морковный и (в меньшей степени) абрикосовый, персиковый и сливовый соки, служащие важным дополнительным источником β-каротина (провитамина А), превращающегося в организме в витамин А. Кроме того, практически все соки зарубежного производства, а также многие виды отечественных обогащают витамином С в количестве от 15 до 50 мг/100 мл, обеспечивающем от 10 до 30% суточной потребности в этом витамине грудных детей [1].

Следует отметить, что смешанные соки и нектары из нескольких фруктов или овощей и фруктов обладают более высокой пищевой ценностью, чем моносоки,





поскольку они обогащены пищевыми веществами из разных видов фруктов и овощей (например, сок мультифруктовый «ФрутоНяня»). В последнее время появляются новые виды фруктовых напитков для детей, в частности фруктовые десерты «ФрутоНяня», которые представляют собой смесь сока, мякоти фруктов и ягод. Они представлены следующими видами: «Десерт из яблок, бананов и клубники», «Десерт из яблок, бананов, апельсинов и манго», «Десерт из тыквы, яблок и манго», «Десерт из яблок, вишни, рябины черной и черной смородины». Спорным остается вопрос об оптимальных сроках введения соков в рацион детей. В течение многих лет в нашей стране фруктовые соки рекомендовали вводить в рацион с 3–4-недельного возраста [1]. Однако ряд клинических наблюдений выявил неудовлетворительную переносимость соков детьми в этом возрасте. Раннее введение соков способствовало развитию аллергических реакций, усилению явлений дисбиоза [4]. В связи с этим в 1999 г. МЗ РФ утвердил «Методические рекомендации по вскармливанию детей первого года жизни», в соответствии с которыми введение соков рекомендуется детям с 3 мес жизни [5]. Дальнейшие клинические наблюдения за детьми, проведенные в РФ, и данные зарубежных исследователей позволили заключить, что введение в рацион младенцев соков, как и других видов прикорма, целесообразно не ранее 4 мес жизни [6]. Это положение закреплено в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [7].

Фруктовые пюре сходны по составу и пищевой ценности с фруктовыми соками, особенно с мякотью, однако представляют собой не жидкость, а более густую пищу, не требующую жевания. Как и в случае фруктовых соков, в питании детей первого года жизни наиболее целесообразно использовать консервированные фруктовые пюре промышленного выпуска. Фруктовые пюре обогащают рацион детей в основном теми же пищевыми веществами, что и соки (т.е. сахарами, калием, железом, органическими кислотами и пищевыми волокнами), однако присутствующими в них в больших количествах. Фруктовые пюре изготавливают из высококачественных фруктов и ягод. При этом они могут включать 1, 2 или несколько видов фруктов, например, «Яблоко», «Груша», «Слива», «Пюре из яблок и абрикосов», «Пюре Яблоко-слива», «Пюре из груш и яблок», «Пюре из яблок, черной и красной смородины» (детское питание «ФрутоНяня», ОАО «ПРОГРЕСС», Россия). Фруктовые пюре вводятся в рацион детей, как и любой другой вид прикорма, постепенно: через 2 нед после привыкания ребенка к сокам, в качестве следующего этапа приучения к «взрослой» пище. Этот вид прикорма вводится, как и сок, дополнительно к основному питанию (с молочной смесью или кашей) и в небольших количествах (от 30–60 г в 5–6-месячном возрасте до 100 г к концу первого года). При назначении детям пюре следует учитывать степень измельчения и состав входящих в них фруктов и других добавок. По степени измельчения различают гомогенизированные пюре (частицы мякоти размером более 150 мкм не должны превышать 30 %, из них частиц размером свыше 300 мкм должно быть не более 7 % от общего количества) и протертые (размер частиц не должен

превышать 400–800 мкм); их дают детям в возрасте 3,5–6 и 6–9 мес, соответственно. Это деление в определенной мере соответствует этапам или стадиям — I, II, III, принятым зарубежными производителями пюре.

В зависимости от компонентов, входящих в состав фруктовых, фруктово-ягодных и фруктово-овощных пюре, их можно вводить детям, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, следующим образом:

- после 4 мес жизни — монокомпонентные пюре из яблок, груш, слив, персиков, абрикосов;
- после 5 мес жизни — моно- и поликомпонентные пюре из плодов, ягод и овощей, включая пюре из черной и красной смородины, малины, черешни, айвы, вишни и др.;
- после 5–6 мес жизни — пюре фруктово-зерновые, фруктово-молочные, в том числе фруктово-йогуртные (с содержанием йогурта не более 20 %) и другие комбинированные пюре;
- после 6 мес — моно- и поликомпонентные пюре с включением цитрусовых, экзотических и других плодов и ягод, обладающих высокой потенциальной аллергенностью [8].

Вместе с тем введение пюре из сладких фруктов, содержащих значительное количество сахаров, может вызвать или усилить у детей кишечную дискинезию, проявлением которой могут быть как диарея, так и усиление запора (вместо ожидаемого облегчения стула), беспокойство ребенка, связанное с кишечными коликами. Следует принимать во внимание и возможность пищевой непереносимости (в том числе аллергических реакций) ряда соков и фруктовых пюре.

В состав фруктово-овощных пюре включают небольшие количества овощей. Это в основном морковь, тыква, кабачки (например, «Пюре из яблок и тыквы», «Пюре из яблок и моркови», «Пюре из яблок и кабачков» линейки продуктов «ФрутоНяня»).

Наряду с чисто фруктовыми и фруктово-овощными пюре в последние годы появилась целая гамма комбинированных пюре: фруктово-зерновых, фруктово-молочных и др. Фруктово-зерновые пюре, помимо плодов (обычно яблок, а также бананов, персиков, абрикосов, тропических фруктов и др.), включают овсяную, рисовую, гречневую муку или хлопья. Комбинированные фруктово-зерновые пюре обладают более высокой пищевой и энергетической ценностью, чем чисто фруктовые пюре [1]. Добавление к фруктам зерновых продуктов обогащает пюре крахмалом, растительным белком и небольшим количеством некоторых витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР). Во же время усвоение фруктово-зерновых пюре требует напряжения пищеварительных процессов и большей зрелости ферментных систем, чем чисто фруктовых пюре [9]. Фруктово-молочные пюре производят из яблок и ряда других фруктов (персиков, слив, тропических фруктов и др.) с добавлением различных количеств йогурта, творога, сливок. Пищевая ценность фруктово-молочных пюре также выше, чем чисто фруктовых, за счет веществ, входящих в состав творога, йогурта и сливок, — дополнительных источников высококачественных белков и жиров, кальция, витамина В<sub>2</sub>. К таким продуктам относятся фруктовые пюре «ФрутоНяня» с творогом («Пюре из

яблока и абрикосов с творогом»), со сливками («Пюре из яблок и персиков со сливками», «Пюре из яблока и абрикосов со сливками», «Пюре из яблока и груш со сливками», «Пюре из яблока со сливками»). Эти продукты можно назначать детям с 6-месячного возраста.

Вслед за фруктовыми пюре в питание детей в возрасте 4,5–5 мес рекомендуется вводить следующий вид прикорма — овощное пюре. Оно характеризуется более густой консистенцией и большей энергетической ценностью, чем фруктовые пюре. Постепенно это вид прикорма заменяет одно кормление. Вместе с тем в последние годы в НИИ питания РАМН изучается вопрос о возможности включения в рацион до введения соков и фруктового пюре овощного прикорма, сразу вслед за безмолочной кашей без сахара.

Овощные консервы для детей производят из натуральных зрелых высококачественных овощей (моркови, картофеля, свеклы, томатов, кабачков, цветной капусты, капусты брокколи, зеленого горошка и др.), к которым добавляют зелень (укроп, петрушку, пастернак), лук, сладкий перец, растительное масло (подсолнечное, кукурузное, рапсовое и др.), а также бобовые (фасоль, горох). Как и фруктовые, овощные пюре служат источником железа, калия, органических кислот, пищевых волокон, включая пектины, в связи с чем они особенно показаны детям со склонностью к запорам.

При введении в рацион ребенка овощных пюре следует придерживаться описанных для фруктовых пюре и соков правил — начинать введение пюре с одним видом овощей, постепенно переходя к 2 видам, а затем — к их смеси. В качестве 1-го овощного прикорма (с 4,5 мес) можно рекомендовать монопюре из моркови, картофеля, сладкого картофеля (батата), кабачков, цветной капусты, капусты брокколи (например, монокомпонентные пюре из линейки «ФрутоНяня» «Пюре из цветной капусты», «Пюре из брокколи», «Пюре из моркови»). С 5 мес ассорти

тмент овощей может быть расширен за счет тыквы, капусты белокочанной, свеклы и др., причем пюре может быть уже не только моно-, но и поликомпонентным. С 6-месячного возраста в состав поликомпонентных пюре могут быть включены томаты, которые нужно рекомендовать с учетом их переносимости, поскольку томаты принадлежат к числу овощей, особенно часто вызывающих аллергию у детей.

Овощные консервы с включением зеленого горошка и других бобовых растений в соответствии с отечественными традициями следует назначать не ранее 7-месячного возраста. Это связано с тем, что в составе бобовых культур высок уровень пищевых волокон и особых видов сахаров — трисахаридов раффинозы и стахиозы, способных вызвать раздражение слизистой и усиление газообразования в кишечнике.

По степени измельчения овощные пюре (как и фруктовые) делятся на гомогенизированные, которые дают детям с 4 мес жизни, и протертые — детям старше 6 мес. Вводить новый вид овощных консервов в рацион ребенка следует постепенно, начиная с 3–5 г (1/2 чайной ложки) и увеличивая за 5–7 дней до объема, необходимого по возрасту (120–180 г на кормление). Перед тем, как дать ребенку овощные консервы, их нужно разогреть на водяной бане. Как правило, овощные консервы содержат все необходимые компоненты, включая пищевые жиры. Однако в некоторых случаях (при необходимости компенсировать недостаток жира в рационе ребенка или повысить его энергетическую ценность — например, для крупных детей) в пюре можно добавить 3–4 г растительного или сливочного масла [7].

Таким образом, в настоящее время ассортимент продуктов и блюд прикорма промышленного выпуска весьма широк и позволяет полностью строить рацион младенцев на основе этих продуктов с учетом индивидуальных особенностей ребенка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание. Руководство для врачей. — М.: МИА, 2009: 420–436.
2. Конь И.Я. Современные представления об оптимальных сроках введения прикорма в питание детей первого года жизни // Вопросы детской диетологии. — 2006; 4 (3): 78–80.
3. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Куркова В.И. и др. Фруктовые соки в питании детей первого года жизни как источник микронутриентов: новые возможности // Педиатрия. — 2007; 1: 101–105.
4. Сорвачева Т.Н. Научное обоснование оптимальных сроков введения прикорма // Вопросы питания. — 1996; 5: 54–57.

5. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания № 225. — М., 1999. — 50 с.
6. ESPGHAN Committee on Nutrition. Complimentary feeding: A commentary by the ESPGHAN // JPGN. — 2008; 46: 99–110.
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2008. — 63 с.
8. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.1940-05: «Организация детского питания». — М., 2005.
9. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Куркова В.И. и др. Фрукты в питании детей раннего возраста // Лечащий врач. — 2008; 2: 64–71.

**О.А. Маталыгина**

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# Диетология на ранних этапах развития ребенка и возможности ее практической реализации

### Контактная информация:

Маталыгина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

**Адрес:** 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, **тел.:** (812) 710-32-23

**Статья поступила:** 24.06.2010 г., **принята к печати:** 16.08.2010 г.

*В статье анализируется современное состояние вопроса о влиянии питания на формирование здоровья ребенка в ранние периоды его развития. Сравниваются различные возможности оптимизации питания плода и ребенка, вскармливаемого грудным молоком.*

**Ключевые слова:** беременные, кормящие матери, дети грудного возраста, питание.

124

Конец XIX — начало XX века — период, который стал важным этапом развития науки о питании. Он ознаменовался открытием сложной организации пищи и формированием представлений об основном назначении питания, как способе сохранения молекулярного состава организма. Не удивительно, что одним из самых смелых устремлений этого времени явилась идея создания искусственных продуктов («идеальной пищи»), обладающих всеми необходимыми для жизни свойствами. Эталоном «правильной» пищи представлялась смесь веществ, подобранных таким образом, чтобы они наилучшим образом обеспечивали химическое равновесие в организме.

Однако изучение механизмов усвоения пищи со всей очевидностью убеждало, что человек приспособлен не к пищевым веществам, а к пище как таковой. Становилось все более ясно, что питание оказывает на организм несравненно более широкое влияние и поэтому должно находиться в форме, соответствующей эволюционным особенностям этого организма [1]. Взгляд на питание стал быстро расширяться и выходить за рамки представлений о нем как о простом снабжении организма

строительным материалом и энергией. Стало формироваться новое осознание причинно-следственных взаимоотношений в системе «питание — здоровье».

Особый интерес возник к присутствующим в пище биологически активным веществам, которые не вмешиваются в обмен энергии, процессы роста и развития, но при регулярном использовании сдерживают старение, дегенеративные и опухолевые процессы. Выявилась роль многих фитосоединений в снижении риска хронических заболеваний (в частности сердечно-сосудистых, онкологических и сахарного диабета), в связи с чем они стали обозначаться как хемопротекторы и хемопревенторы. Неожиданные и поразительные результаты дало встречное изучение причин возникновения болезней с наследственной природой, предпринятое молекулярными генетиками и нутрициологами. Оказалось, что пищевые вещества могут взаимодействовать с генами через специфические ядерные или цитоплазматические рецепторы и влиять на реализацию информации ДНК. При определенных условиях они способны вызывать расстройство генетической программы раз-

**O.A. Matalygina**

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

## Diet at early stages of child's development and opportunities of its practical realization

*The article analyzes modern state of a problem of nutrition influence on formation of child's health in early periods of its development. Author compares different opportunities of optimization of fetus and breast-fed child.*

**Key words:** pregnant women, nursing mother, infants, nutrition.



вития. Со временем накопилось огромное количество убедительных доказательств связи врожденной патологии с недостаточным или избыточным потреблением беременной женщиной отдельных пищевых веществ. В настоящее время под пристальным вниманием исследователей находятся минорные, непищевые компоненты пищи: биофлавоноиды, изофлавоны, индолы, полифенольные соединения, также способные регулировать активность генов. В списки пищевых веществ, влияющих на экспрессию генов и способных таким образом исказить ход развития плода, включены почти все витамины и витаминоподобные вещества, растительные гормоны, минералы и микроэлементы (хром, селен, никель и др.). Параллельное изучение питания и физиологии развития ребенка привело к однозначному выводу: каждый этап развития требует особенного подбора питания. Развитие ребенка — это цепь последовательных физиологических событий, совершающихся непрерывно и в строго установленном порядке. Набор пищевых веществ, их количественные взаимоотношения, форма подачи пищи — все должно соответствовать текущим особенностям обмена веществ, степени зрелости ферментов, иммунитета и других физиологических показателей организма. Ни одно из возникших несоответствий не будет проигнорировано организмом. Так, если в организм своевременно не поступит достаточное количество необходимого материала, то клетки начнут использовать неподходящие, но похожие по химическим свойствам вещества. Итогом такой подмены станет формирование клеток и тканей с «ухудшенными» свойствами. Если это будет продолжаться достаточно долго, то неизменно приведет к долговременному, а чаще пожизненному ухудшению здоровья.

Доказана особая важность соответствия характера питания морфофункциональным особенностям развития в те периоды детства, когда ребенок активно растет. Любая степень пищевой недостаточности в эти моменты жизни отнимает возможность полного раскрытия физиологического потенциала. Наверстать упущенное позже уже не удастся. К периоду наиболее высокой чувствительности к качеству питания относится внутриутробный этап развития, в пределах которого существуют еще и так называемые окна сензитивности. Именно в них в результате неоптимального обеспечения микронутриентами формируется основная масса врожденных пороков развития — до 60–70%. Неадекватность питания на ранних этапах развития, даже если она не вызывает анатомических изменений, способна приводить к нарушению дифференцировки и клеточных делений. Возникающие при этом минимальные диспластические или функциональные изменения могут выявляться в самые разные сроки жизни. В эти периоды особенно чувствительна к дефициту пищевых веществ (полиненасыщенных жирных кислот, таурина, холина и др.) центральная нервная система (ЦНС).

Эти и подобные фундаментальные научные открытия привели к коренному переосмыслению значения питания для ребенка. Около 13 лет назад проф. И. М. Воронцовым было положено начало новому, относительно автономному направлению педиатрии — диетологии развития [2]. Сутью этого особенного раздела нутрициологии является представление о том, что питание ребенка влияет на успешность (или неуспешность) функционирования организма в течение всей последующей жизни. Заложенные в человеке возможности здоровья могут раскрыться только при оптимальном питании. Неадекватное питание в самые интенсивные периоды роста (внутриутробный и первый год жизни) обязательно имеет длительные последствия. Даже относительно умеренные его дефекты приводят к ухудшению качества иммунитета,

зрения, памяти, устойчивости к стрессам, показателей физического развития, репродуктивных способностей и многим другим нарушениям здоровья. С каждым годом все убедительнее звучат доказательства связи хронических заболеваний взрослых с особенностями их питания в раннем детстве.

Из сказанного следует, что самая эффективная профилактика многих предстоящих болезней связана с оптимизацией питания матерей в период становления взаимоотношений между матерью и ребенком, названным «диадным». Это взаимодействие начинается с того, что перед беременностью женский организм формирует депо пищевых веществ и энергии. С началом беременности устанавливается диффузионное питание эмбриона, затем — гемотрофное питание плода через пуповину и сочетание гемотрофного и амниотрофного питания. После рождения пищевая связь осуществляется посредством грудного вскармливания с последующим уменьшением объема материнского молока и постепенной адаптацией к возрастающим количествам немолочных продуктов. Таким образом, главной особенностью питания ребенка на самых ранних этапах его развития становится неразрывная связь с матерью, сначала в диаде «мать–плод», затем — в диаде «мать–ребенок» [3]. Важнейшей задачей этих этапов является ликвидация пищевых дефицитов у женщины, планирующей беременность, создание в ее организме депо нутриентов, формирование установок на грудное вскармливание и поддержание собственного полноценного питания в период беременности и лактации.

Одновременно с изучением связей между питанием и здоровьем и их детализацией росла озабоченность проблемой претворения в жизнь всех концепций нутрициологии. Как обеспечить множественную сбалансированность и адекватность питания ребенка на всех этапах его развития? Как соответствовать информации генома человека, адаптированного к сотням компонентов богатейшей природной пищи? Прогрессирующее увеличение разрыва между стабильными запросами генома на оптимальную для него среду развития и реальной экологией, воздействующей на плод и маленького ребенка, прежде всего посредством питания, признается сегодня главной причиной ухудшения здоровья.

Эти вопросы, требующие неотложного решения, выдвинули на 1-й план проблему качества питания. Углубленное изучение состава пищевого сырья и пищи, готовой к употреблению, продемонстрировало неутешительные тенденции. Год за годом пищевые ресурсы беднеют не только по количеству, но и по качественному составу. Усугубляет положение промышленная переработка сырья, выходящая его пищевую ценность. Например, переработка зерна на муку сопровождается значительными потерями витаминов и минералов. Поскольку большая часть микронутриентов сосредоточена во внешних оболочках зерна и в зародыше, основные потери происходят в процессе ее помола. Чем меньше выход муки (выше ее сортность), тем больше потери витаминов и минеральных веществ. Данные ВОЗ демонстрируют уровень потерь витаминов в результате помола и увеличения сортности, достигающий до 8% для витамина В<sub>2</sub> и 11% для магния (DSM Nutritional Products, Швейцария) (рис. 1, 2).

В 1991 г. после запроса Всемирной ассамблеи здравоохранения была создана глобальная база данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. Она включает 3 раздела, ориентированных на дефицит веществ, которые отнесены к основным проблемам общественного здравоохранения, — йода, витамина А и железа [4].

Рис. 1. Потеря витаминов в процессе помола муки

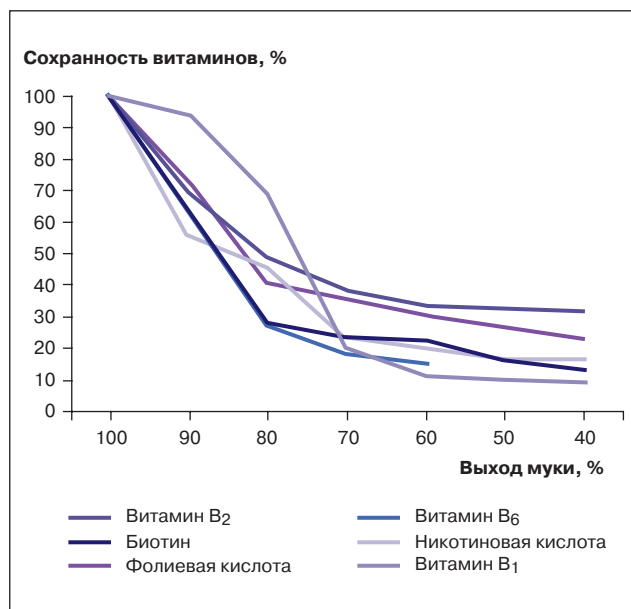
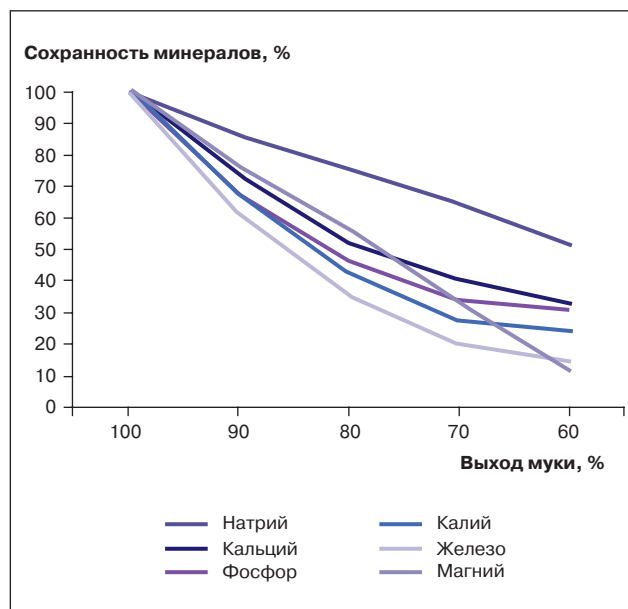


Рис. 2. Потеря минеральных веществ в процессе помола муки



В последние 20 лет недостаточность основных витаминов и минералов, имеющих важное значение для укрепления иммунитета и здорового развития (так называемый скрытый голод), находится под пристальным вниманием общественного здравоохранения. В связи с этим активизируются научные исследования физиологической роли микроэлементов и последствий для здоровья, вызванных их недостатком в продуктах питания, обсуждаются стратегии профилактики и лечения этих состояний, рассматриваются критерии для определения степени недостаточности микроэлементов в продуктах питания.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проводимые в нашей стране, постоянно подтверждают, что содержание компонентов современной пищи, участвующих в обеспечении организма пластическими и регуляторными соединениями, и их соотношение резко и негативно изменились. Дефицит витаминов (С, тиамин, рибофлавин, фолиевой кислоты и т. д.), минеральных веществ (кальция и др.), микроэлементов (железа, йода, селена, фтора) в Российской Федерации распространен повсеместно, во все сезоны года и во всех возрастных группах населения, включая детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин. Значительно уменьшилось потребление молочнокислых бактерий [5].

Серьезность и глобальность этого явления заставляет государство повысить внимание к вопросам питания. На федеральном уровне разрабатываются концепции и реализуются государственные научно-технические программы здорового питания населения. В проекте Основ политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период 2006–2020 гг. подчеркнута важность междисциплинарных исследований в области науки о питании с включением таких современных направлений, как геномика, протеомика, метаболомика, с привлечением в пищевую промышленность наноматериалов и нанотехнологий. В ближайшие годы основное внимание предполагается уделить научно обоснованному развитию производства продовольственного сырья и пищевых продуктов, а также обогащающих и биологически активных добавок (БАД) к пище. Предусматриваются дальнейшая разработка и организация промышленного производства специальных продуктов, обогащенных

витаминами и минеральными веществами, для детей и осуществление мониторинга состояния питания, прежде всего детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин [6].

Активное участие в решении проблем детского питания принимают научные учреждения Россельхозакадемии [7]. Проводится обследование сырьевых зон по получению экологически безопасного сырья для детского питания, создаются карты-схемы содержания макро- и микроэлементов в почвах, подземных и поверхностных водах, внедряются системы экологического мониторинга производства детских продуктов. Селекционерами за последние годы создано более 200 новых сортов и гибридов, значительно превосходящих ранее существовавшие сорта по качеству продукции (высокое содержание белка и каротиноидов в твердых сортах пшеницы, повышенное содержание биологически активных веществ в овощных культурах). Для ликвидации существующего дефицита микроэлементов и витаминов в продуктах питания животного происхождения разрабатываются способы обогащения животных кормов. Повышается уровень разработок рецептур и промышленного выпуска специализированных витаминно-минеральных добавок для обогащения продуктов детского ординарного, лечебного и профилактического питания, а также продуктов для беременных женщин. Созданы методология и алгоритмы моделирования многокомпонентных смесей, входящих в состав этих продуктов, на основе математического программирования.

Комплексный подход к проблеме повышения качества питания предусматривает следующие направления:

- увеличение производства натуральных высококачественных продуктов питания;
- обогащение пищевого сырья и пищевых продуктов дефицитными для населения различными регионами макро- и микронутриентами;
- внедрение в питание БАД — носителей микронутриентов, про- и пребиотиков и других биологически активных веществ природного происхождения.

Потребление натуральных продуктов питания обеспечивает сбережение основных связей организма человека с природой, выработавшихся в процессе его био-

логической эволюции. Обогащение продуктов питания массового потребления витаминами и микронутриентами является важным направлением профилактики заболеваний, связанных с дефицитом макро- и микронутриентов. Комиссия Кодекс Алиментариус ФАО/ВОЗ обобщила принципы обогащения пищевых продуктов микронутриентами. К числу основных из них отнесены следующие [8]:

- для обогащения продуктов используются микронутриенты, дефицит которых доказан и опасен для здоровья; в условиях России это, прежде всего, витамины С, Е, группы В, фолиевая кислота, каротин, а из минеральных веществ — йод, железо и кальций;
- обогащению подлежат в основном продукты ежедневного и повсеместного применения (мука и хлебобулочные изделия, молочные продукты, соль, сахар, напитки, продукты детского питания), а также любые продукты, подвергающиеся рафинированию и другим технологическим воздействиям, приводящим к существенной потере ценных пищевых веществ;
- уровень обогащения пищевого продукта микронутриентом следует доводить до обеспечения покрытия 30–50% суточной потребности в этом микронутриенте при обычном уровне потребления;
- обогащенные продукты должны обладать хорошей усвояемостью и полной безопасностью;
- эффективность обогащения должна быть подтверждена в клинических условиях.

В последние 2 десятилетия выдвинулось самостоятельное направление — производство функциональных пищевых продуктов. Это направление было задано в середине 80-х годов японскими специалистами по питанию, а затем быстро подхвачено в других странах. В 2001 г. во Франции по инициативе Международного института наук о жизни был проведен I Международный симпозиум, посвященный исключительно проблеме функциональной пищи (International Symposium on Functional foods/Scientific and Global Perspectives). В нем приняли участие сотни исследователей и практически все ведущие мировые производители пищевых продуктов. В рамках «науки о функциональной пище» для разработки и утверждения научно обоснованного подхода к развитию производства пищевых продуктов, способных оказывать профилактическое или лечебное действие, при Европейском Союзе была образована специальная комиссия (FUF0SE) [9]. По определению, записанному в ГОСТР, «функциональные пищевые продукты — это продукты, производимые по специальным технологиям, предназначенные для повседневного потребления, безопасные для человека, адекватно обеспечивающие потребности пластического и энергетического обмена, повышающие устойчивость организма к действию патогенных факторов различной природы и/или способствующие восстановлению организма после экстремальных нагрузок и выздоровлению» [10]. Они занимают промежуточное положение между обычным рационом и диетическим питанием.

В создании пищевых продуктов функционального назначения объединяются усилия медиков и технологов пищевых производств. Наиболее общие технологические способы обозначаются:

- как «сохранение» — создание продуктов, содержащих в натуральном виде значительное количество физиологически функциональных соединений;
- «исключение» — понижение содержания вредных для здоровья компонентов, а также компонентов, присутствие которых препятствует проявлению биологической активности или биосухоуемости входящих в состав продукта функциональных ингредиентов;

- «дополнение» — обогащение функциональными ингредиентами с помощью различных технологических приемов.

Если сюда добавить такие аспекты, как «замена», «комбинация» и «модификация» сырья, получится исчерпывающий перечень методических возможностей и технологий получения функциональных продуктов [11].

Выраженный физиологический эффект функционального питания достигается за счет обогащения продуктов пищевыми волокнами (растворимыми и нерастворимыми), микроорганизмами (бифидо- и лактобактериями и др.), антиоксидантами (β-каротином, ликопином, α-токоферолом, аскорбиновой кислотой), витаминами (А, В, D и др.), полиненасыщенными жирами (жирными кислотами семейства ω-3, рыбим жиром, растительным маслом), минеральными веществами (кальцием, железом), микроэлементами (цинком, фтором, селеном и др.), флавоноидами (фитоэстрогены, кверцетины и др.) [12]. Изучаются индексы соотношений этих веществ (например, прооксидантов и антиоксидантов) в поисках наиболее выгодных для здоровья. Список ингредиентов для производства продуктов функционального питания быстро расширяется. Выделены уже 54 позиции, а собственно категорий функционального питания на сегодня — 20 [13]. Эксперты в области пищевой технологии полагают, что в ближайшие годы наиболее перспективной станет разработка продуктов функционального питания на основе живых микроорганизмов человеческого происхождения, пищевых биологически активных белков, минералов, углеводов, сывороточных белков и антиоксидантов растительного происхождения.

Анализ усилий, разворачивающихся вокруг проблемы питания, внушает определенный оптимизм. Может даже сложиться впечатление, что тревога по поводу пищевой необеспеченности беременных и кормящих женщин несколько гиперболизирована. В самом деле, внимание к организации их рационального питания не ослабевает: уточняются нормативы потребления пищевых веществ, предлагаются способы оптимизации питания. В НИИ питания РАМН разработаны оптимальные среднесуточные наборы продуктов питания для беременных и кормящих женщин, созданы специализированные продукты для женщин с различной алиментарнозависимой патологией. В Информационном письме Минздравсоцразвития РФ предлагается в питании беременных и кормящих женщин сочетать традиционные пищевые продукты с продуктами, обогащенными витаминами и минеральными веществами, пищевыми волокнами, про- и пребиотиками; использовать специализированные продукты питания, а для приготовления готовых блюд — дополнительные пищевые компоненты (например, белковые композитные сухие смеси). На протяжении беременности и кормления грудью, а также в прекоцептуальном периоде рекомендуется применение витаминно-минеральных комплексов [14]. Теоретически на основе этих рекомендаций можно создать оптимальный рацион женщины, но на практике бывает трудно понять, что с чем и в каких количествах сочетать. Попробуем разобраться в возможностях отдельных способов оптимизации питания беременных и кормящих женщин на примере обеспечения такими наиболее важными для ранних этапов развития ребенка нутриентами, как йод, железо и фолиевая кислота.

**Йод.** Значение йода для функционирования фетоплацентарной системы и внутриутробного развития ребенка определяется тем, что он является структурным компонентом тиреоидных гормонов щитовидной железы. Примерно с 10–12-й нед беременности щитовидная железа приобретает способность захватывать йод, а спустя короткое

время уже способна синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны. При йодном дефиците, сложившемся еще до беременности, щитовидная железа женщины функционирует, используя резервные возможности. Дальнейшее повышение потребности в йоде во время беременности, может приводить к относительной (по отношению к ожидаемому повышению уровня тироксина на ранних сроках беременности при адекватном поступлении в организм йода) функциональной гестационной гипотироксинемии [15]. Йодный дефицит у беременной женщины вызывает снижение гормональной активности щитовидной железы и приводит к широкому спектру патологических состояний — нарушению имплантации плодного яйца, формированию фетоплацентарной недостаточности, появлению зоба как у матери, так и плода. При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдаются уменьшение массы головного мозга и содержания в нем ДНК, а также ряд гистологических изменений. Изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению и реабилитации.

Для увеличения продукции тиреотропных гормонов даже здоровая женщина должна получать повышенные количества йода на всем протяжении беременности, при этом йодная профилактика должна начинаться как минимум за 1–4 года до зачатия [16]. Согласно рекомендациям ВОЗ, беременные и кормящие женщины отнесены к группе риска, требующей не только групповой, но и индивидуальной профилактики дефицита йода. Гестационная профилактика, даже при нормально протекающей беременности, требует ежедневной дотации йода в дозе не менее 200–250 мкг.

Йоддефицитные состояния широко распространены в нашей стране. Причина их возникновения лежит в неустраиваемой экологической недостаточности йода в почве и воде, ведущей к дефициту этого микронутриента в продуктах питания. По географическому положению и биогеохимическим особенностям окружающей среды более 80% населенной территории России является йоддефицитной [17, 18].

Содержание йода в растениях, выросших на обедненных йодом почвах, обычно не превышает 10 мкг/кг сухого веса по сравнению с 1000 мкг/кг в растениях, культивируемых на почвах без дефицита йода. Это обуславливает тяжелую йодную недостаточность у значительной части населения, живущего за счет натурального или полунатурального хозяйства.

Как беременная женщина может обеспечить свою потребность в йоде — за счет натуральных продуктов питания, массовой йодной профилактики или приема БАД? Лучшим естественным источником йода являются морепродукты как растительного, так и животного происхождения: морские водоросли, морская рыба, печень трески, гребешки, крабы, креветки, кальмары, мидии, устрицы. Много ли беременных женщин в нашей стране систематически употребляют такие продукты? Ответ очевиден. Что же касается массовых способов профилактики, то действующая нормативная база устанавливает добровольную модель профилактики дефицита йода путем использования йодированной соли и других обогащенных йодом продуктов — хлеба, воды, безалкогольных напитков, молочных продуктов, кондитерских, мясных изделий. Эта профилактика является «немым» методом (потребитель может и не знать, что потребляет продукт питания, обогащенный йодом), а для групп населения с наибольшим риском развития йоддефицитных заболеваний, в частности беременных и кормящих женщин, она, безусловно, количественно недостаточна.

Существуют также БАД, которые рекламируются в качестве надежного источника йода. Юридический статус БАД и пищевых добавок определен федеральным законом. Согласно закону, они относятся к пищевым продуктам, предназначенным для восполнения дефицита поступления белка и отдельных незаменимых аминокислот, липидов и отдельных жирных кислот, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон (ст. 1 Федерального закона от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов»). Закон не регламентирует БАД и пищевые добавки как средство профилактики и лечения заболеваний. БАД, содержащие нестандартизованную дозу йода (например, в соединении с белками и углеводами), не могут быть рекомендованы в качестве йодной профилактики у беременных и кормящих женщин, имеющих повышенный риск развития йоддефицитной патологии. В этой ситуации вопрос о дозировке йода является принципиальным [19].

Ни в одной стране мира профилактика болезней, связанных с дефицитом йода, не осуществляется при помощи БАД вследствие отсутствия гарантий безопасности и невозможности контроля эффективности. Врач не несет ответственности за их употребление пациентом [20].

**Железо.** Повышенные потребности в железе у беременной женщины, недостаточность его в тканях и нарушения всасывания приводят к тому, что по распространенности и значимости этот пищевой дефицит стоит рядом с дефицитом йода. В конце беременности почти у всех женщин имеется скрытый или явный дефицит железа [21], а после окончания вскармливания грудным молоком восстановить потери железа женщина может только через 4–5 лет [22]. При морфологическом исследовании плаценты беременных женщин, страдающих железодефицитной анемией, выявляются различные дегенеративные и дистрофические изменения плаценты, приводящие к нарушению кровообращения; происходит снижение уровня прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена. В ранние сроки гестации железодефицитные состояния создают высокий риск невынашивания (до 42%), возможны преждевременная отслойка плаценты, кровотечение, у 50% беременных с анемией развивается гестоз, около 40% оказываются неспособными к успешной лактации. Дети от таких женщин часто рождаются маловесными (масса тела менее 2500 г) и незрелыми, со значительно сниженными запасами железа, что в дальнейшем приводит к анемии, задержке роста, психомоторного развития, повышенной инфекционной заболеваемости [23–25]. Последствия дефицита железа даже после эффективного лечения препаратами железа могут сохраняться длительное время, а нередко — пожизненно [26]. ВОЗ ставит железодефицитную анемию на 1-е место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека и требует к этой проблеме всеобщего внимания. Полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета — один из реальных путей профилактики сидеропенических состояний. В то же время в профилактике железодефицитной анемии беременных и кормящих женщин и тем более лечении диетотерапия не имеет самостоятельного значения и должна рассматриваться как один из вспомогательных методов. По рекомендации ВОЗ все женщины во II–III триместре беременности и в первые 6 мес лактации должны дополнительно получать дотации железа к обычному пищевому рациону.

**Фолиевая кислота.** Профилактика фолатзависимых пороков развития у плода путем массового назначения женщинам репродуктивного возраста фолиевой кислоты — одно из наиболее значимых достижений мировой генетики. Результатами клинических исследований, проведенных во многих странах, подтверждено, что еже-





*Время думать*



*За двоих...*

РЕКЛАМА

*Для чего нужна* **MD мил Мама**



- **Оптимальное обеспечение организма матери и ребенка важнейшими питательными веществами. В состав MD мил МАМА включен белок (пластический материал), широкий комплекс жирных кислот, витаминов, минералов, микроэлементов, а также докозогексаеновая кислота и пребиотики.**
- **Профилактика развития токсикозов.**
- **Предупреждение возникновения остеопороза и анемии у матери.**
- **Снижение риска задержки внутриутробного развития и предупреждение врожденных аномалий плода и новорожденного.**
- **Продление сроков лактации и увеличение объема грудного молока.**
- **Обогащение грудного молока компонентами, необходимыми для гармоничного развития иммунной защиты, памяти и интеллекта малыша.**
- **Снижение риска заболеваний новорожденного.**

Телефон горячей линии

**8 800 100 53 24**

(звонки по России бесплатные)

Тел.: (495) 755 53 24, факс: (495) 755 53 25

ООО «Энфагрупп Нитришинал»

101000 г. Москва, Уланский пер., д. 22, стр. 2

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

товар сертифицирован

дневное употребление в пищу 0,8 мг фолиевой кислоты женщинами в период, предшествующий зачатию, и в первые месяцы беременности эффективно предотвращает дефекты нервной трубки и некоторые другие врожденные дефекты (сердечно-сосудистой системы, мочевых путей, конечностей).

Одно из возможных объяснений рождения детей с неврогенными дефектами — неэффективный эмбриональный транспорт фолатов в плодовую клетку. Нормальный уровень фолатов в сыворотке крови матери сочетается с внутриклеточным их дефицитом у плода (ребенка). При недостатке фолиевой кислоты и других витаминов способность клетки к усиленному синтезу нуклеиновых кислот снижается, что приводит к нарушению функции и митоза клеток, а также развитию врожденных пороков у плода. Обогащение фолатами крови матери способствует тому, что на фоне высокого уровня фолиевой кислоты большее число фолатов проникнет через мембрану клетки посредством участия определенных рецепторов, предназначенных для поддержания оптимальной концентрации фолатов внутри клетки [27].

Фолиевую кислоту можно получить с растительной (в основном с листовыми овощами) и некоторыми видами животной пищи. Но это — неэффективный путь компенсации повышенной потребности в данном витамине (его оптимальная суточная потребность в период зачатия составляет 0,7 мг, в то время как реальное потребление обычно равняется 0,2 мг). Эффективно обогащение фолиевой кислотой продуктов массового спроса, поскольку такой подход не требует каких-либо изменений в обычном поведении женщин, которые потенциально могут забеременеть. Правительствами ряда стран приняты решения о витаминизации таких пищевых продуктов ежедневного употребления, как хлебные изделия и каши для завтрака. Однако в России этот вопрос еще не отрегулирован, поэтому проблема чаще всего решается путем назначения поливитаминных препаратов (содержание фолиевой кислоты — 0,8 мг) или чистой фолиевой кислоты.

Приведенные примеры подтверждают, что универсальных продуктов питания, надежно обеспечивающих оптимальный пищевой статус, не существует. Для беременной как минимум 40 нутриентов являются незаменимыми. Существуют также достаточно специфические проблемы питания, связанные с кормлением грудью. Пережив беременность, роды и вступив в период лактации, мать должна получить очень мощную нутриционную поддержку, чтобы восстановились истощенные депо организма и появилась возможность продуцировать молоко высокой биологической ценности. Далеко не каждая женщина получает оптимальное (с учетом ее состояния) питание, поэтому обязательным мероприятием должна стать сапплементация (обогащение) рационов.

Функциональные продукты питания могли бы стать базовыми в организации рационов беременных и кормящих женщин. Однако несмотря на то, что в соответствии с Доктриной продовольственной безопасности Российской Федерации, утвержденной Указом Президента РФ от 30.01.2010 № 120, производство такой продукции следует наращивать, ее объем еще очень невелик. В целом по России только 14% предприятий выпускает обогащенные пищевые продукты, а по объему производства это составляет только 5% (Протокол Всероссийского совещания по гигиене питания от 28.04.2010).

В значительной мере это объясняется организационными и технологическими трудностями. Не сформирована окончательно законодательная база для производства функциональных пищевых продуктов, существуют лишь несколько инициативных программ по разработке и реа-

лизации пищевых продуктов оздоровительного характера. Возникают технологические трудности при сочетании в одном продукте нескольких обогащающих добавок вследствие их нестабильности, несовместимости или нежелательного взаимодействия. Так, в продукты, обогащенные солями железа или другими микроэлементами, не вводят пищевые волокна, поскольку они способны прочно связывать эти микроэлементы, нарушая их всасывание в желудочно-кишечном тракте. Муку и хлеб можно обогащать кальцием, железом и витаминами группы В, сравнительно хорошо переносящими воздействие высокой температуры, но не термолабильным витамином С. Сложную в технологическом отношении проблему представляет сочетание в одном продукте аскорбиновой кислоты с солями железа или других металлов переменной валентности (цинка, меди и др.), катализирующих быстрое ее окисление с утратой витаминной активности. Особенно это относится к продуктам, имеющим жидкую консистенцию: сокам, напиткам, молоку. В последние годы для преодоления этих трудностей разработаны специальные, более стабильные и защищенные от взаимодействия друг с другом формы витаминов и минеральных веществ, что несколько расширяет возможности обогащения пищевых продуктов. С использованием подобных форм разработаны и производятся готовые витаминные и витаминно-минеральные смеси, так называемые премиксы (для непосредственного обогащения конкретных продуктов питания).

Оптимальным выходом из создавшегося положения стало использование промышленных продуктов, специально сконструированных для пищевого обеспечения беременных и кормящих женщин. Общими свойствами этих продуктов являются наличие в них широкого спектра микронутриентов с высокой плотностью на 1000 калорий, возможность введения необходимых количеств фолиевой кислоты, железа, йода, кальция в сбалансированной форме по отношению к другим эссенциальным элементам. Наибольшее внимания заслуживают специализированные молочные смеси, такие как «МД мил Мама», «Думил Мама Плюс», «Энфа-Мама», «Лактомил», «Фемилак», «Галактон». Рассматривая в качестве примера «МД мил Мама», можно сказать, что это — многокомпонентная эталонная питательная смесь, соответствующая медико-биологическим требованиям к специализированным продуктам для питания беременных и кормящих женщин. Она разработана с учетом потребности российских женщин, а производится на современном заводе Hochdorf Nutritec AG в Швейцарии. В ходе ее конструирования была решена задача формирования свойств, определяющих выраженное полезное действие на здоровье матери и ребенка. Материальными носителями этих свойств являются введенные в состав продукта физиологически важные пищевые ингредиенты в количествах, достоверно обеспечивающих позитивный эффект. В состав смеси входят: обезжиренное молоко, лактоза, растительные масла (пальмовое, рапсовое, кокосовое, подсолнечное), фруктоза, фруктоолигосахариды, минералы (натрий, калий, кальций, магний, фосфор, хлориды, железо, цинк, медь, марганец, селен), витамины (А, β-каротин, D, E, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, ниацин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, витамины С, К, биотин, таурин, холин, инозитол), рафинированный рыбий жир, соевый лецитин, ванилин. Продукт низкожировой, не содержит сахарозу и глютен и в этой связи может расцениваться как продукт диетический. Рецепт смеси позволяет реализовать все имеющиеся в настоящее время направления концепции диетологии ранних этапов развития и практически исчерпывает все возможности комплексной сапплементации рациона бере-



менной и кормящей женщины. С позиции педиатра, эту смесь можно встроить в линейку обогащающих продуктов питания матери и ребенка «от зачатия до окончания периода раннего детства»: «МД мил Мама» (поддержка внутриутробного питания и грудного вскармливания) — «МД мил ПЛЮС 1» (для детей в возрасте до 5 мес) — «МД ПЛЮС 2» (до 12 мес) — «МД мил Юниор» (для детей от 1 года до 3 лет). Такая система привлекает своей физиологической целесообразностью.

На протяжении всего внутриутробного периода организм ребенка не только получает все эссенциальные пищевые вещества, но и приспосабливается к химическим и антигенным компонентам смеси «МД мил Мама», знакомит с ними свой желудочно-кишечный тракт в процессе амниотического питания. Затем это знакомство продолжается через грудное молоко и в дальнейшем облегчает адаптацию к искусственному вскармливанию.

Важной особенностью этого специализированного продукта является соответствие повышенным требованиям к безопасности, что (учитывая тесную взаимосвязь материнского и детского организма) позволяет избежать возможного неблагоприятного воздействия контаминантов рациона матери на развивающийся плод и грудного ребенка.

Немаловажно также, что органолептические свойства продукта соответствуют пищевым предпочтениям бере-

менных и кормящих женщин и не требуют длительного привыкания.

Еще один важный аспект заключается в том, что продукты, подобные «МД мил Мама», являются своеобразным тренингом, направленным на изменение стереотипа питания, берущего за эталон блюда домашней кухни. В эпоху новых пищевых технологий сапплементация питания с помощью продуктов промышленного изготовления (уровня «МД мил Мама») не только целесообразна, но и безальтернативна. Возможно, мы являемся свидетелями претворения в жизнь идеи «идеальной пищи», выдвинутой более 100 лет назад и нашедшей правильный вариант воплощения?!

Подводя итог сказанному, можно заключить, что беременные и кормящие женщины уже имеют достаточно мощную поддержку своего питания. Эти возможности должны быть донесены до населения с помощью образовательных, информационных программ и разъяснительной работы врачей, особенно акушерско-гинекологического и педиатрического звена. Если мы хотим, чтобы дети рождались и росли здоровыми, необходимо формировать убежденность в важности сапплементации рационов беременных и кормящих матерей. «Профилактика начинается и кончается санитарным просвещением» (Н. А. Семашко), а также оптимальным питанием матерей и детей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология. — Л.: Наука, 1991. — 272 с.
2. Воронцов И. М. Диетология развития — важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства // Педиатрия. — 1997; 3: 57–61.
3. Воронцов И. М., Мазурин А. В. Препедевтика детских болезней. — СПб: Фолиант, 2009. — 1008 с.
4. Микроэлементы в продуктах питания и их влияние на здоровье // Информационный бюллетень Документационного центра ВОЗ, сентябрь 2009 г. URL: <http://whodc.mednet.ru>
5. Шендеров Б. А. Пробиотики и функциональное питание. — М: Грант, 2001. — 286 с.
6. Онищенко Г. Г., Тутельян В. А. Актуальные задачи и приоритеты направления государственной политики в области здорового питания населения России / Аналитический вестник «Законодательное обеспечение государственной политики в области здорового питания граждан Российской Федерации на период до 2020 г.». — М., 2008; 10: 89–99.
7. Полноценное детское питание — фактор будущего страны. Федеральный образовательный портал. Экономика. URL: <http://www.institutions.com>
8. Кухаренко А. А., Богатырев А. Н., Короткий В. М. и соавт. Научные принципы обогащения пищевых продуктов микронутриентами // Пищевая промышленность. — 2008; 5: 62–66.
9. Амброзевич Е. Г. Особенности европейского и восточного подходов к ингредиентам для продуктов здорового питания // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. — 2005; 1: 30–31.
10. ГОСТ Р 52349–2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения. Введен 01.07.2006 г.
11. Белкин В. Г., Каленик Т. А., Корщенко Л. О. и др. Современные тенденции в области разработки функциональных продуктов питания // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009; 1: 26–29.
12. Гаппаров М. Г., Войткевич Н. Д. Функциональные пищевые продукты: теория и практика / Материалы Межрегионального семинара «Методология разработки и реализации региональных программ «Здоровое питание». — Тверь: РСТ-Импульс, 2002: 46–50.
13. Рожина Н. В. Развитие производства функциональных пищевых продуктов. — 2010; 5. URL: <http://www.milkbranch.ru>
14. Рациональное питание беременных и кормящих женщин. Информационное письмо Минздравсоцразвития РФ. Профильные комиссии по диетологии, акушерству и гинекологии экспертного совета. Подписано в печать 27.10.2009.
15. Фадеев В. В. Препараты йода в клинической медицине. URL: [http://www.rmj.ru/articles\\_493.htm](http://www.rmj.ru/articles_493.htm)
16. Salarkia N., Mirmiran P., Azizi F. Timing of the effect of iodine supplementation intelligence quotients of schoolchildren // Int. Endocrinol. Metab. — 2004; 2: 95–102.
17. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и др. Результаты мониторинга йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005). — М., 2005. — 124 с.
18. Герасимов Г. А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1995–2002). — М., 2003. — 50 с.
19. Свириденко Н. Ю. Правовые аспекты использования пищевых и биологически активных добавок к пище для профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2004; 20. URL: <http://www.medic-21 vek.ru>
20. Краснов В. М. Современное состояние проблемы йоддефицитных заболеваний // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (1): 108–112.
21. Шехтман М. М., Тимофеева О. А. Структура экстрагенитальной заболеваемости беременных, находящихся под диспансерным наблюдением врача-терапевта женской консультации. Научные основы диспансеризации женщины / Сборник научных трудов. — М., 1987: 42–44.
22. Идельсон Л. И. Гипохромная анемия. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.
23. Блошанский Ю. М., Geisser P., Хасибов Н. Н. Анемия беременных // Consilium medicum (Гинекология). — 2006; 8 (2). URL: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/06-02/47.shtml>
24. Тихомиров А. А., Сарсания С. И., Кочерян А. А. Железодифицитная анемия, актуальные проблемы, адекватное лечение // Consilium medicum (Гинекология). — 2006; 8 (5). URL: <http://www.consilium-medium.com/media/gynecology/06-05/44.shtml>
25. Rasmussen K. Is the causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? // J. Nutr. — 2001; 131: 590–603.
26. Воронцов И. М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии / Дефицит железа и железодифицитная анемия у детей. — М.: Славянский диалог. — 2001: 36–58.
27. Жученко Л. А. Профилактика врожденных пороков развития / Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты: сб. лекций и докладов. — Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2004; 2: 36–38.

И.М. Косенко

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Витаминно-минеральная коррекция у детей: доводы «за» и «против»?

### Контактная информация:

Косенко Ирина Максимовна, доцент курса клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, кандидат медицинских наук

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-70-56

Статья поступила: 31.06.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

*Рассматривается роль микронутриентов для развития и состояния здоровья детей. Представлены основные причины дефицита витаминов и минералов. Показана необходимость проведения профилактики недостаточности микронутриентов с использованием витаминно-минеральных комплексов. Подчеркнуты основные критерии выбора таких препаратов.*

**Ключевые слова:** дети, витамины, минералы, гиповитаминоз, витаминно-минеральные комплексы.

132

Как известно, ведущим фактором, определяющим состояние здоровья человека, обеспечивающим его нормальный рост и развитие, способствующим профилактике заболеваний, является рациональное питание. При этом очевидно, что полноценность питания определяется не только энергетической ценностью пищи, сбалансированностью рациона по белку, жирам и углеводам, но и обеспеченностью витаминами и минералами (микронутриентами). Это особенно актуально в детском и подростковом возрасте, когда наиболее высока скорость протекания пластических процессов в организме и, соответственно, во много раз выше потребность не только в пластических веществах, но и в микронутриентах. Кроме того, этот возраст характеризуется процессами дифференцировки на уровне тканевых, клеточных и субклеточных структур.

Риск для здоровья, связанный с недостаточным потреблением микронутриентов, вполне реален и серьезно угрожает здоровью детей и будущему человечества. Один из ведущих отечественных педиатров профессор

И.М. Воронцов отмечал, что «упущенный срок необходимого пищевого обеспечения или стимуляции, то есть пройденные критические сроки дифференцировки уже не могут восстановить оптимальных характеристик развития в последующем, даже при самом адекватном питании» [1].

Витамины — эссенциальные (незаменимые) компоненты клеточного метаболизма, которые характеризуются следующими, только им присущими качествами [2]:

- имеют выраженную биологическую активность при малых дозах вещества;
- не являются источником энергии или пластического материала;
- необходимы для обеспечения жизненно важных функций организма;
- их биосинтез осуществляется исключительно растительными клетками и тканями, в ряде случаев — микрофлорой кишечника.

Таким образом, витамины не синтезируются в организме или синтезируются в недостаточном количе-

I.M. Kosenko

St.-Petersburg State Pediatrician Medical Academy

## Correction with vitamins and minerals in children: pro and contra?

*Author examines a role of micronutrients in development and health state of children. Main causes of vitamins and mineral deficiency are presented. It was shown that prophylaxis of micronutrients insufficiency with complexes of vitamins and minerals must be obligatory. The article presents main criteria of choice of such drugs.*

**Key words:** children, vitamins, minerals, hypovitaminosis, complexes of vitamins and minerals.



стве и поступают в него, главным образом, с пищей. И при этом витамины играют фундаментальную роль в физиологии человека, обеспечивая большинство биохимических процессов, протекающих в клетках, тканях и органах, воздействуя на физические и формообразовательные функции организма [2]. В частности, витамины необходимы для роста, поддержания нормального кровотока и половой функции, остроты зрения и различных свойств кожи, деятельности нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, желез внутренней секреции. Им принадлежит исключительно важная роль в обеспечении адекватного иммунного ответа, функционировании систем метаболизма ксенобиотиков, формировании антиоксидантного потенциала организма и, тем самым, в поддержании резистентности человека к различным инфекциям, действию ядов, радиоактивного излучения и других неблагоприятных внешних факторов. В частности, показано, что витамин С усиливает хемотаксис фагоцитов, повышает цитолитическую активность сыворотки крови, имеет интерферогенное действие. Витамин РР стимулирует фагоцитоз,  $\beta$ -каротин повышает цитотоксическую активность макрофагов, спонтанную индуцированную активность фагоцитов, регулирует синтез антител. Витамин А нормализует дифференциацию клеток, тормозит пролиферацию клеток и повышенный синтез ДНК [2–4].

Организм человека не осуществляет синтез витаминов (за исключением небольшого количества никотиновой кислоты), а получает их непосредственно из растительной пищи или с продуктами животного происхождения, куда они попадают из растений. В ряде случаев витамины в организме образуются из так называемых провитаминов, например каротиноидов. Витамины не служат материалом для биосинтеза, однако участвуют во всех биохимических процессах в качестве универсальных компонентов клеточного метаболизма [2]. Метаболизм клетки — это в основном обмен протеинов, а обеспечивается он почти полностью ферментами. В основе высокой биологической активности витаминов лежит их участие в биосинтезе ферментных систем в качестве так называемых коферментов [3, 5–7]; они действуют по принципу потенцирования ферментов. Другой ключевой функцией витаминов является их участие в формировании и функционировании мембран клеток и их органелл.

Детям витамины нужны не только для поддержания гомеостаза, но и для инициации всей программы развития ребенка. Например, дефицит витамина А задерживает развитие тканей, что может проявляться недостаточным ростом ребенка [5].

Водорастворимые витамины участвуют в энергетическом обмене (тиамин, рибофлавин); биосинтезе и превращении аминокислот (пиридоксин, цианокобаламин), жирных кислот (пантотеновая кислота); в образовании стероидов; в окислительно-восстановительных процессах. Жирорастворимые витамины обеспечивают процессы фоторецепции и образования эпителиальных тканей (ретинол), свертывания крови (филлохиноны), нормальное развитие эмбриона (токоферол) [2].

Для метаболических процессов в организме человека не менее, чем витамины, важны минеральные вещества. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека. Часть из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, селен, марганец) признаны жизненно необходимыми или эссенциальными минеральными веществами. Они могут быть биологически активными как в виде ионов, так и при соединении с белками, ферментами, дыхательными

ми пигментами, некоторыми гормонами и витаминами. Многие ферменты не активны в отсутствие металлов. Минеральное вещество может непосредственно входить в молекулу фермента или быть его коферментом; помимо этого, оно может просто активировать биологическую реакцию, осуществляемую данным ферментом, а также образовывать слабые и сверхслабые биокоординационные связи с молекулой фермента или создавать ионное микроокружение [2]. Не вызывает сомнения грандиозная роль минеральных веществ в многообразных функциях организма и каждой клетки в отдельности. Коррекция дисбаланса макроэлементов и микроэлементов у больного, по мнению И.М. Воронцова, может быть сопоставима с ролью генетических факторов в формировании здоровья [1].

Витамины и минеральные вещества нельзя рассматривать в отрыве друг от друга — в организме они взаимодействуют теснейшим образом. При этом необходимы одновременно все эссенциальные микронутриенты — каждый выполняет присущую только ему специфическую функцию и не может быть заменен другим. Полноценное содержание витаминов и эссенциальных минеральных веществ составляет один из важнейших компонентов нормального функционирования организма. Если в организме не хватает какого-либо микронутриента, возникают сбои или более серьезные нарушения в обмене веществ, приводящие к заболеваниям.

Значительная часть населения России находится в состоянии постоянной поливитаминовой и минеральной недостаточности, что является важнейшей национальной проблемой в области питания. Дефицит микронутриентов («скрытый голод») отмечается не только весной, но и в течение всего года. Так, по данным института питания РАМН, дефицит витаминов наблюдается у 60–80% россиян во всех группах населения независимо от района проживания, уровня доходов и времени года [8]. Эпидемиологические исследования в России показывают значительную распространенность гиповитаминозов у детей [5]. Так, по данным НИИ питания РАМН, концентрация аскорбиновой кислоты в крови ниже нормы у 40% школьников Москвы, витамина Е — у 33%, витамина А — у 28%. В Оренбурге у 95% детей обеспеченность витамином С существенно ниже нормы, в том числе у 10% выявлен глубокий дефицит. Аналогичны показатели и в других регионах России. В ряде регионов страны 40–90% беременных женщин испытывают разную степень дефицита того или иного микронутриента.

Выявляемый дефицит носит характер сочетанной витаминной недостаточности. Особенно актуальна эта проблема весной и в осенне-зимний период. Но в последние годы дефицит витаминов обнаруживается и в летне-осенний период, то есть у большинства населения формируется неблагоприятный круглогодичный тип полигиповитаминоза, который к тому же часто сочетается с дефицитом микроэлементов [9, 10]. Таким образом, недостаточное потребление микронутриентов является массовым и постоянно действующим фактором, отрицательно влияющим на здоровье, рост, развитие и жизнеспособность нации [11, 12].

Причины дефицита микронутриентов многочисленны и в основном обусловлены недостаточным их поступлением в связи с невысоким содержанием в продуктах питания, нарушенным усвоением из-за патологии пищеварительного тракта, увеличением потребности в микронутриентах. В питании людей в последнее время произошли значительные изменения — резко сократилось употребление молока и молочных продуктов, мяса,

фруктов и овощей (за исключением картофеля); население стало меньше употреблять хлеб основных сортов; предпочтение отдается кондитерским мучным изделиям, содержащим сахар, что препятствует усвоению ряда микронутриентов.

В наибольшей степени подвержены риску развития микронутриентной недостаточности беременные, кормящие женщины и дети, особенно в критические периоды роста (в первые 3 года жизни, 5–7 лет, пубертатный период — 11–15 лет), во время социально-биологической адаптации (первоклассники, школьники при переходе к предметному обучению и в период экзаменов). Особую группу риска составляют длительно и часто болеющие дети [2]. Высокая частота витаминodefицитных состояний у детей объясняется тем, что дефицит тех или иных витаминов характерен для растущего организма даже здорового ребенка.

Классические авитаминозы в настоящее время встречаются чрезвычайно редко. Более распространены гиповитаминозы, которые могут возникать у больных с патологией желудочно-кишечного тракта, при глубоких и длительных нарушениях принципов рационального питания, длительных инфекционных болезнях, у недоношенных детей [12].

Широко распространенной формой недостаточности является субнормальная обеспеченность микронутриентами, которая встречается среди практически здоровых детей разного возраста. Ее основные причины — нарушения в питании беременных и кормящих матерей; нерациональное вскармливание детей первого года жизни; широкое использование в питании детей рафинированных продуктов; потери микронутриентов (преимущественно витаминов) при длительном и нерациональном хранении и кулинарной обработке продуктов; гиподинамия. Часто у детей сочетается недостаточность нескольких микронутриентов [13].

Субнормальная обеспеченность микронутриентами длительно протекает латентно и не сопровождается выраженными симптомами, но значительно снижает устойчивость детей к действию различных инфекций, физическую и умственную работоспособность, замедляет сроки выздоровления больных.

В особом положении оказываются школьники, так как именно они испытывают дополнительное эмоциональное и умственное напряжение, особенно учащиеся начальных и выпускных классов. В период обучения в школе детям и подросткам необходимо дополнительное поступление таких жизненно важных (эссенциальных) веществ, как селен, цинк, марганец, железо, медь, литий, а также витаминов с нейропротективными свойствами — В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, Е, А, фолиевой кислоты, которые осуществляют регуляцию антиоксидантного баланса в ЦНС [3, 14]. Кроме того, витамин В<sub>1</sub> активно участвует в проведении нервного импульса, а витамин В<sub>6</sub> непосредственно участвует в биосинтезе нейромедиаторов (допамин, норадреналин, адреналин, гистамин и ГАМК) [15]. Позитивные неспецифические неврологические эффекты (снижение утомляемости, беспокойства, депрессии) выявлены при приеме всех витаминов.

Основная роль в развитии и поддержании на должном уровне когнитивных способностей учащихся отводится витаминам группы В и микроэлементу йоду. При дефиците витаминов группы В снижается функциональное благополучие нервной системы, угнетается деятельность головного мозга, формируются неврозы, снижаются работоспособность и умственная активность [16]. При недостатке йода в организме ухудшается функция

щитовидной железы, регулирующей обменные процессы в организме. В наибольшей степени страдает нервная система. Ребенок, испытывающий недостаток йода, становится рассеянным, забывчивым, не может сосредоточиться, снижается его интеллект и, как следствие, начинаются проблемы с успеваемостью.

Одной из групп риска по развитию гиповитаминозов являются дети с аллергическими заболеваниями, которые, как правило, испытывают значительный дефицит витаминов. Факторами, повышающими риск развития гиповитаминоза при манифестации аллергических заболеваний у детей, являются интенсивный рост организма и возникающий при этом дефицит витаминов; недостаток витаминов в продуктах питания или их потеря при неправильной кулинарной обработке; гипоаллергенные диеты, которые назначают пациентам с аллергическими заболеваниями и которые в свою очередь усугубляют дефицит витаминов. Известно, что дети с данной патологией наиболее подвержены частым респираторным инфекциям, что влечет за собой повышение потребности в медикаментозной терапии, также влияющей на витаминный дисбаланс.

Таким образом, профилактика недостаточности микронутриентов актуальна и должна быть ориентирована на обеспечение полного соответствия между потребностями детей в этих важнейших веществах и их поступлением в организм с пищей [16]. Но можно ли получить все необходимые микронутриенты из пищи? Весь необходимый ребенку набор витаминов может поступать в организм только при питании всеми группами продуктов. При этом расчеты показывают, что даже самый сбалансированный и разнообразный рацион будет дефицитен по большинству микронутриентов, особенно витаминов, на 20–40%. Полный набор жизненно важных веществ можно получить с суточным меню, энергетическая ценность которого равна 5000–6000 ккал. Этому есть объективные причины:

- исчезновение многих минералов из почвы и, как следствие, из растений;
- использование искусственных удобрений, которые приводят к избыточному содержанию в почве и растениях ряда минералов (фосфора, калия);
- овощи, фрукты, зелень собирают до того, как они созреют (они дозревают уже по дороге к месту продажи или хранения);
- животные откармливаются в условиях, резко отличающихся от естественных, их рост стимулируется искусственно (введение гормонов и антибиотиков);
- длительная транспортировка и хранение продуктов питания уменьшают содержание в них биологически активных веществ;
- технологии переработки, консервирования, рафинирования, кулинарная обработка (сбор семян и зерен, их высушивание, очистка, нагревание и т.д.) также уменьшают содержание биологически активных веществ.

Организм ребенка должен получать витамины и минералы регулярно, в полном наборе и в количествах, обеспечивающих суточную физиологическую потребность. Каждый витамин и минерал обладает целым спектром физиологических эффектов, максимально воздействуя на организм при их комплексном применении [17, 18]. Необходимо учитывать, что используемые в фармакологии формы витаминных препаратов химически более «чисты», чем их аналоги в пищевых продуктах, связанные в различные комплексы и страдающие при кулинарной обработке. Витаминными препаратами удобнее и про-

ще обеспечивать организм рекомендуемыми суточными дозами. Поэтому применение препаратов микронутриентов в педиатрии по-прежнему актуально и необходимо. Вопрос только в том, в каком количестве и в какой комбинации их применять [5].

В настоящее время витаминно-минеральные комплексы прочно вошли в практику врача-педиатра. Используется более 30 монопрепаратов витаминов и коферментов и более сотни всевозможных поливитаминных комплексов. Огромный выбор препаратов, оптимальных по профилю эффективность/безопасность, затрудняет задачу врача. Вместе с тем подбор препарата с учетом не только эффективности, но и безопасности значительно повышает качество проводимой терапии [19].

Как из множества комплексов, представленных сегодня на фармацевтическом рынке, выбрать тот единственный, который подойдет конкретному ребенку?

Первый и главный критерий рационального выбора витаминного или витаминно-минерального комплекса (ВМК) — оптимальность его состава: в него должны входить только эссенциальные для ребенка определенного возраста микронутриенты. Действие препаратов зависит не только от их химической структуры, но и от сбалансированности по основным ингредиентам: должны учитываться взаимодействия витаминов и минералов в препарате. Наиболее выраженной эффективностью и меньшей вероятностью развития нежелательных реакций отличаются лишь самые современные комплексные препараты.

ВМК, предназначенные для детей, имеют свои особенности. В отличие от комплексов для взрослых препараты для детей должны точно соответствовать потребностям растущего организма в том или ином периоде жизни, выпускаться в удобной для приема форме, не нарушать усвоение других компонентов рациона питания, легко и точно дозироваться.

Так, детям в возрасте до 2 лет рекомендуют поливитаминные препараты без минералов, поскольку микроэлементы приводят к активизации ферментов. Витамин К противопоказан детям до 2 лет, поскольку риск от приема превышает возможную пользу. В детских ВМК, как правило, используются менее «опасные» формы витаминов (никотинамид, а не никотиновая кислота; витамин D<sub>3</sub>, а не D) [3]. В педиатрии высокие требования предъявляют к красителям, ароматизаторам, корректорам вкуса (для снижения вероятности развития аллергических реакций — индивидуальной непереносимости).

Выделяют 2 технологии витаминной и минеральной коррекции: лечебную и профилактическую. Лечебная стратегия коррекции предполагает использование более высоких лечебных доз микронутриентов, проведение более интенсивных и в ряде случаев более длительных курсов коррекции, строго при доказанном дефиците и под постоянным врачебным контролем [20].

Основная тактика в педиатрии — профилактическое применение витаминов и ВМК; своевременно начатая витаминотерапия помогает предотвратить печальные последствия витаминдефицита. Поэтому вторым важным

135



**Пиковит®**  
Витамины и минералы  
для успеха Вашего ребенка.



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.

www.krka.ru



Наши инновации и опыт —  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.

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



критерием рациональной витаминно-минеральной коррекции является использование микронутриентов в количествах, обеспечивающих физиологические потребности организма. Дозировки не должны быть избыточными.

Массовая профилактика гиповитаминозов, по рекомендациям ВОЗ и FDA, проводится в дозах, не превышающих суточную потребность. При назначении витаминно-минерального препарата педиатру легче ориентироваться, если на упаковке есть указание, какую часть суточной потребности в микронутриенте покрывает прием препарата.

Применение высоких концентраций витаминов и минералов небезопасно. Известно, что умеренное избыточное потребление витаминов (за исключением жирорастворимых) ведет к их повышенному выведению из организма и не приносит пользы, а значительный избыток может дезорганизовать метаболические системы организма и вызывать явления гипervитаминоза. Использование бессистемно и в большом количестве препаратов, в которые входят различные минеральные вещества, чревато серьезными негативными последствиями, так как можно перегрузить организм теми или иными минеральными веществами, а это еще опаснее, чем дефицит элементов: например, все металлы с переменной валентностью (Fe, Cr, Cu, Se, Zn, V, Ni и др.) при дополнительном длительном применении в условиях нормального обеспечения, особенно при использовании в высоких дозах, потенцируют явления онко- и мутогенеза.

Несомненно, необходим индивидуальный подход при проведении витаминотерапии в педиатрии. Важно применение ВМК не только с целью профилактики, но и для коррекции уже имеющихся дефицитных состояний:

- периоды наиболее интенсивного роста детского организма;
- нахождение ребенка в особых климатических условиях;
- ситуации интенсивной физической и нервно-психической нагрузки, стрессовые состояния;
- возникновение инфекционных заболеваний и интоксикации;
- неблагоприятные экологические воздействия (радионуклиды, пестициды, тяжелые металлы и др.);
- болезни внутренних и эндокринных органов, особенно вызывающие повышенную экскрецию витаминов;
- кризисные периоды развития иммунной системы;
- период реконвалесценции;
- окончание курса антибиотикотерапии.

Актуален вопрос о необходимости применения ВМК у школьников. Следует подчеркнуть, что за время обучения ребенок преодолевает 2 периода кризисного развития иммунной системы: 1) 6–7-й год жизни, когда развитие системы местного иммунитета у большинства детей еще не завершилось (данный период характеризуется нарастанием частоты atopических, иммунокомплексных, паразитарных заболеваний, проявлением поздних иммунодефицитов); 2) вступление в подростковый возраст (у девочек — 12–13 лет, у мальчиков — 14–15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Органы иммунной системы, прежде всего вилочковая железа, начинают подвергаться обратному развитию (инволюции). После некоторого спада отмечается новый подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Дополнительная витаминно-минеральная коррекция в данном случае поможет организму ребенка пройти через подобные испытания с меньшими потерями для здоровья.

Кроме того, вступление подростка в пубертатный период таит в себе еще одну опасность в отношении витаминно-минеральной недостаточности, а именно возможность нарастающего дефицита кальция, повышенный расход которого связан с интенсивным ростом ребенка. Положение усугубляется тем, что недостаточность кальция — и без того довольно распространенное явление для детского организма вне зависимости от возраста [21]. От того, какое количество кальция, жирорастворимых витаминов и витаминов группы В получит организм подростка в это время, будут зависеть здоровье в целом, прочность костей в течение всей жизни, а также нормальное развитие и работа многих органов и систем.

Важный аспект — длительность приема ВМК. Комплексы, которые содержат микронутриенты в количествах, соответствующих физиологическим потребностям, необходимо принимать регулярно — ежедневно на протяжении всего года (лучше во время или после еды — для более полной утилизации в организме). Насколько целесообразно применять ВМК по окончании лета — периода, когда все мы получаем витамины и минералы из натуральных источников? Мнение, что за лето формируется запас витаминов и минералов, который обеспечит нормальное функционирование детского организма вплоть до зимы, ошибочно. Дело в том, что овощи и фрукты в основном содержат водорастворимые витамины (С, Р, биотин и др.), которые организм человека не способен «запасать» впрок. В то же время с этими продуктами организм недополучит жирорастворимые витамины (А, Е, К, D), которые поступают в большинстве случаев из продуктов животного происхождения, что не связано с сезонными колебаниями. Поэтому создать депо микронутриентов (за исключением, например, витамина В<sub>12</sub>) не представляется возможным [22]. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что витаминно-минеральная коррекция у детей в летне-осенний период и уместна, и целесообразна.

При использовании ВМК у больных детей необходимо учитывать их совместимость с другими лекарственными препаратами, возможности и особенности их взаимодействия. Применение витаминов на фоне приема некоторых антибиотиков может усилить их бактериостатическое действие и улучшать переносимость [23]. В то же время применение витаминов группы В (особенно витамина В<sub>1</sub>) повышает «шокогенность» ряда антибиотиков (пенициллиновый ряд, левомицетин), амидопирин и новокаина. Не рекомендовано применять ВМК одновременно с тетрациклинами из-за возможного нежелательного взаимодействия; интервал между их приемом должен составлять не менее 2 ч.

Вопросы взаимодействия с другими лекарственными препаратами особенно актуальны для витаминов с выраженными окислительно-восстановительными свойствами. Например, витамин С из-за высокого окислительно-восстановительного потенциала может изменять химический состав других препаратов. Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина и тетрациклинов; снижает эффективность гепарина, непрямых антикоагулянтов, антибиотиков. При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой повышается выведение с мочой аскорбиновой кислоты и уменьшается экскреция ацетилсалициловой кислоты. Аскорбиновая кислота увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение препаратов, имеющих щелочную реакцию. Витамин В<sub>6</sub> в терапевтиче-



ских дозах снижает эффективность леводопы. Это касается и взаимодействия с циклосерином, адреналином, норадреналином и сульфаниламидами [24].

Важным критерием выбора препарата является оптимальная технология производства. Достаточно сказать, что усвояемость некоторых витаминов и минералов из таблеток, полученных по технологии прессования и дражирования, на 30–50% ниже, чем из комплексов, полученных по технологии микрокапсулирования [7].

Существуют ли в России сбалансированные витаминные комплексы и ВМК, предназначенные для профилактического использования? Да, такие препараты есть. Примером могут служить комплексы линейки Пиковит (KRKA, Словения), разработанные специально для детей. Современные, высококачественные, сбалансированные, гипоаллергенные поливитаминные и витаминно-минеральные комплексы, содержащие необходимый спектр основных микронутриентов, подобраны с учетом потребностей разных возрастных групп. Дозы содержащихся в них витаминов и минералов соответствуют современным нормативам потребностей детей разного возраста. Широкий выбор таких комплексов для детей от 1 года до 14 лет позволяет подобрать препарат в зависимости от потребностей детского организма, возраста и даже вкусовых предпочтений. Дети могут начать принимать Пиковит в возрасте 1 года и продолжать на протяжении всего детства. При соблюдении режима дозирова-

ния возможность передозировки отсутствует, в том числе при длительном применении. Препараты выпускаются в различных лекарственных формах, поэтому есть возможность учесть нужды и желания ребенка. Два препарата — Пиковит сироп и Пиковит таблетки, покрытые оболочкой, — после проведения исследований эффективности и безопасности были рекомендованы к применению Союзом педиатров России. Следует подчеркнуть, что кроме высокой эффективности при применении этих препаратов у детей с аллергической патологией отмечена хорошая переносимость: отсутствовали побочные эффекты, не ухудшалось течение основного заболевания, что связано с отсутствием сенсibiliзирующего влияния применяемых комплексов.

Показанием к применению препаратов Пиковит является прежде всего профилактика дефицита микронутриентов при неполноценном и несбалансированном питании; в период интенсивного роста и при повышенных физических и умственных нагрузках; при переутомлении детей дошкольного и школьного возраста; при лечении антибиотиками.

Таким образом, еще раз следует подчеркнуть, что витаминно-минеральная коррекция у детей необходима и целесообразна. Содержащие витамины и минералы препараты могут не только обеспечивать жизнедеятельность больного, но и улучшать качество жизни здорового человека.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рычкова С.В., Новикова В.П., Васильева И.В. и др. Состояние здоровья, образ жизни и питание школьников Санкт-Петербурга // Клиническое питание. — 2005; 1: 4–5.
2. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М., 2003: 9–19.
3. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей: В кн. Физиология роста и развития детей и подростков / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000: 515–545.
4. Волкова Л.Ю., Гурченкова М.А. Дефицит витаминов у детей раннего и дошкольного возраста: основные причины, формы и пути профилактики // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (2): 78–81.
5. Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против» // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (4): 121–125.
6. Намазова Л.С., Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — 62 с.
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // Вопросы питания. — 2006; 1: 30–39.
8. Тутельян В.А. Справочник по диетологии / под ред. М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — 274 с.
9. Алексеева А.А. Применение витаминов в педиатрической практике // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (1): 75–80.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников И.Л. и др. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра // РМЖ. — 2004; 12 (1): 48–55.
11. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А., Коденцова В.М. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка // Consilium medicum. Экстра-выпуск. — 2005: 4–8.
12. Бурцева Т.И., Нотова С.В., Скальный А.В., Бурлуцкая О.И. Гигиеническая оценка витаминной обеспеченности школьников Оренбурга // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 6–10.
13. Конь И.Я., Тоболева М.А., Дмитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (2): 62–67.
14. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: Учебно-методическое пособие НИИ питания РАМН. — М., 2001. — 68 с.
15. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. — М., 2001. — 64 с.
16. Кукес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. — М.: Палей, 2001. — 489 с.
17. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes // Curr. Opin. Investig. Drugs. — 2006; 7 (10): 912–915.
18. Терруан Т. Взаимодействие витаминов. — М.: Мир, 1969. — 372 с.
19. Талашова С.В. Коррекция витаминно-минерального статуса у школьников в осенний период // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (4): 124–128.
20. Громов И.А., Намазова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (3): 76–81.
21. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Дефицит витаминов у детей: современные возможности коррекции // Педиатрия. — 2004; 6 (3): 48–51.
22. Громова О.А. Витаминные и минеральные препараты // Фармацевтический вестник. — 2003; 2: 16–18.
23. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Общие представления о биологической и фармакологической активности микронутриентов. Введение в общую микронутриентологию. — Новосибирск, 1998: 87–100.
24. Коровина Н.А. Витаминно-минеральная недостаточность // РМЖ. — 2003; 11 (22): 1235–1237.

С.В. Бельмер, Л.М. Карпина

Российская детская клиническая больница  
Российский государственный медицинский университет

## Становление кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни и пути его коррекции

### Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74

Статья поступила: 05.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

Анализируются данные, касающиеся формирования микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни, а также роли про- и пребиотиков в этом процессе. Рассматривается положительное влияние включения пре- и пробиотиков в смеси для детского питания. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности использования смеси «Агуша GOLD» с симбиотическими свойствами у детей первых месяцев жизни.

**Ключевые слова:** дети, микробиоценоз, кишечник, пребиотики, пробиотики.

138

Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) играет ключевую роль во многих метаболических и иммунологических процессах, протекающих в организме человека. Микроорганизмы (более 700 видов), превышающие по численности число клеток организма хозяина, с плотностью, достигающей более  $10^{12}$  микроорганизмов в 1 г содержимого толстой кишки, являются по существу еще одним «органом» организма человека. Обмен веществ кишечной микрофлоры непосредственно интегрирован в систему обменных процессов макроорганизма; существование этих двух метаболических систем друг без друга не представляется возможным.

Наиболее заселенная часть ЖКТ — толстая кишка. В норме у детей в возрасте старше 1 года микрофлора

толстой кишки на 90–95% состоит из облигатных анаэробов, из них наиболее многочисленные — бифидобактерии ( $10^9$ – $10^{11}$  микробных тел в 1 г содержимого толстой кишки) [1]. Бифидобактерии являются важнейшим фактором колонизационной резистентности, благодаря выработке молочной кислоты, лизоцима, спиртов и ряда других бактерицидных веществ, стимуляции иммунной системы ЖКТ. Бифидобактерии способствуют утилизации пищевых ингредиентов, синтезируют витамины К, С, некоторые витамины группы В, способствуют всасыванию витамина D, железа, кальция. Лактобактерии ( $10^7$ – $10^8$  микробных тел в 1 г содержимого толстой кишки) способствуют процессам восстановления слизистой оболочки кишки, противоостоят заселению кишечника патогенными микроор-

S.V. Bel'mer, L.M. Karpina

Russian Children's Clinical Hospital  
Russian State Medical University

## Formation of intestinal biocenosis in infants and the ways of its correction

Authors analyzed data on formation of intestinal biocenosis in infants and the role of pro- and prebiotics in this process. Beneficial effect of pre- and probiotics inclusion into formulas for children's nutrition is discussed. The article presents a description of studies of effectiveness and safety of «Agusha GOLD» formula with symbiotic properties in infants.

**Key words:** children, microbiocenosis, intestine, prebiotics, probiotics.

ганизмами. Непатогенные разновидности кишечной палочки, составляющие примерно 0,01% от общего числа микробов в толстой кишке ( $10^7$ – $10^8$  микробных тел в 1 г содержимого толстой кишки), также необходимы для нормального течения пищеварительных процессов, вырабатывают витамин К и колицины, тормозящие рост патогенной микрофлоры [2–4].

Критическим для кишечной микрофлоры является период ее становления в течение первых месяцев жизни ребенка. При нормальном течении беременности ЖКТ плода до момента родов остается стерильным, и его заселение начинается в момент рождения. Источниками микроорганизмов для этого заселения являются родовые пути матери, ее кожа и кишечник, а также среда, окружающая новорожденного.

В ходе этого процесса можно выделить несколько фаз. В период условно-асептической фазы (первые 24 ч жизни) продолжается процесс контаминации, в течение которого в ЖКТ попадает в основном аэробная флора окружающей среды. Кроме того, в этот период в норме начинается пероральное питание ребенка и с женским молоком в кишечник поступают так называемые бифидогенные факторы, регулирующие процесс заселения. В этот период жизни в кишечнике преобладает *Escherichia coli*. При следующей фазе неустойчивой микрофлоры (2–5-й дни) начинается уменьшение численности кишечной палочки и увеличивается популяция бифидобактерий, бактероидов и лактобактерий. В фазу стабилизации состава микрофлоры (к концу 1-го месяца жизни ребенка) анаэробная микрофлора окончательно закрепляет за собой доминирующие позиции. В целом, процесс формирования кишечной микрофлоры происходит в течение 1–2 лет, но 1-й месяц жизни имеет наиболее важное значение [5, 6].

Факторами, определяющими становление кишечной микрофлоры, являются здоровье матери, зрелость, доношенность ребенка, особенности родов, время 1-го кормления, характер вскармливания, состав питания, здоровье ребенка и характер его лечения в случае заболевания, а также гигиенические особенности окружающей среды.

Необходимым условием для нормального становления микробиоценоза ЖКТ является поступление в кишечник «бифидогенных» факторов женского молока. В целом, формированию нормального микробного сообщества в кишечнике способствуют все компоненты питания: белки, жиры, углеводы, а также нуклеотиды, иммуноглобулины, гормоны и ростовые факторы, содержащиеся в молоке здоровой женщины. В то же время наиболее важными «бифидогенными» факторами являются лактоза и олигосахариды [6, 7].

Лактоза (молочный сахар) представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы. В норме лактоза расщепляется лактазой тонкой кишки до мономеров, которые практически полностью всасываются в тонкой кишке. Лишь незначительное количество нерасщепленной лактозы у детей первых месяцев жизни попадает в толстую кишку, где утилизируется микрофлорой, обеспечивая ее становление. В то же время дефицит лактазы приводит к избытку лактозы в толстой кишке и суще-

ственному нарушению состава кишечной микрофлоры с развитием осмотической диареи.

Олигосахариды представляют собой линейные полимеры глюкозы и других моносахаров. По химической структуре выделяют галакто-, фрукто-, фукозил- олигосахариды и др. Концентрация олигосахаридов в женском молоке составляет 10–14 г/л; сегодня они рассматриваются как основные компоненты женского молока, обеспечивающие становление нормальной микрофлоры кишечника ребенка и поддержание ее в дальнейшем. Важно, что олигосахариды присутствуют в значимых концентрациях только в женском молоке и отсутствуют, в частности, в коровьем [8]. Следовательно, в состав адаптированных молочных смесей для искусственного вскармливания здоровых детей должны добавляться пребиотики. Впервые эта идея была реализована в рамках программы разработки новых продуктов питания в исследовательском центре Royal Numico (Голландия), предложившем для коммерческого производства смесь олигосахаридов (галакто- и фруктоолигосахариды в соотношении 90:10).

Введение олигосахаридов в адаптированные молочные смеси положительно сказывается на составе кишечной микрофлоры и здоровье получающих эти продукты детей. Так, Г. Е. Мого и соавт. (2003) показали, что при использовании молочных смесей, обогащенных олигосахаридами (галакто- и олигосахариды в соотношении 90:10; Royal Numico, Голландия), у младенцев 4–6 мес жизни профиль становления микрофлоры (по числу бифидобактерий) сходен с таковым при естественном вскармливании и существенно отличается от профиля при искусственном вскармливании с употреблением обычных адаптированных молочных смесей [9]. По данным G. Boehm и соавт. (2003), при использовании для недоношенных детей смесей, обогащенных олигосахаридами, число бифидобактерий в толстой кишке к 28 дню жизни достигало  $10^{10}$  КОЕ/г, что практически соответствовало норме, в то время как при обычных смесях для недоношенных детей — только  $10^7$  КОЕ/г [10].

Некоторые производители детских смесей в качестве пребиотика используют лактулозу — неперевариваемый дисахарид, обладающий не только пребиотическим эффектом, но и способствующий росту бифидус-флоры, что определило название продукта. Смеси, содержащие этот компонент, эффективно нормализуют стул при функциональных запорах. Подобные эффекты лактулозы отмечены достаточно давно. Так, еще австрийский педиатр F. Petuely (1957) обозначил лактулозу как «бифидус-фактор», впервые описав ее свойства как дисахарида с выраженным бифидогенным эффектом.

Иной подход к коррекции микробиоценоза кишечника — это введение пробиотиков в состав смесей для искусственного вскармливания. Пробиотики — препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые, попадая в кишечник больного, способствуют достижению микробного равновесия, нормализуя качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Основоположителем концепции пробиотиков стал И. И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности, он показал, что одни микроорга-

низмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие, наоборот, стимулировать его. За время, прошедшее с 1908 г., изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми. Основным критерием при этом является пробиотический эффект, доказанный в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Этот «экзамен» прошли *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*.

Идея введения пробиотиков в состав смесей для детского питания неоднозначна с теоретической точки зрения, однако она обоснована некоторыми научными данными, подтверждающими наличие бифидобактерий в женском молоке [11].

Нарушения становления кишечного микробиоценоза на первом году жизни чреваты серьезными последствиями для здоровья ребенка, что обусловливается функциями, которые выполняет микрофлора. Так, антиинфекционная защита обеспечивается как собственными силами бактерий кишечника, так и за счет стимуляции микрофлорой иммунной системы макроорганизма. Антагонизм представителей нормальной микрофлоры и других микробов проявляется в конкуренции за субстраты для роста, места фиксации, стимуляцию перистальтики, создание неблагоприятной окружающей среды (в том числе модификации/деконъюгации желчных кислот), синтез антибиотикоподобных веществ [12].

Взаимодействие нормальной кишечной микрофлоры с иммунной системой многогранно, и одной из таких граней является обеспечение иммунологической толерантности. Компоненты протеогликанов, покрывающие снаружи бактериальную клетку (в первую очередь, это относится к лактобактериям), возможно, высвобождающиеся под воздействием лизоцима, вырабатываемого клетками эпителия кишечника, стимулируют антиген-презентирующие клетки (моноклеарные клетки, эпителиоциты), которые отвечают продукцией интерлейкина 10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Перечисленные цитокины определяют дифференцировку «нулевых» Т-хелперов по путям формирования Т-хелперов 1-го и 3-го типов, обеспечивающих развитие клеточного антибактериального иммунологического ответа и развитие иммунологической толерантности, но не гуморального ответа с образованием антител, за который ответственны Т-хелперы 2-го типа. Таким образом, нормальная микрофлора ЖКТ выполняет «антиаллергическую» функцию. Более того, нарушения кишечного микробиоценоза часто проявляются нарастанием аллергических реакций. Нарушение становления кишечной микрофлоры в первые месяцы жизни, в частности при искусственном вскармливании смесями без пребиотических компонентов, значительно повышает риск аллергических реакций. В этом случае развитие аллергии связано не только с повышением антигенной нагрузки (белки коровьего молока), но также с недостаточностью функций бактерий кишечника [13].

Нормальная кишечная микрофлора в процессе своей жизнедеятельности и утилизации углеводов (ди-, олиго-

и полисахаридов) синтезирует короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые определяют снижение кишечного pH, участвуют в регуляции моторики. КЦЖК, в частности бутират, необходимы для эпителия толстой кишки в качестве энергетического субстрата. Он является регулятором апоптоза, процессов дифференцировки и пролиферации колоноцитов. Поэтому с ним и, соответственно, с микрофлорой связывают антиканцерогенные эффекты. Бутират принимает также непосредственное участие в процессах всасывания воды, натрия, хлора, кальция и магния. Нарушение состава микрофлоры толстой кишки приводит к нарушению функции эпителиальных клеток, в том числе всасывания воды, электролитов и минералов, способствует канцерогенезу, а также нарушает моторику, которая может как ускоряться, так и замедляться вплоть до формирования хронических запоров [14].

Важной метаболической функцией кишечной микрофлоры является синтез витаминов группы В и витамина К. Микроорганизмы тонкой кишки синтезируют витамин  $K_2$  — группу соединений (менахиноны), синтезирующихся микрофлорой в тонкой кишке. Синтез менахинонов стимулируется при недостатке в питании филохинона (витамин  $K_1$ ) растительного происхождения. Недостаточная активность кишечной микрофлоры — один из факторов развития геморрагической болезни новорожденного, а прием антибиотиков, способствующих подавлению тонкокишечной микрофлоры, в любом возрасте может приводить к развитию антибиотик-индуцированного геморрагического синдрома (гипопротромбинемия) [15].

Таким образом, нарушение состояния нормальной микрофлоры приводит к существенным метаболическим и иммунологическим сдвигам в организме-хозяине, а обеспечение нормального процесса формирования кишечного сообщества ЖКТ в первые годы и особенно в первые месяцы жизни представляется актуальной задачей современной медицины. Для детей, лишенных по разным причинам возможности получать в грудном возрасте женское молоко, разработаны смеси для искусственного вскармливания, обогащенные пре- и пробиотиками.

Сухая молочная смесь «Агуша Gold» представляет собой продукт, состав которого максимально приближен к составу грудного молока и содержит сочетание пробиотических культур и пребиотических волокон для обеспечения стабильности состава кишечной микрофлоры, ее функциональной активности и, в частности, повышения ее иммуногенного действия. Смесь содержит сбалансированный комплекс витаминов и минеральных веществ, что способствует нормальному росту ребенка, развитию центральной нервной системы, адекватному психомоторному развитию. Соотношение сывороточных белков и казеина в смеси составляет 7:3, что также приближает ее по свойствам к женскому молоку. В частности, сывороточные белки образуют в желудке ребенка значительно более нежный сгусток, чем казеин, что обеспечивает их высокую степень переваривания. Кроме того, в сухой смеси содержатся нуклеотиды, также присутствующие в грудном молоке и обеспечивающие нормальную функ-



детское питание

# АГУША

Окружим заботой с первых дней  
Того, кто в жизни всех главней



Укрепление иммунитета

Комфортное пищеварение

Развитие органов зрения

Развитие головного мозга

Способствует росту

циональную активность ЖКТ, стимулирующие становление иммунитета, развитие нервной системы, формирование органов зрения, а также многие другие функции растущего организма. Оптимизирован и жировой компонент, включающий линолевую и  $\alpha$ -линоленовую жирные кислоты в оптимальном соотношении (7,2:1) и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты — арахидоновую и докозагексаеновую в соотношении 1:1.

Сухие смеси «Агуша Gold» 1 и 2 предназначены для вскармливания детей в возрасте от 0 до 6 мес и с 6 мес и старше, соответственно. При применении сухих смесей для выхаживания 18 детей с функциональными нарушениями органов пищеварения в возрасте от 5 до 10 мес (дети на амбулаторном наблюдении и стационарные больные в РДКБ, Москва) были получены следующие положительные результаты. В первую очередь, у всех детей нормализовался стул (ранее, у 12 детей отмечались задержка стула и относительно твердая консистенция кала, а у 6 — тенденция к более разжиженному стулу). У 11 детей был выявлен умеренный метеоризм, приводивший к беспокойству. Лактазной недостаточности не диагностировано ни в одном случае. Показатели массы и роста соответствовали возрастным у 16 детей, и лишь у 2 отмечалось некоторое снижение массы тела (в пределах 30–50 перцентильного интервала). Аппетит был хорошим у 12 детей, понижен — у 6. Все дети до введения смеси находились на искусственном вскармливании, получая адаптированные молочные смеси различных производителей, не содержащие про- и/или пребиотических компонентов. Объем и качество питания соответствовали возрасту. Родители сами выражали неудовлетворенность используемыми продуктами питания и хотели бы заменить их на иные.

Все дети получали смеси «Агуша Gold» 1 и 2 на протяжении 2–3 мес наблюдения. Случаев отказа не отмечалось.

У 3 детей возникала кожная аллергическая реакция через 4–6 нед от начала применения продукта. При этом все 3 ребенка были старше 7 мес, что позволило значительно уменьшить долю молочных продуктов в питании и интенсифицировать введение прикорма. У всех детей применение смесей дало положительный результат в виде нормализации стула. Прибавка в массе тела соответствовала возрастным нормативам, а у детей с исходным отставанием отмечалось ее восстановление. К моменту окончания исследования из 6 детей с пониженным аппетитом у 3 отмечено его восстановление. Таким образом, было отмечено, что применение смесей «Агуша Gold» способствует восстановлению нормальной функции ЖКТ у детей первого года жизни, что связано, по-видимому, как с особенностями белкового, углеводного и жирового компонентов смесей, так и с наличием в их составе про- и пребиотиков. Этот продукт адекватно восполняет потребности растущего организма ребенка на первом году жизни и обеспечивает его рост и развитие.

Современные продукты питания для детей первого года жизни, находящиеся на искусственном вскармливании, являются результатом труда многих специалистов в области нутрициологии и многолетнего изучения свойств женского молока и поиска адекватной замены отдельных его компонентов. Конечно, трудно предположить, что продукты для искусственного вскармливания даже в отдаленной перспективе смогут стать полными аналогами женского молока, однако с каждым годом они приобретают новые свойства, приближаясь к оригиналу. Естественное вскармливание было и остается предпочтительным вариантом питания детей первого года жизни, особенно в первом его полугодии, однако при отсутствии такой возможности современные специализированные продукты способны обеспечить рост и развитие ребенка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. — М., 2004. — 57 с.
2. Hill M. J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis // *Eur. J. Cancer. Prev.* — 1997; 1: 43–45.
3. Sepehr E., Peace R. W., Storey K. B. et al. Folate derived from cecal bacterial fermentation does not increase liver folate stores in 28-d folate-depleted male Sprague-Dawley rats // *J. Nutr.* — 2003; 133: 1347–1354.
4. Herrmann W., Schorr H., Obeid R., Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003; 78: 131–136.
5. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // *Acta Paediatr.* — 2003; 91: 48–55.
6. Edwards C. A., Parrett A. M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // *Br. J. Nutr.* — 2002; 1: 11–18.
7. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие. — М., 2001. — 32 с.
8. Киселева Е. С., Жихарева Н. С. Олигосахариды — пребиотики в детском питании // *Детская гастроэнтерология и нутрициология.* — 2003; 11 (3): 146–148.
9. Moro G. E., Mosca F., Miniello V. et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants // *Acta Paediatr.* — 2003; 91 (441): 77–79.
10. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr.* — 2003; 91 (441): 64–67.
11. Gronlund M. M., Gueimonde M., Laitinen K. et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007; 37 (12): 1764–1772.
12. Rolfe R. D. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host // *Rev. Infect. Dis.* — 1984; 6 (1): 73–79.
13. Crane J. Pro and anti: the biotics of allergic disease // *Thorax.* — 2002; 57 (2): 40–46.
14. Jenkins D. J. A., Kendall C. W. C., Vuksan V. Inulin, Oligofructose and Intestinal Function // *J. Nutr.* — 1999; 129: 1431–1433.
15. Paiva S. A. R., Sepe T. E., Booth S. L. et al. Interaction between vitamin K nutrition and bacterial overgrowth in hypochlorhydria induced by omeprazole // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998; 68: 699–704.

**О.И. Симонова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Место кинезитерапии в базисном лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей: новые методики, ошибки и трудности

**Контактная информация:**

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-93-31, **e-mail:** oisimonova@mail.ru

**Статья поступила:** 17.06.2010 г., **принята к печати:** 16.08.2010 г.

*В статье анализируются ошибки и трудности в проведении кинезитерапии у детей, преимущественно младшего возраста. Характеризуются новые аппаратные методы кинезитерапии для детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.*

**Ключевые слова:** дети, кинезитерапия, хронические неспецифические заболевания легких, мукостаз, вязкий секрет, дренаж, аппаратные методы дренажа.

Все хронические неспецифические заболевания легких у детей, независимо от их этиологии, объединяет общее патогенетическое звено — так называемый мукостаз, который развивается при респираторной патологии вследствие сложных изменений, происходящих в дыхательных путях. С одной стороны, клиренс слизи представляет собой защитный механизм, посредством которого из дыхательных путей при чихании и кашле удаляется слизь, абсорбировавшая вирусы, бактерии и другие инородные частицы. При этом реологические характеристики слизи у здоровых обеспечивают эффективную работу реснитчатого эпителия дыхательных путей. С другой

стороны, если вязкой слизи скапливается много, она застаивается в дыхательных путях, нарушая физиологические механизмы ее эвакуации: блокируется работа реснитчатого аппарата, развивается мукостаз. Через некоторое время присоединяется вторичная микрофлора, и процесс переходит в хроническую стадию. Это явление усугубляют длительный отек слизистой оболочки бронхов и постоянный бронхоспазм. Продукция вязкого секрета увеличивается еще больше. Стенки мелких бронхов, например, у больных муковисцидозом могут утолщаться почти в 3 раза (это больше, чем при хроническом бронхите у курильщиков!). Быстро образуются

**O.I. Simonova**

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

## The place of kinesitherapy in basic treatment of chronic nonspecific pulmonary diseases in children: new methods, mistakes and difficulties

*The article analyzes mistakes and difficulties of kinesitherapy in children, predominantly in infants. New apparatus-controlled methods of kinesitherapy for children with chronic nonspecific pulmonary disease are characterized.*

**Key words:** children, kinesitherapy, chronic nonspecific pulmonary diseases, mucostasis, viscous secretion, drainage, apparatus methods of drainage.

диффузный пневмофиброз и участки пневмосклероза [1]. Таким образом, при хроническом бронхолегочном процессе развивается порочный круг поражения легкого: мукостаз — обструкция дыхательных путей — колонизация бактериями слизистой оболочки дыхательных путей — хроническое воспаление — мукостаз [2–4].

Степень проявления мукостаза у больных с различными заболеваниями легких разная. Максимально это явление представлено при муковисцидозе. Мокрота при этой патологии очень вязкая, трудно отделяется при кашле и дренаже. В связи с отсутствием адекватного дренажа мокрота скапливается в дыхательных путях годами, создавая постоянный резервуар для очага инфекции. Вязкая слизь в виде плотных пробок порой полностью обтурирует дыхательные пути, блокируя полноценную вентиляцию, газообмен и кровообращение в легких. Чем больше объема легочной ткани выключено из газообмена вследствие мукостаза, тем более выражена степень дыхательной недостаточности у больного [1, 2]. При локальных хронических бронхолегочных процессах (например, при гипоплазии долей легкого) мукостаз носит локальный характер, но суть патологии остается той же [5].

У детей, особенно младшего возраста, все эти патологические явления выражены в еще большей мере, поскольку кашлевой (защитный) рефлекс у них несовершенен, вентиляционные коллатерали не сформированы, просвет бронхиол очень маленький (в диаметре 1 мм и менее). Казалось бы, проблема решается просто: надо разорвать порочный круг — провести дыхательную гимнастику, дренаж бронхиального дерева и очистить легкие от вязкого секрета, но на практике этого не происходит.

В клинической картине хронического бронхита у детей обычно на 1-й план выступают навязчивый, малопродуктивный кашель и вязкая, трудно отделяемая мокрота. В легких при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы различной локализации и в разном объеме. Самочувствие больного резко страдает. Нарастает психологический дискомфорт. Становятся проблематичными общение со сверстниками, посещение школы и ВУЗа, возникает множество других проблем. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается [6, 7]. Инвалидизация ребенка с хроническим бронхолегочным процессом различной этиологии происходит очень быстро. Например, у детей с муковисцидозом процессы пневмофиброза формируются практически с рождения.

Проблема поражения легких при хроническом бронхолегочном процессе прежде всего должна рассматриваться с точки зрения ежедневного комплексного лечения — медикаментозного и постурального дренажа (очистения трахеобронхиального дерева от вязкого инфицированного секрета). Трудно ожидать успешного результата при ведении больного хроническим бронхитом с использованием только медикаментозных средств. Если в клинической картине присутствует мукостаз, необходимо в первую очередь бороться с ним: лекарственные средства при этом являются только поддержкой. К сожалению, это очень важное положение часто упускается врачами-педиатрами. В отечественной литературе публикации на эту тему единичны. Зарубежные специалисты придают важное значение немедикаментозным методам лечения (очистения легких), достигая больших успехов в терапии [8–10]. Справиться с обострением бронхолегочного процесса и/или предотвратить его только с помощью медикаментозного лечения невозможно из-за значительных морфологических изменений в легких при этой патологии [6, 11].

Необходимо сместить акценты в существующих у педиатров представлениях о лечении пациентов с хроническим бронхитом. В базисном лечении особое внимание следует уделять прежде всего активной ежедневной кинезитерапии, составленной для больного по индивидуальной программе, а затем — дополнительно разработанной для него медикаментозной поддержке.

При анализе историй болезни пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких выясняется, что самой частой ошибкой является назначение «массажа грудной клетки 1–2 раза в год» или «муколитиков по 10 дней в месяц» (можно думать, что болезнь «напоминает» о себе лишь 1–2 раза в год, а не является хронической ежедневной проблемой!). В рекомендациях часто не указывают на необходимость ежедневного дренажа бронхиального дерева и туалета дыхательных путей, выполнения физических упражнений и закаливания. Эти заблуждения специалистов передаются пациенту и его родителям; у больного и членов его семьи психологически формируется ошибочное мнение: достаточно принять одну таблетку — и будешь здоров. Но этого, к сожалению, при болезнях легких, которые пожизненно протекают с хроническим бронхитом, не достаточно.

Специалисты, работающие с подобными больными (педиатры, пульмонологи, врачи ЛФК и др.), должны занимать активную позицию в отношении кинезитерапии и формировать ее у пациентов. Естественно, за больного никто не сможет сделать дренаж, откашляться и т.д., но врач-кинезитерапевт может научить пациента методике, подобрать индивидуальную программу занятий, выполнять которую больному необходимо каждый день самому.

В настоящее время кинезитерапия располагает широким спектром возможностей помощи пациентам: включает различные методы дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева, гигиену верхних дыхательных путей, общую лечебную физкультуру, массаж грудной клетки, проведение ингаляционной терапии, предполагает физическую и спортивную активность пациента и др. В арсенале современных кинезитерапевтов много эффективных методик: аутогенный дренаж, клопфмассаж (вибрационный массаж), позиционный дренаж, активный цикл дыхания, дыхательная гимнастика при постоянном и прерывистом положительном давлении на выдохе, контактное дыхание, гимнастика на мячах и т.д.

Методы кинезитерапии постоянно совершенствуются, разрабатываются новые технологии дыхания, а также специальные дыхательные тренажеры. В связи с этим индивидуальная программа занятий должна постоянно корректироваться. Все вспомогательные аппараты и приборы для кинезитерапии помогают проведению дренажа и более эффективному очищению бронхиального дерева [2, 11].

Прежде всего необходимо научить пациента самостоятельно выполнять дыхательные маневры при дренаже и во время ингаляций. От навыков и умения больного зависит общий успех базисной терапии. Понятно, что чем младше пациент, тем сложнее его обучать. Некоторые методики, к сожалению, вообще невозможно применить, так как они требуют активного сознательного участия самого ребенка. Многие методы вводятся в программу занятий постепенно, в более старшем возрасте, по мере психологического развития малыша. Кинезитерапия для детей младшего возраста представляет большую проблему во всем мире. Как заставить ребенка активно выполнять дыхательные упражнения? С одной стороны, малыш должен сам активно участвовать в дыхательной гимнастике, с другой — это невозможно! Часто со сто-



## Современная очистка дыхательных путей методом высокочастотной осцилляции грудной клетки

**Лечение и реабилитация  
Дышать становится легче**



### Система Vest обеспечивает:

- ✓ Улучшенное удаление секрета
- ✓ Стабилизацию или улучшение легочных функций
- ✓ Улучшенную устойчивость к физической нагрузке
- ✓ Уменьшение случаев пневмонии



роны малышей встречается активное сопротивление. Именно поэтому аппаратные методы кинезитерапии у детей, особенно младшего возраста, играют решающую роль в программе реабилитации. Широкое распространение за рубежом получил метод дренажа бронхиального дерева посредством высокочастотной осцилляции грудной клетки, который с успехом применяется у пациентов любого возраста, в том числе и у малышей [12]. С этой целью используют аппарат «The Vest» (Hill-Rom Inc., США). Прибор создает высокочастотное колебание воздуха в специальном высокопрочном жилете, который надевают на пациента. Имеется 3 размера детских жилетов (в зависимости от возраста и размеров тела) и две их формы — полный и опоясывающий. Они легко дезинфицируются с помощью этанола, наружная их часть подвергается стирке. Жилеты легко крепятся на ребенке во время проведения процедуры.

Достоинство аппаратного метода состоит в том, что воздействие, осуществляемое с регулируемой силой и частотой, достигает самых нижних долей легкого. При этом вязкость слизи значительно снижается, и она легко эвакуируется в верхнюю часть бронхиального дерева, откуда удаляется при кашле [13, 14]. Метод успешно сочетается с традиционными методами кинезитерапии, которые тем не менее должны составлять основную часть базисной терапии у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и назначаться таким пациентам по индивидуальной схеме. Комплекс упражнений проводится ежедневно. Кинезитерапию выполняют постоянно, в течение всей жизни, не допуская перерывов в занятиях: 1–2 раза в день (в тяжелых случаях — чаще), утром и вечером, за 1 ч до еды или через 1 ч после нее и за 2 ч до сна.

Нами разработаны 3 основных принципа, которым необходимо следовать специалистам по ЛФК, пациентам и их родителям для успешного проведения кинезитерапии:

1. От простого метода к сложному — последовательно обучать пациента методикам по мере их усложнения.

2. Адаптировать технику дыхания к пациенту, а не наоборот — подбирать упражнения индивидуально, исходя из особенностей течения болезни и осложнений.
3. Занятие КТ должно приносить пациенту облегчение и улучшать его настроение. При этом нельзя ругать ребенка, делать ему строгие замечания, заставлять его выполнять упражнения, которые по каким-либо причинам вызывают отрицательные эмоции. Чаще хвалить и подбадривать ребенка, стараться пробудить в нем интерес к занятиям. Уходя из зала ЛФК после занятий, ребенок должен испытывать желание продолжать кинезитерапию дома и ждать новой встречи с врачом [1].

Эти же принципы относятся и к аппаратным методикам, в частности к проведению дренажа с помощью жилета «The Vest». Занятия кинезитерапией, в том числе со спортивными элементами, необходимы не только для эффективного дренажа бронхиального дерева, но и для профилактики хронического нервного стресса и невроза, возникающих у всех детей с подобными заболеваниями. Кинезитерапия оказывает положительное влияние также на психику ребенка и всех членов его семьи.

Таким образом, кинезитерапия играет решающую роль в реабилитации пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Она должна выполняться ежедневно, по индивидуальной программе, под контролем квалифицированного специалиста, с широким использованием аппаратных методов, особенно для детей младшего возраста. Главным акцентом в реабилитационной программе пациентов с хроническим бронхитом должно стать не лечение обострения бронхолегочного процесса, а его профилактика. Кинезитерапия и высокочастотная осцилляция грудной клетки с помощью прибора «The Vest» не только предупреждают обострение, но и способствуют снижению уровня инвалидности, повышают качество жизни и социальную адаптацию таких пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О. И. Кинезитерапия при муковисцидозе у детей // Российский педиатрический журнал. — 2008; 2: 55–56.
2. Хрущев С. В., Симонова О. И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2006.
3. Амелина Е. Л., Анаев Э. Х., Красовский С. А. и др. Мукоактивная терапия. — М.: Атмосфера, 2006: 104–124.
4. Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // J. Cyst. Fibros. — 2004; 3 (2): 67–91.
5. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / под ред. В. К. Таточенко. — Москва, 2000: 26–29, 57–62, 183–192.
6. Симонова О. И. Эффективность кинезитерапии при муковисцидозе у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001.
7. Волкова Е. П., Капранов Н. И., Семькин С. Ю., Передерко Л. В. Психологические особенности у детей с муковисцидозом // Детский доктор. — 1999; 5: 24–28.
8. Physiotherapie bei Mukoviszidose / Leitfaden der krankengymnastischen Techniken für Patienten, Eltern, Krankengymnasten

und Ärzte unter Mitarbeit von W. Kuhlmann, Kerler Kommunikation. — Winnenden, 1987. — 88 p.

9. Kieselmann R. Physiotherapy bei Mukoviszidose. — Berlin, Bonn, 1994: 83–86, 101–103.
10. Chevallier J. The best scientific evidence that airway clearance techniques are effective. 11th Annual North American 1996 International CF Conference. — Orlando, 1996. — 9 p.
11. Kieselmann R. What is «modern physical therapy»? // Pneumolog. — 1996; 50 (3): 815–6.
12. Anbar R. D., Powell K. N., Iannuzzi D. M. Short-term effect of ThAlRapy® Vest on pulmonary function of cystic fibrosis patients // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 1998; 157 (3): 130.
13. App E. M., Wunderlich M. O., Lohse P. et al. Oscillatory physiotherapy for bronchial diseases: rheological and anti-inflammatory effects // Pneumologie. — 1999; 53: 348–359.
14. Majaesic C. M., Montgomery M., Jones R., King M. Reduction in sputum viscosity using high frequency chest compression compared to conventional chest physiotherapy // Pediatr Pulmonol. — 1996; 13: 358.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Опыт применения ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов абатацепта у больной полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

## 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: 26.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

147

*В статье представлен случай рецидивирующего течения полиартикулярного варианта ювенильного ревматоидного артрита, характеризующегося быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, торпидностью течения, непереносимостью высоких доз метотрексата. Описано успешное применение ингибитора ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 24 нед. Уже через 2 нед после начала лечения уменьшились болезненность и экссудативные изменения в суставах, значительно вырос объем движений в них. Через 4 нед терапии абатацептом повысилось качество жизни ребенка и его семьи. Через 24 нед препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии.*

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, абатацепт, лечение.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — Т, В клеточное аутоиммунное заболевание, которое инициируется множеством экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне генетической предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной

оболочки [1–3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в патогенез ЮРА до конца не ясен. Вероятно, заболевание развива-

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

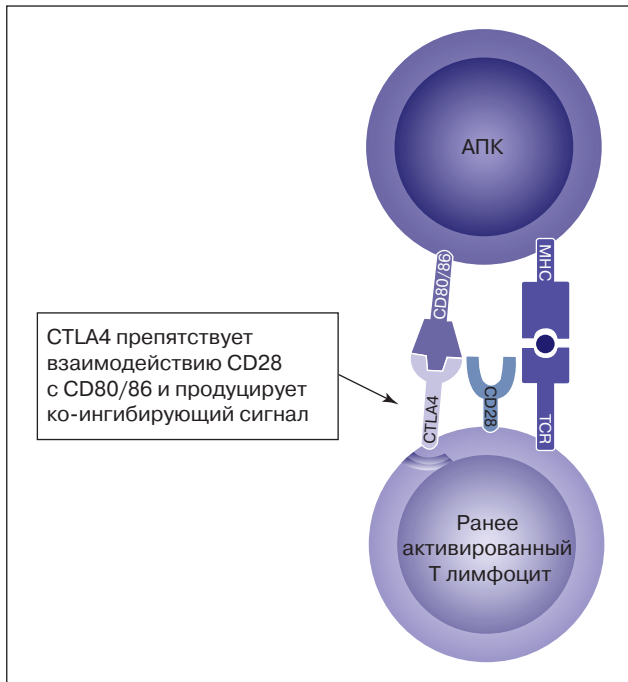
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Experience of treatment with inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept in patient with polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis

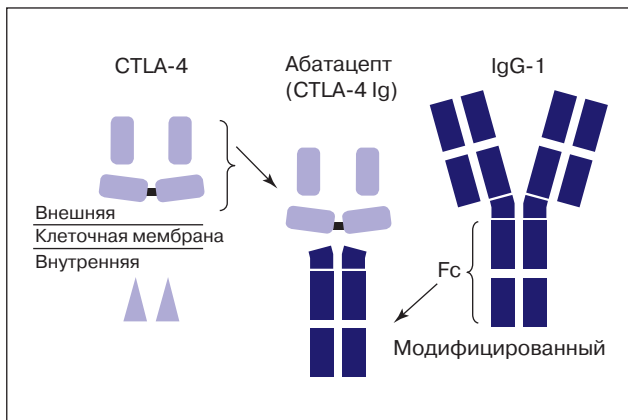
*The article presents a case report of recurrent clinical course of polyarticular type of juvenile rheumatoid arthritis, which is characterized with rapid development of disability, low quality of life, high index of functional insufficiency, torpid flow. The disease developed with intolerance to metotrexate and presence of contra-indications to blockers of tumor necrotizing factor  $\alpha$ . Authors describe successful treatment with inhibitor of T-lymphocytes co-stimulation abatacept. The dose of drug was 10 mg/kg of body weight during 24 weeks. In two weeks after the beginning of treatment pain and exudative lesions in joints were lessened, joint range of motions significantly increased. The quality of life of patient and her family increased in 4 weeks of treatment with abatacept. The drug induced clinical and laboratory remission in 24 weeks.*

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, abatacept, treatment.

**Рис. 1.** CTLA4 угнетает CD28-опосредованную активацию Т лимфоцитов [12]



**Рис. 2.** Абатацепт (CTLA4Ig) — химерный белок, содержащий CTLA-4 и модифицированный Fc-фрагмент IgG-1 [14]



ется вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

По современным представлениям, Т клетки имеют фундаментальное значение в патогенезе ЮРА [5]. Установлено, что для оптимальной активации Т лимфоцитов требуется, как минимум, 2 сигнала. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующимся на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), другой — за счет взаимодействия так называемых «ко-стимулирующих» рецепторов на Т клетках и соответствующих лигандов на АПК. Ключевой «ко-стимуляторный» сигнал обеспечивается за счет взаимодействия CD28 на Т лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. CD28 постоянно экспрессируется

на наивных CD4+ и CD8+ Т клетках, а CD80 и CD86 — только после стимуляции АПК [5].

При получении обоих сигналов Т лимфоциты вступают в фазу пролиферации и синтезируют цитокины, которые, в свою очередь, активируют другие клетки иммунной системы, и прежде всего макрофаги. В отсутствии «ко-стимуляторного» сигнала Т лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [5].

Наиболее мощным физиологическим ингибитором взаимодействия CD28-CD80/CD86 является CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) — рецептор для CD80/CD86, который экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с этими лигандами с более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше, чем CD28). Эта молекула рассматривается, как негативный регуляторный рецептор, который ограничивает неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа [5].

Учитывая высокую роль Т лимфоцитов в развитии ЮРА, одним из перспективных направлений лечения этого заболевания является блокирование ко-стимуляции Т лимфоцитов, для чего и был создан препарат абатацепт.

Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc-фрагмента IgG1. Важно отметить, что модифицированный Fc-фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [6–8]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой авидностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов (рис. 1, 2) [8–10]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лимфоциты и другие лейкоциты [12–15].

Эффективность абатацепта была показана в открытых нерандомизированных и рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых с ревматоидным артритом и детей с ЮРА [16–25].

Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности абатацепта, в которое было включено 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ювенильного идиопатического артрита (олигоартрит, полиартрит РФ– или РФ+, системный вариант без системных проявлений) [26]. Критериями включения в открытую фазу были неэффективность одного из иммунодепрессантов или биологического агента, наличие не менее 2 суставов с активным артритом и 2 суставов с нарушением функции при скрининге, а также поражение не менее 5 суставов в анамнезе. Критериями исключения были: наличие системных проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, плеврит, перикардит, синдром активации макрофагов), вакцинация в течение 3 мес до начала исследования, острая или хроническая бактериальная инфекция, частые острые или хронические



бактериальные инфекции в анамнезе, необходимость в протезировании сустава во время исследования или протезирование более 5 суставов в анамнезе. Абатацепт вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0-я, 2-я, 4-я нед и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) 30%-е улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50%-е улучшение (ACR Pedi 50) — у 95 (50%), 70%-е (ACR Pedi 70) — у 54 (28%), 90%-е (ACR Pedi 90) — у 24 (13%) детей [39]. Из 133 (70%) детей, ранее не лечившихся ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , 30%-е и более улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов наблюдалось у 101 (76%) больного и лишь у 22 (39%) из 57 детей, ранее получавших анти-ФНО-терапию. В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 детей было включено 122 ребенка, у которых было зарегистрировано 30%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР; из них 60 получали абатацепт, 62 — плацебо. Целью второй фазы исследования являлось сравнение интервала времени до развития обострения у больных, лечившихся абатацептом и плацебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, получавших абатацепт, была статистически значимо меньше, чем доля детей, лечившихся плацебо (20 и 53% в конце двойного слепого периода, соответственно) [26]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в группе детей, лечившихся абатацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии 30%-е улучшение по педиатрическим критериям АКР (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом и у 69% детей, получавших плацебо. Согласно критериям ACR Pedi, 50, 70 и 90%-е улучшение было зарегистрировано у 77, 53 и 40% детей, лечившихся абатацептом. В группе детей, получавших плацебо, ответ на терапию был хуже в сравнении с аналогичным показателем на момент включения в двойную слепую фазу исследования [26]. Наряду с высокой эффективностью в проведенном исследовании отмечалась и хорошая переносимость препарата.

Все вышеизложенное явилось основанием для назначения абатацепта больной М., историю болезни которой мы представляем ниже.

**Больная М.**, возраст 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с июля 2009 г. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, срочных родов. Масса при рождении составила 3000 г., длина тела — 50 см. До 7-месячного возраста ребенок находился на естественном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику до 2009 г. Реакция Манту: в 2003 г. — папула 7 мм, 2004 г. — папула 7 мм, 2005 г. — папула 5 мм, 2006 г. — папула 5 мм, 2007 г. — папула 5 мм, 05.06.09 — папула 13 мм. В июне 2009 г. девочка

была консультирована фтизиатром, поставлен диагноз: тубинфицированность, рекомендован курс противотуберкулезной терапии. Реакция Манту в январе 2010 г. — папула 12 мм, в июне 2010 г. — папула 9 мм. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, в декабре 2007 г. девочка перенесла острую очаговую пневмонию, в 2008 г. — ветряную оспу. Аллергоанамнез: отмечается сыпь на облигатные аллергены. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

Девочка заболела остро 27 апреля 2009 г. в возрасте 6 лет, когда появились подъемы температуры до 39°C, конъюнктивит, диарея. Была госпитализирована в стационар по месту жительства. В клиническом анализе крови: СОЭ — 11 мм/ч, число лейкоцитов —  $8,4 \times 10^9$ /л. С-реактивный белок (СРБ) — отрицательный. Был поставлен диагноз: острый гастрит, лечилась антибактериальными препаратами. Через 3 нед — 18 мая 2009 г. появились боли в локтевых, лучезапястных, правом коленном суставах. Лечилась нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Несмотря на проводимую терапию заболевание неуклонно прогрессировало, появились припухлость и значительное ограничение движений в болезненных суставах. В патологический процесс постепенно вовлекались другие суставы и уже через 1 мес суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных суставов и шейного отдела позвоночника. Появилась утренняя скованность до 60 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 57 мм/ч, уровень Hb — 101 г/л, число лейкоцитов —  $7,1 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови отмечено повышение сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы (АлТ) до 346 Ед/л (норма —  $\leq 40$  Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АсТ) — до 323 Ед/л (норма —  $\leq 40$  Ед/л), лактатдегидрогеназы — до 1173 Ед/л (норма —  $< 24$  (295) Ед/л), креатинфосфокиназы — до 945 Ед/л (норма —  $\leq 140$  Ед/л). В иммунологическом анализе крови: СРБ — резко положительный (+++), ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный. Исключались вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, иерсиниоз, псевдотуберкулез, дизентерия, хламидийная, микоплазменная инфекции, юношеский дерматополимиозит. Ребенку был поставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Повышение сывороточной концентрации ферментов печени было расценено как токсическая реакция на применение НПВП. В стационаре по месту жительства НПВП были отменены, девочке проводились внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов с кратковременным положительным эффектом. После нормализации сывороточной концентрации трансаминаз в июне 2009 г. был назначен метотрексат *per os* в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка несколько улучшилось — уменьшилась болезненность, несколько вырос объем движений в пораженных суставах. Однако полностью купировать воспалительные изменения в суставах не удавалось, и для определения тактики дальнейшего ведения девочка была направлена в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

Впервые в отделение пациентка поступила в июле 2009 г., через 3 месяца от начала заболевания. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое за счет признаков хронической интоксикации и полиартикулярного суставного синдрома. Отмечались выраженная бледность кожных покровов с сероватым оттенком, лимфаденопатия. В коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения. Пальцы рук веретенообразно изменены, лодыжки сглажены, ахилловы сухожилия утолщены. Умеренно ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая шейный отдел позвоночника. Отмечалась утренняя скованность, по утрам девочка не могла встать с постели в течение 1,5 часов. Ребенок жаловался на периодические боли в животе и неустойчивый стул с примесью слизи. Девочке было проведено обследование по плану, принятому в ревматологическом отделении: клинический, биохимический, иммунологический и иммуногенетический анализы крови, клинический анализ мочи, исследование крови на наличие антител к бактериям кишечной группы (иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, дизентерия), хламидиям, микоплазмам, уреоплазме; электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, суставов, рентгенологическое исследование пораженных суставов, компьютерная томография органов грудной клетки, эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Были выявлены следующие изменения. В клиническом анализе крови: СОЭ — 65 мм/ч, Hb — 96 г/л, число эритроцитов —  $3,93 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов —  $10,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов —  $584 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1460 мг% (норма 823–869), СРБ — 14,5 мг% (норма <0,8). Были выявлены антитела к *Chlamydia pneumoniae* класса IgM, а также высокие титры антител к сальмонеллам класса IgM, IgG. По данным эзофагогастродуоденоскопии было установлено обострение хронического эрозивного гастродуоденита, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией. При проведении колоноскопии был выявлен распространенный постинфекционный колит. Реакция Манту — папула 13 мм. Компьютерная томография позволила обнаружить небольшой кальцинат ( $2 \times 1$  мм) субплеврально в сегментах С1–2 левого легкого без изменений в окружающей паренхиме, расцененный как очаг Гона; свежих очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования был подтвержден основной диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант», «тубинфицированность, перенесенный очаговый туберкулез».

Девочке была проведена антибактериальная и эрадикационная терапия. Выбор антибактериального препарата основывался на чувствительности хламидийной, сальмонеллезной и хеликобактерной инфекций.

По рекомендации фтизиатра ребенку была назначена специфическая противотуберкулезная терапия двумя

препаратами — изониазидом и пиразинамидом на срок до 3 мес.

В качестве иммуносупрессивного препарата больная продолжала получать метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю (7,5 мг/неделю). На период лечения противотуберкулезными препаратами от коррекции базисной терапии решено было временно воздержаться.

Уже через 7 дней проводимой терапии у девочки купировались боли в животе, стул стал регулярный, оформленный, без патологических примесей. Переносимость препаратов была хорошая, нежелательных реакций не было. В дальнейшем больная была выписана домой с рекомендациями продолжить терапию метотрексатом и противотуберкулезными препаратами.

Через 3 мес в октябре 2009 г. больная вновь поступила в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН. При осмотре: сохранялись экссудативно-пролиферативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных и мелких суставах кистей рук. Продолжала беспокоить утренняя скованность до 60 мин. В клиническом анализе крови: СОЭ — 54 мм/ч, Hb — 98 г/л, число эритроцитов —  $4,37 \times 10^{12}$ /л, число лейкоцитов —  $8,1 \times 10^9$ /л, отмечался тромбоцитоз — до  $640 \times 10^9$ /л. В иммунологическом анализе крови: сывороточная концентрация IgG — 1260 мг%, уровень СРБ — 7,56 мг%. Было проведено контрольное исследование эффективности противотуберкулезной терапии. Реакция Манту — папула 12 мм, диаскин-тест — отрицательный. Компьютерная томография показала отсутствие отрицательной динамики со стороны легких.

Учитывая сохраняющийся активный полиартикулярный суставной синдром и высокие лабораторные показатели активности заболевания, было принято решение о повышении дозы метотрексата до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. Однако метотрексат в этой дозе у девочки вызвал развитие нежелательного явления, а именно — повышение сывороточной концентрации АЛТ в два раза, АСТ — в три раза.

Данная реакция была основанием для снижения дозы метотрексата. Далее была подобрана безопасная доза препарата, которая составила 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. В этой дозе метотрексат девочка получала в течение 3 мес. На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: уменьшились экссудативные изменения в суставах, улучшилась их функция, длительность утренней скованности сократилась до 30 минут, улучшилась походка. Однако сохранялись припухлость коленных суставов с болью и ограничением движений в них, боли в межфаланговых суставах кистей и в шейном отделе позвоночника, а также высокие СОЭ и уровень СРБ (см. табл.).

Высокие лабораторные показатели активности, сохраняющаяся активность болезни на фоне 3-месячного лечения метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю свидетельствовала о его недостаточной эффективности и необходимости коррекции терапии. Перед нами была поставлена очень сложная задача выбора препарата. Исследования эффективности терапии ингибиторов ФНО  $\alpha$  (инфликсима-

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии абатацептом у больной М.

Показатель	До терапии абатацептом	Через 4 нед	Через 24 нед
Длительность утренней скованности, мин	30	0	0
Число болезненных суставов, абс.	16	0	0
Число суставов с экссудацией, абс.	2	0	0
Число суставов с ограничением функции, абс.	10	0	0
Индекс боли Ричи, баллы	38	0	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка врача), баллы	60	10	0
Активность заболевания по ВАШ (оценка родителя), баллы	42	20	10
Индекс качества жизни СНАQ, баллы	1,4	0	0
СОЭ, мм/ч	52	20	10
Нв, г/л	98	110	115
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3	4,2	4,3
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	265	342	242
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,3	7,2	8,6
СРБ, мг% (норма < 5 мг%)	14,6	3,9	< 1,0
IgG, мг% (норма 823–869 мг%)	1059	904	825

*Примечание.*

ВАШ — визуальная аналоговая шкала (минимально возможное значение 0, максимальное — 100 баллов); СНАQ — опросник Children Health Assessment Questionnaire (минимально возможное значение 0, максимальное — 3 балла).

ба, адалимумаба и этанерцепта), проведенные в том числе и в нашем отделении, показали, что наиболее эффективны препараты этого класса были у больных с поли- и олигоартикулярным вариантом болезни [26]. Однако анти-ФНО-терапия сопровождается риском развития своеобразного спектра нежелательных реакций. Наибольшее опасение вызывают серьезные инфекции, в том числе туберкулез [26].

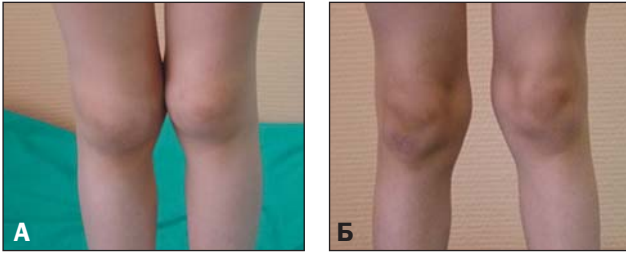
При обследовании нашей пациентки была выявлена латентная туберкулезная инфекция и, более того, очаг Гона, что свидетельствует о перенесенном очаговом туберкулезе. Назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  в этой ситуации значительно повышало риск не только обострения латентного процесса, но и развития вторичного туберкулеза даже несмотря на проведенную специфическую терапию. В связи с этим мы отказались от терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  и остановили свой выбор на терапии блокатором ко-стимуляции Т лимфоцитов, при котором не повышается риск развития туберкулеза — препаратом абатацепт (Оренсия, Bristol Myers Squibb) [27]. Назначение терапии было одобрено локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

До начала терапии абатацептом состояние ребенка расценивалось как средне-тяжелое (рис. 3А): отмечались

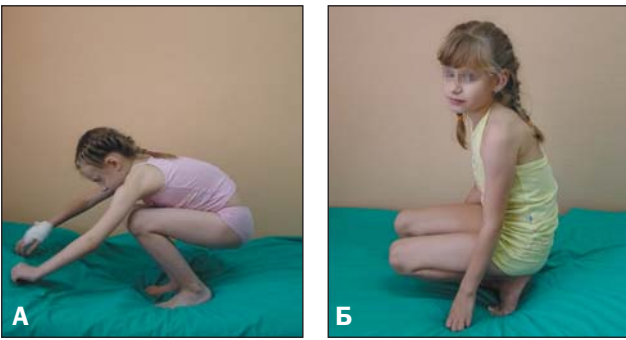
**Рис. 3.** Общий вид больной до (А) и через 4 нед терапии абатацептом (Б)



**Рис. 4.** Припухлость коленных суставов до начала терапии (А) и купирование припухлости после 4-х нед применения абатацепта (Б)



**Рис. 5.** Функциональная способность коленных суставов до (А) и через 4 нед терапии абатацептом (Б)



**Рис. 6.** Улучшение эмоционального фона через 24 нед терапии абатацептом



утренняя скованность в течение 30 минут, слабость, артралгии. Обращали на себя внимание припухлость коленных суставов (рис. 4А) с болью и ограничением движений в них (рис. 5А). Также девочку беспокоили боли в межфаланговых суставах кистей и в шейном отделе позвоночника. Отмечались высокие лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Оценка функционального статуса пациентки показала выраженную функциональную недостаточность: по опросни-

ку Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ) индекс составил 1,4. В этот период девочка уже училась в первом классе, но она часто пропускала занятия в связи с частыми выраженными болями в суставах.

11 февраля 2010 г. было начато лечение абатацептом в дозе 10 мг/кг массы тела на введение в виде внутривенных инфузий по схеме 0–2-4 недели, далее — каждые 4 нед. Девочка также продолжила получать терапию метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно. Нежелательных явлений на введение абатацепта отмечено не было. К настоящему моменту больная получает терапию абатацептом в течение 24 нед.

Анализ темпов развития эффекта лечения абатацептом показал, что уже через 2 нед после первой инфузии препарата значительно уменьшилась выраженность боли в суставах. Через 3 нед от начала терапии купировалась утренняя скованность, девочка начала легко вставать по утрам после сна (см. табл.).

Через 4 нед после первого введения абатацепта в состоянии ребенка отмечилась явная положительная динамика (рис. 3Б): движения в суставах стали безболезненными, купировались экссудативные изменения в коленных суставах (рис. 4Б), восстановился объем движений во всех группах суставов (рис. 5Б), выросла общая активность (см. табл.). Снизилась активность заболевания, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как врачом, так и родителем пациентки. В клиническом анализе крови через 4 нед от начала терапии повысился уровень Hb, нормализовались СОЭ и сывороточная концентрация СРБ. Кроме того, уже через 4 нед от начала лечения абатацептом было отмечено повышение качества жизни девочки (см. табл.).

Положительный эффект сохранился и к 24 нед от начала лечения (см. табл.). По педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов к 4 нед терапии абатацептом удалось достичь 70%-го улучшения, а к 24 нед — 90%-го улучшения в состоянии здоровья ребенка, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии.

На фоне проводимой терапии абатацептом не было зафиксировано никаких нежелательных явлений. Через 6 мес от начала терапии был проведен контроль туберкулезной инфекции: реакция Манту — папула 9 мм, диаскин-тест — отрицательный; по данным компьютерной томографии органов грудной клетки отрицательной динамики не отмечено.

Таким образом, через 6 мес от начала терапии абатацептом (Оренсия) у девочки развилась ремиссия болезни и повысилось качество жизни (рис. 6). Снижение активности заболевания на фоне лечения ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов позволило девочке ежедневно посещать школу и успешно закончить первый класс. Анализ представленного клинического случая демонстрирует рецидивирующее течение полиартикулярного варианта ЮРА, характеризующееся быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, высоким индексом функциональной недостаточности, торпидностью течения и непереносимостью высоких доз



# ОРЕНСИЯ –

**время новых возможностей  
терапии РА**



 **ОРЕНСИЯ**  
(абатацепт)  
*Откройте новые возможности*

 **Bristol-Myers Squibb**

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

©2009 Бристол-Майерс Сквибб. Орения является зарегистрированной торговой маркой компании Бристол-Майерс Сквибб

метотрексата. Особенность данного случая заключается в том, что сопутствующая туберкулезная инфекция явилась противопоказанием для применения ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Решение назначить терапию ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов — абатацептом было оправданным. Уже после первой инфузии препарата

у ребенка снизилась активность болезни. Дальнейшее лечение абатацептом обеспечило купирование активности суставного синдрома, восстановление функции во всех пораженных суставах, нормализацию лабораторных показателей активности и значительное повышение качества жизни девочки и ее семьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer E.J., Bass J., Baum J. Current proposed revision of JRA criteria // *Arthritis Rheum.* — 1997; 20 (Suppl.): 195.
2. Oliveira S., Ravelli A., Pistorio A. et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2007; 57: 35–43.
3. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* — 2007; 369: 767–778.
4. Ruperto N., Levinson J.E., Ravelli A. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status // *J. Rheumatol.* — 1997; 24: 945–951.
5. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада ко-стимуляции В лимфоцитов // *РМЖ.* — 2009; 17 (3): 2–7.
6. Davies P., Zhou L., Abraham R. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 280–289.
7. Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7 // *J. Exp. Med.* — 1991; 174 (3): 561–569.
8. Webb L.M., Walmsley M.J., Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2 // *Eur. J. Immunol.* — 1996; 26: 2320–2328.
9. Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion // *Arthritis Rheum.* — 2002; 46: 1470–1479.
10. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg // *N. Engl. J. Med.* — 2003; 349: 1907–1915.
11. Kremer J.M., Dougados M., Emery P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 2263–2271.
12. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2006; 144: 865–876.
13. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 353: 1114–1123.
14. Schiff M.H., Pritchard C., Huffstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (11): 1708–1714.
15. Schiff M., Keiserman M., Coddling C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67: 1096–1103.
16. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2008; 58: 953–963.
17. Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R. et al. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67: 1084–1089.
18. Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2006; 54: 2807–2816.
19. Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007; 66: 228–234.
20. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009; 68 (12): 1870–1877.
21. Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA [OP-0130] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (Suppl. II): 89.
22. Westhovens R., Kremer J., Moreland L. et al. Durable impact on disease activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated RA patients background methotrexate [FR10171] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008; 67 (Suppl. II): 341.
23. Weisman M.H., Durez P., Hallegua D. et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2006; 33: 2162–2166.
24. Sibilia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007; 25 (Suppl. 46): 46–56.
25. Bristol-Myers Squibb: Summary of product characteristic. 2007. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-PI-en.pdf>
26. Bigbee C.L., Gonchoroff D.G., Vratanos G. et al. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice // *Arthritis Rheum.* — 2007; 56: 2557–2565.
27. 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; 67 (Suppl. II): 178.
28. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // *Lancet.* — 2008; 372 (9636): 383–391.

О.В. Комарова, М.В. Матвеева, А.Н. Цыгин, Л.В. Леонова, А.Г. Тимофеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Эффективность и безопасность пролонгированной терапии циклоспорином детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

### Контактная информация:

Комарова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49, e-mail: komarova@nczd.ru

Статья поступила: 29.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье анализируются результаты успешного опыта длительного лечения детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Терапия циклоспорином (суточная доза 4–5 мг/кг массы тела) в сочетании с преднизолоном (1–1,5 мг/кг в течение 48 ч) проводилась 34 пациентам с фокально-сегментарным гломерулосклерозом в возрасте от 1,5 до 16 лет. Для индукции ремиссии у 21 ребенка выполнена пульс-терапия метилпреднизолоном (в дозе 30 мг/кг через день, 3–6 введений). Через 6 мес лечения, включавшего циклоспорин, полная клинико-лабораторная ремиссия стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС) была констатирована у 12 (35%) пациентов, частичная — у 9 (26%), сохранение активности СРНС отмечено у 13 (38%) больных. Через 12 мес терапии полная ремиссия СРНС отмечена у 18 (53%) детей, частичная — у 7 (21%), отсутствие эффекта от терапии — у 9 (26%). У 68% детей после достижения ремиссии СРНС доза преднизолона была снижена до минимальной поддерживающей, у 32% стероиды были отменены. Таким образом, лечение циклоспорином было эффективным у большинства детей с СРНС и фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Пролонгирование приема циклоспорина до 2-х лет и более возможно при регулярном контроле функции почек и отсутствии признаков нефротоксического действия препарата по данным повторной нефробиопсии.

**Ключевые слова:** дети, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин, метилпреднизолон.

155

O.V. Komarova, M.V. Matveyeva, A.N. Tsygin, L.V. Leonova, A.G. Timofeyeva

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

## Efficacy and safety of prolonged treatment with cyclosporine in children with focal segmental glomerulosclerosis

The article analyzes results of successful prolonged treatment of children with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Treatment with cyclosporine (median dose 4–5 mg/kg of body weight) combined with prednisolone (1–1.5 mg/kg/48 hours) was performed in 34 patients 1.5–16 years old with FSGS. Pulse-treatment with methylprednisolone (30 mg/kg every other day, 3–6 injections) was performed in 21 patients for the purpose of remission induction. In 6 month of treatment with cyclosporine, total clinical and laboratory remission of corticosteroid-resistant nephrotic syndrome (CRNS) was detected in 12 (35%) patients, partial one — in 9 (26%) patients, remaining CRNS — in 13 (38%) of children. In 12 months of treatment total remission of CRNS was detected in 18 (53%) children, partial one — in 7 (21%) children, unefficient treatment — in 7 (21%) patients. Dose of prednisolone was decreased to minimal supporting level in 68% of children, and in 32% of patients corticosteroids were canceled. Thus, treatment with cyclosporine was effective in most children with SRNS and FSGS. Prolonged administration of cyclosporine up to 2 years and longer can be performed if regular control of kidney function is provided and symptoms of nephrotoxic action of this drug is absent (according to results of repeated biopsy).

**Key words:** children, focal segmental glomerulosclerosis, cyclosporine, methylprednisolone.



Стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) — наиболее тяжелый вариант гломерулопатий у детей, ведущий к терминальной стадии почечной недостаточности. ФСГС выявляется у 40–80% больных с нефротическим синдромом при отсутствии ответа на стандартную терапию стероидами [1, 2].

Лечение СРНС с ФСГС представляет особую сложность для нефрологов, а неэффективность терапии свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациента. Спонтанная ремиссия СРНС с ФСГС наблюдается редко. Около половины детей с ФСГС достигают терминальной стадии почечной недостаточности уже в течение 5 лет с момента дебюта нефротического синдрома. По международным статистическим данным, 10% всех детей, которым проводится диализ, имеют ФСГС [3, 4].

Результаты рандомизированных, а также и одноцентровых проспективных исследований эффективности различных схем иммуносупрессивной терапии показывают, что циклоспорин является препаратом выбора для детей и взрослых со СРНС и ФСГС [5–8]. При этом предпочтительно назначение микроэмульсии циклоспорина (Сандиммун Неорал, Новартис) в связи с лучшей биодоступностью этой формы препарата. Начальная доза циклоспорина обычно составляет 3–5 мг/кг в сут. Для достижения терапевтического действия препарата необходимо достижение базовой концентрации циклоспорина в сыворотке крови 100–120 нг/мл и в пределах 600–900 нг/мл через 2 ч после приема препарата.

Монотерапия циклоспорином больных ФСГС в настоящее время не рекомендуется, так как процент полной и частичной ремиссии в таком случае, по данным ряда исследователей, не превышает 50% [8–10]. В большинстве работ по изучению эффективности различных схем терапии больных ФСГС продемонстрировано, что сочетание приема преднизолона в альтернирующем режиме с циклоспорином повышали частоту достижения ремиссии. В работах Tune B. M. и Mendoza S. A. было впервые показано, что включение в протокол лечения многократных внутривенных инфузий метилпреднизолона в сверхвысоких дозах улучшает прогноз у больных ФСГС [11]. Опыт нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН (2005–2008 гг.) по применению циклоспорина (Сандиммун Неорал) в сочетании со стероидной терапией для индукции ремиссии у 25 детей с ФСГС показал, что ремиссия достигалась в 72% случаев через год от начала лечения [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности длительного лечения циклоспорином в сочетании со стероидной терапией у детей с ФСГС.

Под наблюдением находились 34 пациента (18 девочек, 16 мальчиков) с морфологически подтвержденным диагнозом «Фокально-сегментарный гломерулосклероз». Возраст детей от полутора до 16 лет: в возрасте до 3 лет было 3 пациента; от 3 до 7 лет — 6; от 7 до 10 лет — 6; от 10 до 13 лет — 11; 14 лет и старше — 8 детей. Длительность заболевания к моменту начала терапии составляла от 5 мес до 7 лет (в среднем 16 мес). У 19 пациентов заболевание проявлялось изолирован-

ном СРНС, у 8 — СРНС сочетался с гематурией, у 7 — с гематурией и с артериальной гипертензией.

Всем детям ранее проводился стандартный курс терапии преднизолоном, в связи с неэффективностью которого констатирована стероидрезистентность. Помимо этого цитостатиками лечили 4 пациентов, цитостатиками в сочетании с метилпреднизолоном — 12, ингибиторами АПФ — 5 больных. К моменту начала терапии все дети находились в активной стадии СРНС без нарушения азотовыделительной функции почек. Контроль уровня азотемии осуществлялся 1 раз в месяц в течение всего курса лечения циклоспорином.

Для индукции ремиссии перед началом терапии циклоспорином у 21 пациента с наиболее выраженной активностью нефротического синдрома (протеинурия > 6 г/сут, гипоальбуминемия — < 15 г/л) проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно в дозе 30 мг/кг через день по 3–6 введений.

Циклоспорин (Сандиммун Неорал) назначали в средней дозе 4–5 мг/кг массы тела с достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови (базальная концентрация 100–150 нг/мл, в точке С2 — 800–1000 нг/мл). У двух больных потребовалось назначение препарата в дозе 7 мг/кг, у одного — 10 мг/кг. В сочетании с приемом циклоспорина все дети получали преднизолон перорально в альтернирующем режиме в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела.

Повторное обследование больных проводилось через 6, 12, 18 и 24 мес от начала лечения. Через 6 мес достижение полной клинико-лабораторной ремиссии выявлено у 12 (35%) детей, достижение частичной клинико-лабораторной ремиссии (протеинурия ≤ 0,5 г/сут) — у 9 (26%) детей. Сохранение активности нефротического синдрома отмечено в 13 (38%) случаях. Нарастания уровня креатинина в крови в группе детей, достигших полной или частичной ремиссии СРНС, а также у детей с сохраняющейся активностью, отмечено не было. При обследовании 34 больных через 12 мес от начала терапии сохранение полной клинико-лабораторной ремиссии установлено у всех 12 больных, достигших ее к 6 мес лечения. К окончанию 12-мес приема циклоспорина ремиссия СРНС была достигнута еще у 6 больных. Таким образом, через год от начала лечения полная ремиссия наблюдалась у 18 (53%) больных, частичная — у 7 (21%), отсутствие эффекта — у 9 (26%).

Уровень креатинина в крови у детей, достигших полной или частичной ремиссии СРНС, через 6 мес терапии циклоспорином, в целом, не отличался от исходных значений. Однако у 2 детей в этой группе констатировано повышение уровня креатинина более чем на 30% от нормального. Последующее уменьшение у этих детей дозы циклоспорина в два раза привело к нормализации уровня креатинина. В связи с отсутствием выраженной гиперазотемии в течение года, у всех больных терапия циклоспорином была продолжена в условиях ежемесячного мониторинга уровня креатинина крови. В группе детей с сохраняющейся активностью нефротического синдрома прирост креатинина через год от начала терапии циклоспорином в среднем составил 35% от исходных значений. У 4 детей уровень креатинина был на 50%



# 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/AM/AA/0208 Революция

ССАНДИММУН 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 «трансплантата 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, Кремфор® ЕП). **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, концентрации липидов в крови, концентрации 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. Реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния может приводить к развитию полиомавирусной нефропатии (особенно ассоциированной с ВК-вирусом) или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. 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 гиперкалиемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекрадиолом. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показании, 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, пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амфогликозиды, амфотерицин В, цитрофлоксацин,

ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксозол), НПВП, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифедипин, перкардин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, этопозид, зверолimus, сиролимус, репаглин, производные фибровой кислоты: кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, пероральные контрацептивы: дилтиазем, нифедипин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз: ималиниб, нефасадон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, окретоид, пробукол, орлистат, звербой продырявленный, тиклопидин, сульфипиразон, тербинафин, бозантен, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышенные артериальное давление, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушения функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгия. 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, пнеумония, 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 гипертензией. 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 С.А., Франция

#### Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерр ГмбХ&Ко.КГ, Германия

#### Упаковано

Р.П. Шерр ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Сколлинский

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.

 **NOVARTIS**  
INFECTIOUS DISEASES,  
TRANSPLANTATION  
& IMMUNOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить в ООО «Новartis Фарма»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268, <http://www.novartis.ru>

 **Неорал®**  
ЦИКЛОСПОРИН  
Постоянная эволюция, доказанные преимущества

выше исходного. В связи с чем лечение циклоспорином было отменено. В дальнейшем у всех этих больных развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

При обследовании больных через 12 мес от начала терапии циклоспорином выявлены следующие осложнения терапии:

- гипертрихоз — у 22 (56%) детей;
- гиперплазия десен — у 14 (41%);
- гиперурикемия — у 9 (26%).

К моменту начала лечения циклоспорином все дети находились на длительной стероидной терапии с развитием у большинства из них множественных осложнений. При достижении ремиссии нефротического синдрома на фоне терапии циклоспорином дозу преднизолона удалось снизить до минимальной поддерживающей у 68%, полностью отменить — у 32% больных в среднем к 6–7 мес от начала лечения.

В настоящее время под наблюдением находится 21 ребенок, длительность терапии циклоспорином которых составляет 2 года. У 16 из них сохраняется достигнутая ранее полная ремиссия нефротического синдрома без снижения азотовыделительной функции почек, у 5 — частичная ремиссия в функционально компенсированной стадии. В двух случаях отмечено повторное нарастание протеинурии до 1,5–2 г/сут с признаками гиперазотемии (повышение уровня креатинина крови на 30% от значений нормы) у одного из этих больных. Учитывая это, пациентам дополнительно проведено 4 пульсовых введения метилпреднизолона, что позволило достигнуть ремиссии в обоих случаях. У других 14 детей через 2 года терапии уровень креатинина в крови сохранялся в пределах возрастной нормы.

При катамнестическом обследовании в стационаре через 18 и 24 мес уровень сывороточного креатинина у пациентов находился в пределах нормы.

У 10 больных была проведена повторная нефробиопсия для исключения нефротоксического действия циклоспорина. Показаниями к биопсии служили:

- длительная (в течение 1,5 лет) терапия циклоспорином без гиперазотемии (4 пациента);
- нарастание гиперазотемии через 1,5 года от начала приема циклоспорина (1 пациент);
- длительная терапия циклоспорином в течение 2 лет без гиперазотемии (5 пациентов).

В связи с отсутствием гистологических признаков нефротоксического действия циклоспорина у 3 детей через 1,5 года и у 5 детей — через 2 года, лечение было продолжено с сохранением прежней дозы препарата. У 2 детей установлены признаки тубулоинтерстициальной токсичности препарата, в связи с чем доза циклоспорина была снижена в два раза. У ребенка с эпизодом гиперазотемии данных о нефротоксическом действии циклоспорина выявлено не было, однако доза препарата была снижена с 4 до 3 мг/кг, что привело к нормализации уровня креатинина в крови.

У 10 пациентов с полной клинико-лабораторной ремиссией СРНС и отсутствием признаков нефротоксического действия циклоспорина лечение продолжается уже в течение 2,5 лет. У 6 пациентов доза циклоспорина

после 2-летнего курса была снижена до 2–2,5 мг/сут, в двух случаях — продолжена в терапевтической дозе 4,5–5 мг/сут. При контрольном обследовании через 2,5 года от начала лечения гиперазотемии не выявлено. Одному ребенку, продолжающему получать циклоспорин в терапевтической дозе более 2-х лет и одному, получающему редуцированную дозу препарата, через 2,5 года была выполнена повторная биопсия почки. В обоих случаях не выявлено признаков нефротоксического действия циклоспорина. К настоящему времени длительность их лечения составляет 3 года 4 мес и 3 года 11 мес, соответственно.

По данным разных авторов, морфологический диагноз ФСГС выявляется у 30–50% детей с СРНС [13–14], по данным нашей клиники — у 42% пациентов с резистентным к терапии нефротическим синдромом [15]. Известно, что у большинства таких пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Выживаемость их значительно повышает достижение ремиссии нефротического синдрома, которую удается зафиксировать, по данным разных авторов, у 30–80% детей, находящихся на терапии циклоспорином [16–18]. По данным нашего исследования, лечение ФСГС, включавшее циклоспорин в сочетании с пероральной стероидной терапией, через 12 мес позволило достигнуть полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания более чем у половины больных, частичной — у каждого пятого. Наступлению ремиссии у больных с максимальной выраженной активностью нефротического синдрома до начала лечения циклоспорином способствовало применение пульс-терапии метилпреднизолоном. У двух пациентов повторное внутривенное введение метилпреднизолона в сверхвысоких дозах при нарастании протеинурии в условиях приема циклоспорина вновь приводило к ремиссии заболевания.

В настоящее время в литературе дискутируется вопрос о целесообразности и безопасности длительного курса приема циклоспорина. Уже неоднократно был продемонстрирован хороший эффект и переносимость циклоспорина при длительности лечения более 2,5–3 лет, максимально до 4 лет [19–21]. В соответствии с нашими данными, терапия циклоспорином в течение 2 лет пролонгирует достигнутую ранее ремиссию СРНС у больных с ФСГС. Более длительное применение циклоспорина также возможно, но при регулярном исследовании почечных функций и отсутствии признаков его нефротоксического действия по данным повторной нефробиопсии, сроки проведения которой (при отсутствии гиперазотемии) могут быть смещены к 2,5–3 годам от начала терапии циклоспорином.

В целом, исследование показало, что ремиссия СРНС на фоне сочетанной терапии стероидами в сверхвысоких дозах и циклоспорином длительным курсом (не менее 1 года) может быть достигнута у большинства (74%) больных с ФСГС. Ремиссия на фоне лечения циклоспорином позволяет снизить к 6–7 мес дозу преднизолона у 68% детей с ФСГС, а у 32% полностью отменить стероиды. Пролонгирование приема циклоспорина до 2-х лет и более возможно при ежемесячном контроле функции почек и при отсутствии признаков нефротоксичности по данным повторной биопсии почки.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Troyanov St., Wall C.A., Miller J.A. et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005; 16: 1061–1068.
2. Braden G.L., Mulhern J.G., O'Shea M.H. et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000; 35 (5): 878–883.
3. Ichikawa I., Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis // *Pediatr. Nephrol.* — 1996; 10 (3): 347–391.
4. Korbet S.M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002; 62: 2301–2310.
5. Lieberman K.V., Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996; 7 (1): 56–63.
6. Ehrlich J.H., Pape L., Schiffer M. Corticosteroid-resistant nephrotic syndrome with focal and segmental glomerulosclerosis: an update of treatment options for children // *Paediatr. Drugs.* — 2008; 10 (1): 9–22.
7. Rydel J.J., Korbet S.M., Borok R.Z., Schwartz M.M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment // *Am. J. Kidney Dis.* — 1995; 25: 534.
8. Meyrier A., Simon P., Perret G., Condamine-Meyrier M.C. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporine // *Ann. Br. Med. J.* — 1986; 292: 789–792.
9. Suthanthiran M., Strom T.B. Immunoregulatory drugs: mechanistic basis for use in organ transplantation // *Pediatr. Nephrol.* — 1997; 11 (5): 651–657.
10. Scheinman R.I., Cogswell P.G., Lofquist A.K., Baldwin A.S. Role of transcription activation of  $\text{I}\kappa\beta\alpha$  in mediation of immunosuppression by glucocorticoids // *Science.* — 1995; 270: 283–286.
11. Tune B.M., Mendoza S.A. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001; 12: 44–47.
12. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Леонова Л.В. и др. Терапия циклоспорином А у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом // *Вопросы современной терапии.* — 2009; 8 (5): 93–97.
13. Joshua Y., Kausma A., Kitching R. A New approach to idiopathic nephrotic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007; 18: 2621–2622.
14. Klein M., Radhakrishnan J., Appel G. Cyclosporine treatment of glomerular diseases // *Ann. Rev. Med.* — 1999; 50: 1–15.
15. 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, 2005; 107–128.
16. Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003; 18 (Suppl. 5): 34–37.
17. Niaudet P. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology // *J. Pediatr.* — 1994; 125 (6): 981–986.
18. Waldo F.B., Benfield M.R., Kohaut E.C. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone // *Pediatr. Nephrol.* — 2009; 12 (5): 397–400.
19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations // *Kidney Int. Suppl.* — 1999; 70: 26–32.
20. 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; 20 (11): 2433–2438.
21. Meyrier A., Noel L.H., Auriche P., Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie // *Kidney Int.* — 1994; 45 (5): 1446–1456.

## Из истории медицины

### Флоренс Найтингейл: Леди с лампой

12 мая во всем мире празднуют день медицинских сестер. В этот день родилась Флоренс Найтингейл (1820–1910) — первая английская сестра милосердия.

Для девушки, родившейся в очень состоятельной семье, Флоренс мало отвечала негласным требованиям своего века. Казалось неслыханным, что молодая знатная леди вдруг взялась за работу, а уж тем более, за работу, связанную с больными. Не придавая значения недовольству близких и осуждению общества, в 1851 году девушка отправилась в Кайзерверт и начала там учебу. Семья, скрывая правду, объявила, что Флоренс уехала лечиться на воды: родные стеснялись сказать, что она проходит учебу, чтобы стать сестрой милосердия.

Лекции по медицине и практическая подготовка с упором на комплексную медикаментозную и психологическую помощь составляли курс обучения в немецкой школе дьяконов. Все это впоследствии стало ядром разработанной ею системы подготовки сестер милосердия.

Осенью 1853 года вспыхнула Крымская война. Англия и Франция вмешались в борьбу России и Турции на стороне последней. Англичане перебрасывали свои войска в Крым через специально созданную военную базу в Турции. Там же был разбит полевой госпиталь для раненых солдат, эвакуированных из Крыма. Катастрофическое положение в госпитале начало исправляться благодаря усилиям Флоренс и ее помощниц, среди которых

были монахини и сестры милосердия: менее чем за шесть месяцев смертность в лазаретах снизилась с 42% до 2,2%.

Крымская война сделала Флоренс национальной героиней. Вернувшиеся с фронта солдаты рассказывали о ней легенды, называя ее «леди с лампой», потому что по ночам с лампой в руках она сама обходила палаты с больными.

В 1856 году Флоренс на свои деньги поставила в Крыму над Балаклавой большой крест из белого мрамора в память о солдатах, врачах и медсестрах, погибших в Крымской войне. Через год, в рамках проводимых реформ, Ф. Найтингейл добилась того, чтобы больницы были оснащены системами вентиляции и канализации; больничным персоналом в обязательном порядке проходил необходимую подготовку; в больницах велась строгая статистическая обработка всей информации. Была организована военно-медицинская школа.

Созданный во время войны «Фонд Найтингейл», позволил ей не ограничиться созданием научных-популярных работ («Заметки о госпиталях», «Заметки об уходе за больными»), а перейти к практической деятельности — к созданию первой в мире Школы сестер милосердия (1860). Лондонская школа на базе госпиталя святого Фомы закрылась лишь в 1996 году, после 136 лет успешной деятельности. Долгие годы работы с людьми помогли Ф. Найтингейл прийти к важному выводу: чаще всего больные страдают от недостатка внимания и заботы, а не от при-



чин, непосредственно связанных с самой болезнью. Главная же задача — пробудить в человеке его внутренние силы для борьбы с недугом.

В 1912 году была учреждена медаль имени Флоренс Найтингейл. Каждые 2 года международный комитет Красного Креста в день 12 мая присуждает 50 медалей за исключительные моральные и профессиональные качества — это высшая награда для медсестер и медбратьев.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Новые возможности в лечении тяжелого системного варианта ювенильного артрита

### Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 25.07.2010 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

В статье представлен клинический случай (девочка в возрасте 9 лет) тяжелого течения системного варианта ювенильного артрита, резистентного к терапии глюкокортикоидами и классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента, полученного генно-инженерным путем, — тоцилизумаба: уже к 8 нед от начала терапии у пациентки купировались экссудативные изменения в суставах, утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Девочка стала более активной, улучшился эмоциональный фон. К 4 нед терапии нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка. Препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный артрит, лечение, тоцилизумаб.

160

У 10–20% детей ювенильный артрит протекает с широким спектром внесуставных проявлений, таких как фебрильная лихорадка, миоперикардит, пневмонит, полисерозит [1]. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно [1–3]. У 50% пациентов прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. В то же время длительное применение глюкокортикоидов приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости,

задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу [1–3].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Таким препаратом является тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ) 6, о чем свидетельствует представленное клиническое наблюдение.

**Больная П.**, возраст 9 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с августа 2009 г. Девочка родилась от четвертой

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

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

## New opportunities in treatment of severe systemic type of juvenile arthritis

The article presents a case report of a severe clinical course of systemic type of juvenile arthritis, resistant to treatment with corticosteroids and classic immunosuppressive agents in girl 9 years old. Biological agent — tocilizumab showed beneficial effect: exudative lesions of joints, morning joint stiffness stopped and the range of motions restored in almost all affected joints in 8 weeks of treatment. A girl became more active, her emotional state improved. Laboratory signs of disease's activity (ESR, concentration of C-reactive protein in plasma) were normalized in 4 weeks. The drug induced development of clinical and laboratory remission of a disease.

**Key words:** children, juvenile arthritis, treatment, tocilizumab.



беременности, протекавшей физиологически (1 и 2-я беременность закончились самопроизвольными выкидышами, 3-я — родами здоровой девочки). Роды срочные, со стимуляцией. Масса при рождении составила 3200 г, длина тела — 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка была приложена к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находилась до 6-месячного возраста, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До возраста 1,5 лет вакцинация проводилась согласно календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания — острые респираторные инфекции (ОРИ) 2–3 раза в год, из детских инфекций перенесла краснуху. Наследственность отягощена по ревматическим заболеваниям: у отца — ревматоидный артрит.

Девочка заболела в июне 2003 г. (в возрасте 2 лет), когда после травмы у нее появилась припухлость правого коленного и левого лучезапястного суставов. Консультирована хирургом в Детской республиканской больнице по месту жительства, исключена острая хирургическая патология. Ребенку были назначены мази, содержащие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Эффекта от лечения не отмечалось. Через несколько дней у пациентки начались подъемы температуры тела до 38°C в утренние часы, появилась припухлость обоих коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук.

В начале июля 2003 г. больная была госпитализирована в кардиоревматологическое отделение в стационар по месту жительства. Состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные подъемы температуры тела до 38–39°C, экссудативные изменения в лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, выраженная болезненность и ограничение движения в них. Из-за боли при движении в суставах девочка не могла ходить. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до  $18 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 66 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — резко положительный С-реактивный белок — СРБ (++++). В ходе проведенного обследования у пациентки исключалось наличие инфекционного и онкогематологического процессов. Был установлен диагноз: «ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант». Девочке назначались НПВП, проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном, инфузии иммуноглобулина человеческого нормального. Отсутствие эффекта от терапии явилось основанием для назначения преднизолона для перорального приема в суточной дозе 20 мг (около 1,3 мг/кг массы тела). Также был назначен метотрексат в дозе 2,5 мг/нед ( $7,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела в неделю). На фоне лечения прекратились подъемы температуры, купировалась припухлость пораженных суставов, восстановился объем движений в них, нормализовались лабораторные показатели активности болезни. Пациентка была выписана под наблюдение детского ревматолога с рекомендациями постепен-

ного снижения дозы преднизолона для перорального приема.

Состояние девочки ухудшилось в ноябре 2003 г., когда после перенесенной ОРИ на фоне снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут вновь появились экссудативные изменения в коленных и голеностопных суставах, болезненность и ограничение движений в них, отмечены подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до  $16 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ до 54 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+++). Ребенку проводилась внутривенная терапия метилпреднизолоном и внутрисуставные инъекции триамцинолона, доза метотрексата была повышена до  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела в неделю. На фоне лечения состояние пациентки несколько улучшилось: купировалась лихорадка, вырос объем движений в суставах, однако полностью купировать суставной синдром не удалось, сохранялись жалобы на утреннюю скованность длительностью до 60 мин.

Очередное обострение болезни развилось в январе 2004 г. Оно проявлялось фебрильной лихорадкой, экссудативными изменениями в суставах, высокими лабораторными показателями активности. Несмотря на внутривенные и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, сохранялась высокая активность заболевания.

Весной 2004 г. девочка была госпитализирована в ревматологическое отделение одной из московских клиник. Состояние было расценено как среднетяжелое. Отмечались экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах. В клиническом анализе крови были выявлены лейкоцитоз до  $14 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ до 24 мм/ч; в иммунологическом анализе крови — положительный СРБ (+). Ребенку была продолжена терапия метотрексатом в дозе  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела в неделю в сочетании с НПВП (нимесулид); были проведены внутрисуставные пункции с введением бетаметазона. Пациентка была выписана из клиники с рекомендациями продолжать снижение дозы преднизолона.

В течение последующих 5 лет ребенок наблюдался у кардиоревматолога по месту жительства. Состояние девочки несколько улучшилось, реже отмечались обострения суставного синдрома, тем не менее внутрисуставные введения глюкокортикоидов проводились с частотой 1 раз в 2–3 месяца. В качестве базисной противоревматической терапии больная продолжала получать метотрексат в дозе  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхности тела в неделю. К ноябрю 2008 г. преднизолон для перорального приема был полностью отменен.

Ухудшение состояния развилось в июле 2009 г., когда после инсоляции девочка начала лихорадить с повышением температуры до фебрильных значений, увеличилось число суставов с активным артритом, суставной синдром вновь стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлеклись шейный отдел позвоночника и тазобедренные суставы. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. Клинические проявления болезни сопровождались повышением лабораторных показателей активности: числа лейко-

цитов до  $15 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — до 42 мм/ч; сывороточная концентрация СРБ (+++).

Ребенку были назначены НПВП (диклофенак), доза метотрексата была повышена до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю, проведены инъекции глюкокортикоида в коленные и голеностопные суставы. Несмотря на проводимую терапию, состояние девочки не улучшилось. Для определения тактики дальнейшего лечения на 7 год от начала болезни ребенок был направлен в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

При поступлении состояние пациентки было расценено как тяжелое. У ребенка отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных значений. Суставной синдром носил полиартикулярный характер с поражением локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп; девочка неплотно собирала пальцы в кулак; движения в указанных суставах были ограничены и болезненны. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 120 мин. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. При поступлении в отделение также обращали на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами, больная была плаксива и эмоционально подавлена. При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось повышение числа лейкоцитов до  $13 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов — до  $654 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ — до 70 мм/час, в иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ до 22,2 мг% (при

норме < 0,8 мг%) (см. табл.). По данным компьютерной томографии коленных суставов выявлен окколосуставной остеопороз, единичные эрозии костной ткани. Диагноз «юношеский артрит с системным началом» (согласно МКБ X — М 08.2) не вызывал сомнений.

Согласно разработанному в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН протоколу лечения больных с тяжелым системным вариантом ювенильного артрита, девочке была начата внутривенная терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю [4]. Было проведено 4 внутривенных введения метотрексата. На фоне лечения состояние больной не стабилизировалось: длительность утренней скованности увеличилась до 180 мин. Суставной синдром прогрессировал: наросли экссудативные изменения в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, мелких суставах кистей и стоп, (рис. 1–7 А). Наряду с этим появилось ограничение движений в шейном отделе позвоночника и тазобедренных суставах. В течение первой половины дня девочка не ходила, себя не обслуживала и нуждалась в постоянной помощи матери. По данным контрольного клинического и иммунологического анализов крови, активность ревматоидного процесса не снижалась (см. табл.). Состояние больной также утяжелялось развившимся «синдромом отмены» через 1 мес после последнего внутрисуставного введения стероидов, который проявился фебрильной лихорадкой, увеличением интенсивности болевого синдрома. Несмотря на развитие синдрома отмены, глюкокортикоиды не вводились. Согласно протоколу лечения в случае недостаточной эффективности внутривенной терапии метотрексатом

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии тоцилизумабом у больной П.

Показатели	Сентябрь 2009 г.	Октябрь 2009 г.	Ноябрь 2009 г.	Март 2010 г.	Июнь 2010 г.
	до назначения терапии тоцилизумабом	через 4 нед	через 8 нед	через 6 мес	через 9 мес
Длительность утренней скованности, мин	120	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	31	10	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	31	10	0	0	0
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	90	20	0	0	0
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	2,5	1,5	0,2	0,2	0
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,8	4,77	4,42	4,52	4,66
Гемоглобин, г/л	88	110	122	124	128
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13	8,56	6,84	8,51	7,62
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	654	312	286	304	311
СОЭ, мм/ч	70	15	5	10	8
СРБ, мг/л (норма < 0,8 мг%)	22	3,2	отр	отр	отр

*Примечание.*

ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CHAQ — опросник оценки здоровья детей.

в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю в течение последовательных 4 недель, начиная с 5 недели проводится комбинированная терапия метотрексатом в той же дозе в сочетании с циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела в сут в течение последующих 4 недель. Однако в данном случае внутривенную пульс-терапию метотрексатом можно было признать полностью неэффективной. Признаки агрессивного течения заболевания (генерализованный суставной синдром, нарастающая высокая иммунологическая активность, гормонозависимость, неэффективность проводимой стандартной иммуносупрессивной терапии) явились основанием для отступления от Протокола и назначения пациентке терапии препаратом тоцилизумаб.

Выбор препарата определялся тем, что ИЛ 6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, который отвечает за развитие внесуставных проявлений ювенильного артрита, таких как лихорадка, тромбоцитоз [5, 6]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления: С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [7]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия, которая развивается за счет стимуляции ИЛ 6 секреции гепатоцитами гепсидина, который в свою очередь уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [8–11]. В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [11, 12]. 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 у детей с ювенильным артритом [11, 12].

Таким образом, развитие системных проявлений ревматоидного артрита — усталости, депрессии, лихорадки, повышение концентрации белков острой фазы воспаления, снижение концентрации железа, анемия, тромбоцитоз, а также такого грозного осложнения системного ревматоидного артрита как амилоидоз, связываются с гиперпродукцией ИЛ 6 [13]. Учитывая важнейшую роль ИЛ 6 в развитии как суставных, так и внесуставных проявлений ювенильного артрита, девочке был назначен препарат, ингибирующий рецепторы ИЛ 6 и, следовательно, активность самого цитокина — тоцилизумаб.

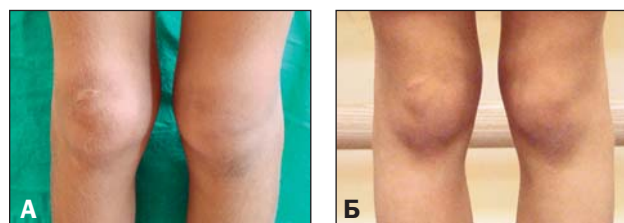
Тоцилизумаб (Актэма, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [14]. Препарат зарегистрирован в Европе для лечения ревматоидного артрита [15], а в Японии — ревматоидного артрита, полиартикулярного и системного вариантов ювенильного артрита [16].

На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у детей с поли-

**Рис. 1.** Общий вид больной до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



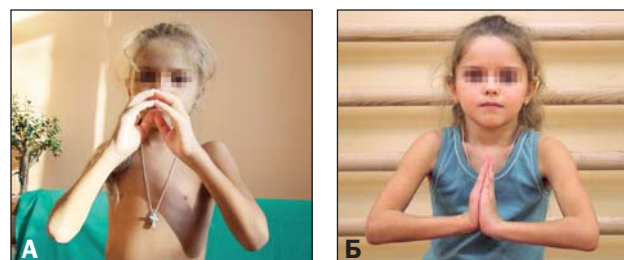
**Рис. 2.** Припухлость коленных суставов до начала терапии (А) и купирование припухлости на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



**Рис. 3.** Функциональная способность коленных суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

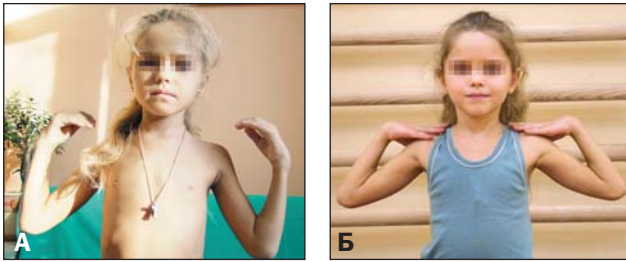


**Рис. 4.** Функциональная способность лучезапястных суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)

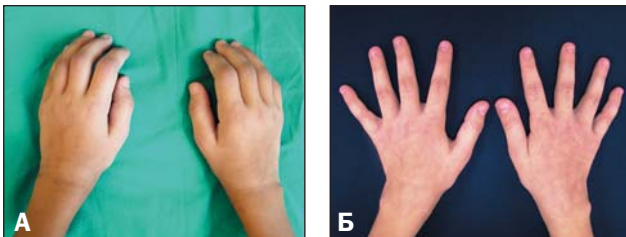




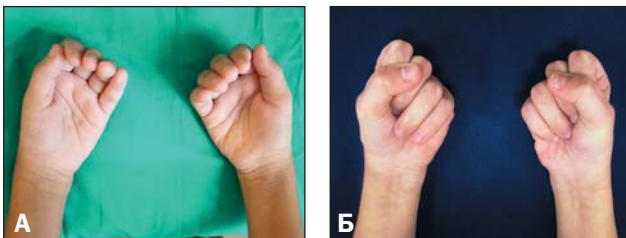
**Рис. 5.** Функциональная способность локтевых суставов до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



**Рис. 6.** Припухлость мелких суставов кистей до начала терапии (А) и купирование припухлости на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



**Рис. 7.** Функциональная способность суставов кистей до (А) и на фоне лечения тоцилизумабом (Б)



артикулярным и системным вариантами ювенильного артрита [17–24]. Одним из них является рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности тоцилизумаба у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита (III фаза) [20]. В исследование были включены больные в возрасте от 2 до 19 лет. Исследование состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой рандомизированной плацебоконтролируемой и 48-недельной — открытой. Оно проходило в 8 медицинских центрах Японии. Пациенты, у которых было зарегистрировано 30%-е улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi) и больные, у которых сывороточная концентрация СРБ была  $< 5$  мг/л через 6 недель открытой фазы исследования, были рандомизированы во вторую слепую фазу на 2 группы. Дети первой группы лечились тоцилизумабом, дети второй группы — 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.

Эффективность оценивалась по педиатрическим критериям ACR Pedi, 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 (ограничением движений) и СОЭ. Показатели ACR Pedi 30, 50 и 70 определяются как минимум 30, 50 или 70%-м улучшением, по сравнению с исходным значением, не менее 3 из 6 показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем одного показателя [25]. 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.

В конечном итоге, в исследование вошло 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее получали терапию глюкокортикоидами, большинство лечились иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов была средняя степень активности болезни: уровень СОЭ 44,5 (8–125) мм/ч, концентрации СРБ 43,5 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка отмечалась у 49 (88%) из 56 детей.

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе показал, что 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно. Через 2 нед у 48 (86%) больных сывороточная концентрация СРБ была  $< 5$  мг/л. Однако через 6 нед терапии тоцилизумабом только у 44 (79%) пациентов определялось сочетание двух критериев: ACR Pedi 30 и снижение концентрации СРБ в сыворотке крови  $< 5$  мг/л. В начальной открытой фазе число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления, уменьшилось с 49 (88%) до 33 (59%).

Двойную слепую фазу с улучшением по критерию ACR Pedi 30 и сывороточной концентрацией СРБ  $< 5$  мг/л завершили 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, и только 4 (17%) из 23, получавших плацебо. Улучшение по критериям ACR Pedi 50 и 70 отмечалось у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей группы тоцилизумаба, соответственно, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей — в группе плацебо [20].

В завершающей открытой 48-недельной фазе участвовало 50 детей, 48 (96%) продолжали получать тоцилизумаб. Через 48 нед 30, 50 и 70%-е улучшение по критериям ACR Pedi было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно: СОЭ снизилась до 3 (0–12) мм/ч, т.е. на 93% (100–79), сывороточная концентрация СРБ — до 0,1 (0–2) мг/л, т.е. на 100% (100–95). Необходимо отметить, что концентрация гемоглобина повысилась со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, а число тромбоцитов снизилось с 418 (168–862) до 302 (131–556)  $\times 10^9$ /л.

На протяжении исследования все пациенты лечились глюкокортикоидами в стабильной дозе. В дальнейшем



# АКТИВНЫЙ ТЕМП жизни без РА



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

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

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

 **АКТЕМРА®**  
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.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)





**Рис. 8.** На фоне лечения тоцилизумабом улучшились эмоциональный фон и качество жизни нашей пациентки



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

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, не закончивших вторую и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба состояние улучшилось [20]. Анализ безопасности показал, что в третьей фазе исследования отмечалось 13 серьезных нежелательных реакций, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. 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%) из 56 больных. Повышение концентрации аланинаминотрансферазы отмечалось у 16 (29%), аспартатаминотрансферазы — у 12 (21%), лактатдегидрогеназы — у 10 (18%) детей. Четырем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования. В следующей фазе оценивалась эффективность и безопасность длительного лечения тоцилизумабом у пациентов с системным вариантом ювенильного артрита [18]. В исследование было включено 56 детей из описанного выше исследования эффективности и безопасности тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита III фазы и 11 детей из исследования эффективности и безопасности препарата II фазы (29 мальчиков и 38 девочек). Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года), максимально — 324 нед

(6 лет); 53 из 67 пациентов (79%) продолжили лечение тоцилизумабом четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3-х лет случаев оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний и смертельных случаев не было. Улучшение по критериям ACR Pedi 30, 50, 70 и 90 было выявлено у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ( $n = 58$ ), и у 96, 96, 88 и 73% больных через 168 нед ( $n = 51$ ) лечения, 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 от последней инфузии тоцилизумаба, что послужило причиной возобновления терапии [18].

Учитывая все выше изложенное, пациентке П. был назначен тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед внутривенно. Назначение препарата было одобрено Ученым советом, локальным Этическим и Формулярным комитетами НЦЗД РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения купировалась лихорадка, девочка стала более активной, через 2 нед лечения исчезла утренняя скованность, к 8 нед полностью купировались экссудативные изменения в пораженных суставах, значительно вырос объем движений в них (рис. 1–7 Б); через 4 нед нормализовались лабораторные показатели активности заболевания (см. табл.). Лечение тоцилизумабом также оказало позитивное влияние на качество жизни больной, улучшило физическую активность и эмоциональное состояние ребенка (рис. 8). Через 2 мес терапии у пациентки был зарегистрирован статус неактивной болезни [26], в связи с чем было принято решение об увеличении интервала между введениями препарата до 4 нед.

Девочке продолжают проводиться внутривенные инфузии тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в условиях ревматологического стационара в течение 9 мес. У ребенка полностью купировался болевой синдром и воспалительные изменения в суставах. В связи с этим полностью отменена терапия НПВП. Единственными нежелательными явлениями терапии являются случаи нейтропении средней степени (снижение числа нейтрофилов до  $1,1–1,3 \times 10^9$ /л), зарегистрированные трижды на следующий день после инфузии тоцилизумаба. Число нейтрофилов восстанавливалось после введения филграстима в дозе 5 мкг/кг массы тела. На фоне лечения тоцилизумабом у девочки развилась ремиссия заболевания.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующееся лихорадкой, полиартикулярным поражением суставов, быстрой инвалидизацией, низким качеством жизни, неэффективностью метотрексата, глюкокортикоидов для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения. Назначение гуманизованных моноклональных антител к рецептору ИЛ 6 индуцировало снижение клинических и лабораторных

показателей активности болезни, развитие ремиссии болезни, обеспечило полное восстановление функции суставов, повышение качества жизни, а также позволило преодолеть гормонозависимость в короткие сроки. Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение препарата. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность тоцилизумаба для лечения системного варианта ювенильного артрита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. — Philadelphia: WB Saunders, 2005.
2. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 14–25.
3. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под ред. Баранова А. А. — М., 2007; 368.
4. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Апаева Д. В. и др. Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (1): 29–34.
5. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1995; 13: 2585–2593.
6. 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; 69: 1465–1469.
7. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // FEBS Lett. — 1988; 232: 347–350.
8. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. — 2004; 113: 1271–1276.
9. Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C. et al. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987; 84: 9035–9039.
10. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // Eur. J. Immunol. — 1990; 20: 1927–1931.
11. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology. — 1997; 66: 54–62.
12. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // Diabetes Obes. Metab. — 2005; 7: 729–736.
13. Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // Autoimmun. Rev. — 2008; 7: 223–228.
14. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008; 181: 151–160.
15. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandoes/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf>
16. 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. URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp>
17. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66 (Suppl. II): 550.
18. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 715.
19. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
20. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // Lancet. — 2008; 371: 998–1006.
21. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 818–825.
22. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 118.
23. Quartier P., Maire D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRIO462] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
24. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 719.
25. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum. — 1997; 40: 1202–1209.
26. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004; 31 (11): 2290–2294.

Н.А. Ильенкова<sup>1</sup>, И.П. Артюхов<sup>1</sup>, Л.В. Степанова<sup>2</sup>, А.В. Шульмин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Красноярская городская детская больница № 4

## Эффективность наблюдения врачом-аллергологом детей с бронхиальной астмой с оценкой их качества жизни

### Контактная информация:

Ильенкова Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 220-19-70

Статья поступила: 17.08.2009 г., принята к печати: 16.08.2010 г.

168

Бронхиальная астма (БА), которой страдает более 200 млн человек во всем мире [1], представляет собой значительную социальную проблему [2–5]. Дыхательный дискомфорт, удушье, сопровождающиеся страхом смерти, постоянное ожидание приступа, привязанность к определенным лекарствам с одной стороны и боязнь перед этими лекарствами с другой — все это и многое другое делает жизнь больного в значительной степени отличающейся от жизни окружающих [1].

Учитывая высокую распространенность и большое медико-социальное значение БА, изучение качества жизни при этом заболевании является крайне актуальной задачей [1]. Исследование качества жизни и влияние врачебной тактики на показатели качества жизни следует рассматривать как одно из приоритетных направлений современной терапии бронхиальной астмы и организации медицинской помощи пациентам [2–6].

Целью настоящего исследования явилась динамическая оценка уровня качества жизни у детей с БА в ходе их регулярного наблюдения врачом-аллергологом.

Исследование было проспективным, продолжительностью 12 мес. Объектом исследования явились дети с БА, которые до момента включения в исследование наблюдались преимущественно участковыми педиатрами. Критериями включения в исследование являлись:

- давность диагностики БА не менее 1 года;
- возраст пациентов от 8 до 12 лет.

На базе Городской детской больницы № 4 г. Красноярск была организована система амбулаторных плановых визитов к детскому аллергологу с обязательным участием пациентов и членов их семей в «Астма-школе». При каждом визите осуществлялось мониторинг состояния детей с БА, коррекция текущего лечения согласно принципам ступенчатой терапии БА [1] и диагностика осложнений. При стабильном состоянии пациента интервал между плановыми визитами не превышал 3 мес. Все пациенты были распределены по группам в зависимости от тяжести БА, которая была определена на старте исследования согласно основным положениям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008) [1].

В ходе регулярного наблюдения врачом-аллергологом осуществлялось динамическое оценивание качества жизни детей с БА в каждой группе пациентов с контрольными точками: исходно — 3–6–9–12 мес. Оценка качества жизни проводилась с помощью адаптированного к нашей экономической и социальной формации опросника Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire [2]. Нами использовалась форма «В» данного опросника

Н.А. Ilyenkova<sup>1</sup>, I.P. Artyuhov<sup>1</sup>, L.V. Stepanova<sup>2</sup>, A.V. Shul'min<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Krasnoyarsk City Children's Hospital № 4

Effectiveness of observation of children with bronchial asthma and evaluation of their quality of life by allergologist



для детей в возрасте 8–12 лет, в которой основными параметрами качества жизни являются:

- качество активной жизни — участие пациента в активных играх, занятиях физкультурой, спортом и т.д.; диапазон ответов от 7 (низкое) до 35 баллов (высокое качество);
- качество пассивной жизни — удовлетворение от чтения, просмотра телевизора, спокойного времяпровождения дома и т.д.; диапазон ответов от 4 (низкое) до 20 баллов (высокое качество);
- тяжесть БА — частота симптомов астмы, мнение ребенка о тяжести астмы у него, пропущенных школьных дней, ночных пробуждениях, эпизодах одышки, кашля; диапазон ответов от 6 (асимптоматичен) до 23 баллов (тяжелая астма);
- дистресс — эмоциональное ощущение ребенком симптомов астмы и социальные проблемы, с ней связанные; диапазон ответов от 6 (низкий) до 30 баллов (высокий дистресс).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.) и пакета программ «Biostat». После предварительной оценки распределения значений изученных количественных показателей был установлен их несимметричный характер. В связи с этим описание количественных признаков было выполнено с помощью медианы (25; 75-го перцентиля). Изменение

количественных показателей в ходе наблюдения анализировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

В исследование включено 102 пациента с БА. С легкой интермиттирующей БА было 22 (22%) пациента, медиана возраста — 10 (9; 10,5) лет, из них мальчиков — 10 (45%) и девочек — 12 (55%); с легкой персистирующей БА — 30 (29%) детей; возраст — 10 (8; 10,5) лет, из них мальчиков — 16 (53%) и девочек — 14 (47%); со среднетяжелой БА — 28 (27%) пациентов, возраст — 9 (8; 10) лет, из них мальчиков — 16 (57%) и девочек — 12 (43%); с тяжелой БА — 22 (22%) пациента, возраст — 9 (8; 10,5) лет, из них мальчиков — 12 (55%) и девочек — 10 (45%).

В ходе регулярного наблюдения врачом-аллергологом пациентов с БА установлено, что в группе детей с легкой интермиттирующей БА исходная оценка качества активной жизни увеличилась на 1,0 (0,5; 2,0) балл через 6 мес ( $p < 0,05$ ), на 2,0 (1,0; 4,0) балла — через 12 мес ( $p < 0,001$ ). При анализе качества пассивной жизни, тяжести БА и дистресса статистически значимого изменения этих показателей на протяжении всего исследования обнаружено не было (см. табл.).

У пациентов с легкой персистирующей БА исходная оценка качества активной жизни увеличилась на 1,0 (1,0; 2,0) балл через 6 мес ( $p < 0,001$ ) и максимально на 3,5 (3,0; 5,0) балла — через 9 мес ( $p < 0,001$ ).

**Таблица.** Характеристика качества жизни у больных БА и его изменение в ходе наблюдения врачом-аллергологом

Диагноз	Компоненты качества жизни	Период наблюдения				
		исходно	через 3 мес	через 6 мес	через 9 мес	через 12 мес
Легкая интермиттирующая БА	КАЖ	32 (30; 33)	32 (31; 33)	33 (32; 33)*	33,5 (33; 34)*	34 (34; 34)*
	КПасЖ	16 (16; 17)	16 (16; 17)	16,5 (16; 18)	16,5 (16; 18)	16,5 (16; 18)
	Тяжесть БА	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (6; 6)
	Дистресс	7 (6; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 7)	7 (6; 6)
Легкая персистирующая БА	КАЖ	28,5 (25; 30)	28,5 (26; 31)	29,5 (27; 31)*	32 (30; 33)**	32 (32; 34)**
	КПасЖ	16 (15; 17)	16 (16; 17)	16,5 (15; 17)	16 (16; 18)	16 (16; 18)
	Тяжесть БА	13 (10; 15)	9 (7; 11)**	8 (6; 10)**	6 (6; 6)**	6 (6; 6)**
	Дистресс	16 (16; 17)	14 (10; 14)**	8,5 (6; 13)**	6 (6; 6)**	6 (6; 6)**
Среднетяжелая БА	КАЖ	24 (19,5; 26)	24,5 (23; 26)	27,5 (23,5; 28)**	29,5 (28; 32)**	32,5 (31; 33)**
	КПасЖ	20 (19; 20)	20 (19; 20)	20 (19; 20)	20 (19; 20)	20 (19; 20)
	Тяжесть БА	17 (16; 21)	16 (16; 17)*	11 (9; 16)**	6 (6; 9)**	6 (6; 6)**
	Дистресс	22 (21; 23)	19 (19; 20)**	16 (9; 19)**	6 (6; 9)**	6 (6; 8)**
Тяжелая БА	КАЖ	15 (14; 17)	17 (16; 18)**	18 (16; 30)**	25 (19; 32)**	29,5 (21; 32)**
	КПасЖ	20 (20; 20)	20 (20; 20)	20 (20; 20)	20 (20; 20)	20 (20; 20)
	Тяжесть БА	22 (21; 22)	21 (15; 22)	19 (15; 21)**	15 (15; 17)**	10 (6; 11)**
	Дистресс	24 (23; 26)	24 (16; 25)	20 (15; 25)*	15,5 (15; 20)**	11 (6; 12)**

*Примечание.*

БА — бронхиальная астма; КАЖ — качество активной жизни; КПасЖ — качество пассивной жизни;

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с исходным показателем.

Оценка качества пассивной жизни в ходе наблюдения существенно не изменилась. Вместе с тем было отмечено снижение оценки тяжести БА на 4,0 (3,0; 4,0) балла от исходного уровня уже через 3 мес ( $p < 0,001$ ), с максимальной разницей — 7,0 (4,0; 9,0) баллов через 9 мес наблюдения ( $p < 0,001$ ). Оценка по шкале дистресса у пациентов этой группы снизилась на 2,0 (2,0; 6,0) балла через 3 месяца ( $p < 0,001$ ) и максимально на 10,0 (6,0; 11,5) баллов — через 9 мес ( $p < 0,001$ ; см. табл.).

В группе детей со *среднетяжелой* БА повышение оценки качества активной жизни на 3,5 (2,0; 4,0) балла отмечалось через 6 мес ( $p < 0,001$ ), наибольшее увеличение — на 8,5 (7,0; 12,5) балла происходило через 12 мес ( $p < 0,001$ ). Показатель качества пассивной жизни в ходе исследования не изменился. Отмечалось снижение оценки тяжести БА на 1,0 (0,5; 4,0) балл от исходного уровня уже через 3 мес ( $p < 0,05$ ), притом что максимальное снижение на 11,0 (10,0; 12,0) баллов было зафиксировано через 9 мес наблюдения ( $p < 0,001$ ). Оценка качества жизни по шкале дистресс через 3 мес снизилась на 3,0 (2,0; 3,0) балла ( $p < 0,001$ ), через 6 мес — на 6,0 (5,0; 13,0) баллов, максимально через 9 мес — на 16,0 (14,0; 16,0) баллов ( $p < 0,001$ ) (см. табл.).

У детей с *тяжелой* БА увеличение показателя качества активной жизни на 2,0 (1,0; 2,0) балла от исходного уровня отмечалось через 3 мес ( $p < 0,001$ ), тогда как наиболее существенного повышения качества жизни по этой шкале — на 14,5 (7,0; 12,0) баллов удалось добиться через 12 мес наблюдения ( $p < 0,001$ ). Изменения оценки качества пассивной жизни у детей этой группы также, как и в предыдущих случаях, на протяжении всего исследования не происходило. Вместе с тем было зафиксировано снижение оценки тяжести БА на 3,0 (1,0; 6,0) балла через 6 мес ( $p < 0,001$ ) и на 12 (11,0; 15,0) баллов — через 12 мес ( $p < 0,001$ ). Оценка качества жизни по шкале дистресс у детей с тяжелой БА через 6 мес снизилась на 4,0 (1,0; 8,0) балла ( $p < 0,05$ ), через 12 мес — на 13,0 (10,0; 17,0) баллов ( $p < 0,001$ ) (см. табл.).

Таким образом, проведенное исследование качества жизни у детей с БА демонстрирует, что организация регулярного наблюдения врачом-аллергологом пациентов с БА, с осмотрами и коррекцией текущей терапии каждые 3 мес и обязательным участием пациентов и членов их семей в «Астма-школе» обеспечивает увеличение уровня активной жизни даже у пациентов с легкой интермиттирующей БА, снижение тяжести БА и уровня дистресса у больных детей с персистирующей БА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 108 с.
2. Качество жизни при бронхиальной астме: методы оценки в педиатрической практике. Методические рекомендации / под ред. В. И. Петрова, И. В. Смоленова, С. С. Медведева. — Волгоград, 1997. — 102 с.
3. Thwaters R. M. A., Price M. S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы, улучшение качества жизни пациентов // Пульмонология. — 1998; 3: 19–23.
4. French D., Christie M. J., Sowden A. J. The reproducibility of the Childhood Asthma Questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4–16 years // Quality of Life Research. — 1994; 3: 215–224.
5. Петров В. И., Смоленов И. В., Медведева С. С. Качество жизни детей с бронхиальной астмой как критерий эффективности проводимой терапии // Вестник Волгоградской медицинской академии. — 1996; 67–69.
6. Григорьев Н. О. Качество жизни и инвалидизация больных бронхиальной астмой // РМЖ. — 2002; 10: 353–358.

## Информация для педиатров



#### МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.  
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН  
**Тел.:** 8 (499) 134-10-65.

**К.С. Ладодо**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Воспоминания об Александре Ивановне Доброхотовой

### Контактная информация:

*Ладодо Калерия Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (495) 132-26-00

**Статья поступила:** 26.07.2010 г., **принята к печати:** 16.08.2010 г.

Написать воспоминания о моем учителе А.И. Доброхотовой — и большая честь, и большая ответственность, поскольку сложно осветить всю многогранность и уникальность этого человека.

Александра Ивановна Доброхотова была выдающимся ученым, крупным специалистом в области детских инфекций, талантливым организатором здравоохранения.

Александра Ивановна родилась в 1884 г. в Кинешме в семье священнослужителя. Ее отец рано умер, оставив без средств к существованию вдову с девятью малолетними детьми. Заботу о семье взял на себя дедушка, образованный и добрый человек. К сожалению, вскоре умер и он, и тогда четырех старших девочек поместили на казенный счет в епархиальное училище, где были тяжелые, казарменные условия жизни и скудное пропитание, но несмотря ни на что Александра Ивановна хорошо училась и успешно завершила курс обучения.

После окончания училища ей пришлось работать гувернанткой в купеческой семье. Стремление получить образование и стать врачом позволило ей самостоятельно подготовиться, сдать экзамены за гимназический курс и поступить на Медицинский факультет Высших женских курсов в Москве.

В 1913 г. она окончила курсы и начала работать в Морозовской детской больнице вначале ординато-

ром, а затем врачом-ассистентом. Контингент больных в то время был тяжелым, свирепствовали детские инфекции, и врачи, не считаясь со временем, постоянно находились в больнице, оказывая помощь больным детям, проводя все необходимые манипуляции вплоть до трахеотомии.

Здесь, в Морозовской больнице, она познакомилась со своим будущим супругом — Фридрихом Оскаровичем Краузе, прекрасным педиатром, высокообразованным человеком. Вскоре у них родилась дочь Ирина, ставшая впоследствии врачом и большим другом матери.

Одновременно с педиатрической деятельностью Александра Ивановна в течение 4-х лет занималась микробиологией, работая на кафедре у профессора П.В. Циклинской, что, безусловно, пополнило ее знания в области детских инфекций.

С 1921 г. ее жизнь тесно связана с бывшим Воспитательным домом на Солянке, который был реорганизован сначала в Институт охраны материнства и младенчества, а затем в Институт педиатрии АМН СССР (теперь это Институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН им. Г.Н. Сперанского). Здесь она работала до конца жизни, возглавляя более 25 лет отдел острых детских инфекций.

Во время Великой Отечественной войны Александра Ивановна была назначена Главным педиатром Нар-

**K.S. Ladodo**

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

## Reminiscences of Alexandra Ivanovna Dobrokhotova



комздрава СССР и вела сложную для того времени работу по организации педиатрической службы.

А. И. Доброхотова отличалась исключительной широтой интересов. Она углубленно изучала этиологию, патогенез, клинику и лечение острых инфекционных заболеваний у детей, вопросы правильной организации госпитализации, оптимального режима для больного; много внимания уделяла созданию благоприятных условий, способствующих выздо-

ровлению. Стремясь к более полному и разностороннему изучению основных насущных вопросов, Александра Ивановна всегда работала в контакте с представителями других профессий — микробиологами, вирусологами, иммунологами, патофизиологами.

Основными направлениями в ее работе, особенно в последние годы, явились разработка профилактических мероприятий в педиатрии: внедрение активной иммунизации против кори, дифтерии, коклюша и других инфекций. Ее вклад в развитие этого направления огромен, и многие положения, полученные в результате исследований, вошли в широкую педиатрическую практику.

Нельзя не сказать, что внедрение активной иммунизации давалось нелегко. Александра Ивановна очень осторожно относилась к этому вопросу, и первую вакцинацию против кори осуществила не на чужом ребенке, а на собственной единственной дочке.

А. И. Доброхотовой принадлежит более 150 научных и популярных работ, посвященных важнейшим вопросам детских инфекций, а многие ее монографии стали настольной книгой врача-инфекциониста.

Научно-исследовательскую и организаторскую работу Александра Ивановна сочетала с неутомимой общественной деятельностью, являясь председателем проблемной комиссии по детским инфекциям при АМН СССР, бессменным членом правления Всесоюзного общества детских врачей и почетным его членом, членом Президиума Ученого совета Минздрава РСФСР, Бюро

отделения клинической медицины АМН СССР, редколлегии журналов «Педиатрия» и «Советская медицина».

Александра Ивановна сочетала в себе черты крупнейшего ученого, блестящего клинициста и замечательного педагога. Она внимательно и любовно растила молодые кадры, постоянно пробуждая в них мысль и инициативу. На обходах и научных конференциях она привлекала к обсуждению молодежь, приучая их к самостоятельному мышлению и обобщению.

Александра Ивановна умела увлечь молодого врача перспективой научного поиска, поощряла полученные результаты, искренне радуясь его успехам. Все это привлекало к ней массу молодежи со всех концов Советского Союза и из-за рубежа (Чехословакии, Болгарии, Китая). Каждый, кто обращался к ней, получал совет и помощь, каждый встречал живейшее участие и внимание. Многие ученики Александры Ивановны стали кандидатами медицинских наук, профессорами, продолжили ее начинания, возглавляя отдельные направления педиатрической науки.

Александра Ивановна была требовательна к себе, глубоко принципиальна, и в то же время оставалась человеком большой души, сердечности и доброты.

Из воспоминаний М. Д. Ковригиной: «Она искренне сочувствовала чужому горю, сострадала, старалась помочь, чем только могла. Но любая несправедливость, равнодушие, казенное, нерадивое отношение к больным детям (да и не только к больным) вызывали у нее негодование, и обычно добрые ласковые глаза становились сердитыми, «метали молнии». Сама она для детей ничего не жалела — ни времени, ни здоровья». И далее: «Пожалуй, следует привести еще один пример доброты и душевной щедрости Александры Ивановны. Ее муж был тоже врачом. Так уж случилось, что, прожив вместе много лет, они расстались. Александра Ивановна осталась с дочерью, а он с новой семьей уехал из Москвы. Но неожиданно-негаданно случилась большая беда — двое его малолетних детей остались без родителей. И Александра Ивановна, несмотря на трудное военное время, взяла на себя заботу об этих детях, помогла им вырасти, выучиться, стать хорошими специалистами».

Надо сказать, что ее любовь к детям, людям, своим ученикам была беспредельна. И дети платили ей тем же, они любили ее и тянулись к ней.

А мы, ее ученики, помним Александру Ивановну и каждый год в день ее рождения — 1 апреля — где бы мы ни были, собираемся вместе, чтобы отдать должное учителю и прекрасному человеку.



## 26-й Конгресс Международной педиатрической ассоциации (ИПА) (Йоханнесбург, ЮАР, 2010)

Среди прочих знаменательных событий этого года есть одно, каким-то совершенно гегелевским, спиралевидным образом связанное с нами — ныне живущими и работающими членами Союза педиатров России.

Это — 100-летний юбилей Международной педиатрической ассоциации (ИПА), празднование которого проходило и на состоявшемся 4–9 августа 2010 года в Йоханнесбурге (ЮАР) 26-м Всемирном конгрессе ИПА. Она была основана в 1910 году в Париже группой европейских педиатров из 16 стран, в том числе из России. Одним из авторов создания ИПА был представлявший Россию профессор И.В. Троицкий, преподававший на кафедрах детских болезней Киевского, Харьковского и Днепропетровского университетов, организатор обществ детских врачей в Киеве и Харькове. По данным Большой медицинской энциклопедии, именно он был одним из инициаторов и организаторов созыва 1-го Международного съезда детских врачей в 1912 году.

Сегодня ИПА объединяет 145 национальных педиатрических обществ из 140 стран, 10 региональных педиатрических обществ, представляющих все части света, и 13 международных обществ специалистов-педиатров. Девиз Международной педиатрической ассоциации: «Здоровые дети — здоровый мир».

И символично, что новое столетие деятельности ИПА началось в присутствии — впервые (!) — делегации Союза педиатров России под началом его бессменного руководителя академика РАМН А.А. Баранова. 44 члена нашей профессиональной организации приняли участие в 26-м Всемирном конгрессе Международной педиатрической ассоциации, впервые проходившем на африканском континенте. Всего было зарегистрировано 3508 участников (что, опять же, удивительным образом совпадает с числом делегатов 4-го Европейского конгресса педиатров, состоявшегося в 2009 г. в Москве) из 140 государств. Проведение Конгресса в ЮАР — это, безусловно, проявление политкорректности и привлечение внимания к бедственному положению детей во многих африканских странах, еще одна попытка поддержать и консолидировать усилия по повышению эффективности медицинской помощи детям этого региона. Поэтому и основная часть научной программы 26-го Международного конгресса педиатров была посвящена проблемам регионального характера. Тем не менее, большинство симпозиумов с участием ведущих специалистов со всего мира позволили получить самые последние данные по многим актуальным для представителей всех стран вопросам, таким как снижение детской смертности, борьба с гуманитар-



Делегация Союза педиатров России



На симпозиуме, посвященном пневмококковой инфекции



Лекция посвящена проблемам ротавирусной инфекции.

ными катастрофами, лечение и предупреждение детских инфекций, вакцинопрофилактика детского населения, обучение врачей-педиатров. В обсуждении принимали участие известные ученые со всех континентов, представители ВОЗ, ЮНИСЕФ, всемирного альянса по иммунизации и вакцинам (GAVI).

Напомним, что наиболее велико бремя для мирового здравоохранения, по сути, двух инфекций: пневмококка (киллера № 1 для детей младше 5 лет — от пневмоний и инвазивных пневмококковых инфекций ежегодно в мире умирает около 1,5 млн детей) и ротавируса (который является одним из самых активных возбудителей диарей, каждый год уносящих жизни 1,3 млн наших пациентов во всем мире). Неудивительно, что именно эти две инфекции стали главными темами большинства вакцинальных симпозиумов. Два из них были полностью посвящены пневмококковой инфекции и современным возможностям защиты от нее. В докладах ведущих ученых и клиницистов мира были представлены убедительные данные по распространенности этой опасной для детей инфекционной болезни в разных уголках мира и, главное, о тех

фантастических результатах, которых можно добиться с помощью современных поливалентных конъюгированных пневмококковых вакцин. Неудивительно, что глаза наших африканских коллег, где в ближайшее время начнется вакцинация младенцев против пневмококка (это результаты деятельности GAVI), горели от счастья.\*

Вторая по значимости тема — ротавирусная инфекция. Так, 2 и 3 августа 2010 года, за 2 дня до открытия 26-го Конгресса педиатров, состоялся двухдневный 9-й Международный ротавирусный симпозиум, организованный CDC (Центром по контролю и профилактике заболеваний, США), Институтом вакцин Сэйбина (США), Международным центром Фогарти (Национальный институт здоровья, США), Университетом Witwatersrand (ЮАР), ВОЗ и др. Подобные симпозиумы проводятся 1 раз в 2 года и являются уникальной возможностью для всех специалистов, занимающихся проблемами ротавирусной инфекции, — педиатров, ученых-вирусологов, организаторов здравоохранения, тех, кто принимает решения по включению/невключению той или иной вакцины в национальные календари и др., собраться вместе и обменяться новейшими результатами научно-исследовательской и клинической деятельности, данными последних клинических исследований, новыми идеями для того, чтобы сделать бремя такой распространенной инфекции, как ротавирусная, менее значимым и для систем здравоохранения в целом, и для каждого ребенка в отдельности.

После последнего симпозиума, проходившего в Стамбуле в 2008 году, произошло много значимых событий. Наиболее серьезным из них можно назвать **рекомендации ВОЗ включать вакцинацию против ротавирусной инфекции во все национальные иммунизационные программы!** Последние исследования, проведенные в странах Африки и Азии, подтвердили результаты, полученные ранее в США, Австралии и европейских странах, о высокой эффективности и безопасности вакцинации против ротавирусной инфекции. Включение ротавирусной вакцинации в Национальные календари стран Америки и Европы свидетельствует о значимом снижении числа смертей от тяжелой диареи, а также о достоверном уменьшении числа тяжело протекающих случаев ротавирусной инфекции среди детей этих стран.

Программа нынешнего симпозиума была составлена с учетом последних достижений в деле борьбы с ротавирусной инфекцией. Вслед за европейскими странами, США, Канадой, Австралией на африканском континенте также создана сеть лабораторий, контролирующая циркулирующие стрейны ротавируса, собирающие сведения о заболеваемости, смертности от этой инфекции, а также нежелательных явлениях вакцинации против нее.

*P.S. А в Российской Федерации вот уже 6,5 лет не могут пройти регистрацию 2 вакцины против ротавирусной инфекции, спасшие сотни тысяч детских жизней в других частях мира...*

\* В Российской Федерации зарегистрирована 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, 13-валентная находится на регистрации, но в Национальном календаре прививок позиция «вакцинация против пневмококка» до сих пор отсутствует, несмотря на официальную позицию ВОЗ, рекомендующую включить защиту детей от пневмококка в календари разных стран в связи с ее высокой распространенностью и тяжестью проявлений.

В дни конгресса состоялись также симпозиумы, затронувшие коклюшную, менингококковую и другие инфекции. Хорошее впечатление произвели и научные сообщения, представленные на постерной сессии Конгресса, причем не только из развитых стран. Например, «Комплиментарная и альтернативная медицина у детей с аутизмом» П. Райан-Краузе (США), «Синдром Стивенс-Джонсона у тайских детей: результаты 29-летнего исследования» Сингалаванийя (Таиланд), «Высокая вероятность менингита с поздним началом септицемии у новорожденных» М.А. Маннан и др. (Бангладеш), «Способствуют ли школьные портфели здоровью?» И.Л.К. Джайаратне (Шри Ланка) и многие другие.

С нетерпением ждали делегаты результатов Генеральной Ассамблеи Международной педиатрической ассоциации, состоявшейся 08.08.2010. И не зря!

Во-первых, стало известно место проведения очередного конгресса в 2016 году. Это Ванкувер. В непростой борьбе по итогам тайного голосования Канада опередила других претендентов — Турцию и Аргентину. Все-таки когда непосредственно присутствуешь на таких мероприятиях, воочию убеждаешься, сколько надежд, старания, патриотизма и эмоций вкладывают в свои презентации представители того или иного государства, чтобы добиться проведения столь значимого мероприятия именно в их родной стране. Это, конечно, не выбор места проведения очередного чемпионата мира по футболу (о проведении которого в Южной Африке, кстати, многое еще напоминало), но в искренность и желание участников во чтобы то ни стало победить невозможно не поверить. (Конечно же, представители Союза педиатров России с гордостью и удовлетворением вспомнили о проведенном в прошлом году в Москве 4-м Европейском конгрессе педиатров. А помогли им в этом многие иностранные делегаты, побывавшие на нем, и здесь подходившие к россиянам — членам его оргкомитета еще раз со словами благодарности и восхищения уровнем проведения).

Во-вторых, следующим Президентом IPA — президентом-элект — избран профессор А. Константопулос, действующий Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA).

И, наконец, самое приятное для нас и опять же очень символическое — в год 100-летия IPA в ее Исполнительный комитет наконец-то выбран представитель от России — профессор Л.С. Намазова-Баранова. Особенно приятно, сколько человек поздравили нашу делегацию с этим событием!

Хочется думать, что мы это заслужили. За последние десять лет многое сделано. Идеи отечественных детских врачей воплощаются во многих странах — и профилактическая направленность, и оказание медицинской помощи детям именно педиатрами. Да даже эмблема московского 4-го Европейского конгресса педиатров — мост, соединяющий Восток и Запад, Север и Юг — теперь плавно отправилась в Мельбурн, где в 2013 году пройдет 27-й конгресс Международной педиатрической ассоциации!

Подводя итоги 26-го Всемирного педиатрического конгресса, президент IPA Чок Ван Чан еще раз напомнил



Постерная сессия



Президент-элект IPA — профессор А. Константопулос



Президент IPA Чок Ван Чан подводит итоги 26-го Международного педиатрического конгресса

участникам 3 главных принципа IPA, лежащих в основе ее деятельности:

- детское выживание, детское здоровье и детское развитие;
- мы мыслим глобально и действуем локально;
- здоровые дети — для здорового мира.

Перефразируя известный лозунг, хочется еще раз сказать: «Педиатры всех стран, соединяйтесь!» — и тогда будущее всех нас непременно будет светлым.



# Справка по I Съезду врачей общей практики Сибирского Федерального округа

13–14 мая 2010 г. в Омске состоялся I Съезд врачей общей практики (семейных врачей) Сибирского Федерального округа РФ «Общая врачебная практика (семейная медицина) в Сибири: эра инноваций».

В работе съезда приняли участие 470 делегатов из 10 регионов Сибирского Федерального округа РФ, а также представители Ростовской, Ярославской, Тюменской областей, Москвы и Санкт-Петербурга.

В рамках съезда проведено совещание главных специалистов Сибирского Федерального округа по общей врачебной практике (семейной медицине).

Основными научно-практическими направлениями работы съезда стали:

- развитие и совершенствование правовых и организационно-экономических аспектов общей врачебной практики (семейной медицины) в Сибирском Федеральном округе;
- подготовка кадров для работы по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)»;
- клинические аспекты работы врача общей практики (семейного врача);
- инновационные технологии и фундаментальные исследования в общей врачебной практике (семейной медицине).

В рамках съезда проведен конкурс «Лучший врач общей практики» в следующих номинациях:

1. «За активную жизненную позицию и творческий вклад в развитие профилактического направления». Победитель — Тамара Михайловна Овчинникова, заведующая ОВП с исполнением функции врача общей практики (Городская поликлиника, г. Прокопьевск, Кемеровская обл.).
2. «За преданность профессии». Победитель — Анатолий Дмитриевич Булчевский, врач общей практики СУБ (пос. Серебряное, Омская обл.).
3. «За наставничество и распространение передового опыта». Победитель — Ирина Георгиевна Калицкая, заведующая отделением общей практики № 1 Омской городской клинической больницы № 1 им. А. Н. Кабанова.
4. «За любовь к профессии и к своим пациентам». Победитель — Светлана Дмитриевна Рубцова, врач общей практики Тисульской центральной районной больницы (пос. Тисуль, Кемеровская обл.).

**Таблица.** Сравнение показателей работы врачей общей практики (семейных врачей) и терапевтов по отчетам за 2009 г.

Показатель	Участковые терапевты	Врачей общей практики
Направление пациентов к «узким» специалистам	> 35%	14,2%
Инвалиды, первично получившие инвалидность (на 1000 человек), абс.	3,9	0,4–2,4

По итогам работы делегатами съезда принята резолюция, в которой отражено, что на территории Сибирского Федерального округа проведена большая организационная, научная, педагогическая и практическая работа по переходу к оказанию первичной медико-санитарной помощи населению по принципу врача общей практики (семейного врача) на основании приказов МЗ РФ от 26.08.1992 г. № 237 «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача)»; МЗ РФ от 20.11.2002 г., № 350 «О совершенствовании амбулаторно-поликлинической помощи населению Российской Федерации»; МЗ РФ от 21.03.2003 г., № 112 «О штатных нормативах центра, отделения общей врачебной (семейной) практики»; Минздравсоцразвития РФ от 04.08.2006 г. № 584 «О порядке организации медицинского обслуживания населения по участковому принципу»; Минздравсоцразвития РФ от 11.05.2007 г. № 325 «Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача общей практики (семейного врача)».

Отмечены существенные преимущества в работе врачей общей практики (семейных врачей) по оказанию первичной многопрофильной амбулаторной помощи населению по сравнению с участковыми терапевтами: повышение качества и доступности медицинской помощи, особенно в сельских и труднодоступных территориях; снижение уровня сердечно-сосудистых и социально обусловленных заболеваний; снижение направлений на консультации к «узким» специалистам; развитие стационарзамещающих технологий (дневные стационары и стационары на дому); уменьшение числа плановых госпитализаций в круглосуточные стационары; уменьшение вызовов скорой медицинской помощи; уменьшение случаев первичного выхода на инвалидность; укрепление активной позиции населения в сохранении своего здоровья и др.

Наметилась положительная тенденция улучшения показателей здоровья населения в Сибирском Федеральном округе. Именно врачи общей практики (семейные врачи) способны решить основные задачи приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения: укрепление здоровья населения России; снижение уровня заболеваемости, инвалидности, смертности; повышение доступности и качества медицинской помощи; укрепление первичного звена здравоохранения; создание условий для оказания эффективной медицинской помощи на догоспитальном этапе; развитие профилактической направленности здравоохранения (см. таблицу).

В то же время в учреждениях первичной медико-санитарной помощи на территории Сибирского Федерального округа врачи общей практики составляют от 1 до 15% всех участковых терапевтов.

Нет единого подхода к организации общей врачебной практики. В отдельных регионах профилактической работе на врачебных участках уделяется большое внимание



(34% — профилактические приемы в Омской области), в других регионах внимание к этой проблеме недостаточное. В некоторых регионах не обобщены результаты дополнительной диспансеризации групп риска, проводившейся в 2009 г. По-прежнему поступает много претензий к организации дополнительного лекарственного обеспечения как от пациентов, так и от медицинского персонала (практически во всех регионах Сибирского Федерального округа).

Несмотря на работу по усовершенствованию нормативной правовой базы для врачей общей практики, имеется ряд существенных упущений. Так, специальность «Общая врачебная практика (семейная медицина)» не включена в перечень специальностей территориальных фондов обязательного медицинского страхования, где представлены относительные коэффициенты стоимости одного посещения по различным специальностям во всех регионах на территории Сибирского Федерального округа. В связи с этим в 2009 г. произошло уравнивание оценки работы врачей общей практики с участковыми терапевтами, что привело к массовому переходу врачей общей практики на должности участковых терапевтов. В настоящее время на территории Сибирского Федерального округа из 2500 подготовленных врачей общей практики работают по специальности лишь около 32%, в Омской области — 39%.

Вместе с тем, в «Концепции развития здравоохранения на 2010–2015 гг.» развитию системы общеврачебной практики в сельских и труднодоступных районах уделено особое внимание, включая совершенствование условий труда и его оплаты, приведение системы оплаты труда работников здравоохранения в соответствие со сложностью, объемом и качеством оказания медицинской помощи.

В соответствии с Письмом Минздравсоцразвития РФ от 21.12.2009 г. № 20-0/10/2-10360 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год» субъект РФ учитывает рекомендуемые объемы и относительные коэффициенты стоимости единиц объема медицинской помощи по основным профилям и специальностям, при этом *вправе самостоятельно расширять перечень специальностей* в соответствии с уровнем оказания медицинской помощи и проводить коррекцию объемов по профилям отделений медицинских организаций и по специальностям.

Оплата страхового случая врача общей практики должна учитывать, что объем врачебной помощи, оказываемый пациенту за один прием, заменяет одновременно сразу нескольких специалистов поликлиники: хирурга, отоларинголога, офтальмолога, гинеколога, невролога, дерматолога (что покрывает потребности в «узких» специалистах поликлиники).

В оплате страхового случая необходимо учитывать, что врачи общей практики в сельской местности имеют ненормированный рабочий день и расширенный объем медицинской помощи (в связи с удаленным расположением от других медицинских учреждений), включая полное ведение взрослого и детского населения, а также новорожденных с диагностикой и лечением распространенных детских болезней, оказанием им первой врачебной помощи при всех заболеваниях, в том числе редких. Примером может служить опыт Московской области. В приказе Московского областного фонда обязательного медицинского страхования «О проведении эксперимента по введению новых способов оплаты первичной медико-санитарной помощи в Ступинском, Наро-Фоминском, Мытищинском районах и гг. Дубна и Электросталь

Московской области» (2009) применяются повышенные коэффициенты для врачей общей практики в зависимости от выполняемой ими нагрузки и конечного результата.

Как вариант можно рассматривать внедрение опыта Кемеровской области по финансированию деятельности врачей общей практики на основе полного фондодержания, при котором оплата комплексной медицинской услуги производится по подушевому нормативу на одного жителя, прикрепившегося к врачебной практике. Метод полного фондодержания сокращает объем дорогостоящей стационарной помощи, перераспределяя ее на более экономичную амбулаторную службу, и работает по принципу: чем больше здоровых, тем меньше затраты; чем меньше затрат, тем больше остаточный доход.

#### **Для дальнейшего развития семейной медицины в Сибирском Федеральном округе (Омской области) предлагается:**

- а) считать приоритетным направлением развития первичной медико-санитарной помощи дальнейшее внедрение общеврачебного (семейного) принципа обслуживания населения, предусмотреть выделение финансовых средств для организации материально-ресурсной базы отделений врача общей (семейной) практики, создание условий для дальнейшего притока медицинского персонала в сельскую местность;
- б) в рамках пилотного проекта перевести отделения врачей общей/семейной практики на подушевое финансирование с частичной аккумуляцией средств, предназначенных для оказания стационарной медицинской помощи, что позволит пациентам наиболее полно реализовать право выбора лечащего врача, а семейным врачам непосредственно распоряжаться всеми финансовыми ресурсами, предназначенными для оказания медицинской помощи прикрепленному населению; целесообразно начала формировать общие врачебные практики как независимые хозяйствующие субъекты;
- в) продолжить внедрение стандартов и протоколов оказания медицинской помощи в деятельность врача общей практики;
- г) внедрить единую электронную систему персонализированного учета оказанных медицинских услуг, что даст возможность врачам общей практики получать и анализировать всю информацию об объемах медицинской помощи, оказываемой прикрепленному населению на всех уровнях (включая стационар и скорую медицинскую помощь);
- д) внести изменения в тарифы на оплату посещения врача общей практики, утверждаемые комиссиями по согласованию тарифов при Министерствах здравоохранения и социального развития субъектов РФ с применением повышающего коэффициента при оплате медицинской помощи врачам общей практики, работающим в городе, до 1,8, а на селе — 2,4 с добавлением коэффициента 0,3 в случае обслуживания взрослого и детского населения.

*Члены Общероссийской ассоциации врачей общей практики (семейных врачей)  
Делегаты I Съезда врачей общей практики  
Сибирского Федерального округа*

*Главный внештатный специалист по общей врачебной практике в Сибирском Федеральном округе,  
заведующая кафедрой внутренних болезней  
и семейной медицины ГОУ ВПО ОмГМА Росздрава,  
д. м. н., проф. Г. И. Нечаева*

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

### Аллергология и иммунология

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Обложка, 248 с., 2010 г.

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).

Цена без учета доставки: 455 руб. Наложным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.

### Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Стало очевидным, что питание на первом году жизни «программирует» метаболизм. Таким образом, те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие. В 2009 году на XVI Съезде педиатров России утверждена «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Целью Программы является улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни детского населения Российской Федерации за счет обеспечения здоровых и больных детей адекватным питанием. Учитывая большой интерес практических врачей-педиатров, проявленный к основным разделам Национальной программы, коллективом авторов были подготовлены настоящие «Клинические рекомендации». В них приводятся современные взгляды на роль питания в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

## Серия «Амбулаторная педиатрия»

### Амбулаторная нефрология. Том 1

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой. Обложка, 156 с., 2009 г.

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.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

## Атласы, монографии, исторические очерки

### Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире 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.

Цена без учета доставки: 2600 руб. Наложным платежом: 3380 руб. По предоплате: 3120 руб.

### Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...

Автор: А. Овчинников. Переплет, 280 с., 2009 г.

Книга посвящена основоположнику отечественной неонатологии, одному из инициаторов и активных строителей советской системы охраны материнства и младенчества, организатору и руководителю первого отечественного научно-исследовательского учреждения в области педиатрии Георгию Несторовичу Сперанскому. Внук Г.Н. Сперанского, профессор-медик А.А. Овчинников описывает личную и бытовую жизнь выдающегося ученого и клинициста, соприкосновение ее с трагическими коллизиями в истории России. Не только ученые-медики, врачи-педиатры, но и широкий круг читателей, интересующихся историей нашей страны, получит удовольствие от зарисовок труда и быта талантливого детского врача в 20–50-х годах прошлого столетия.

Цена без учета доставки: 650 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 845 руб.

## 4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках

Год издания: 2010.

Сборник материалов Конгресса: презентации, стенограммы, видеофильмы, фотографии. Свыше 160 презентаций всех лекций. Более 800 фотографий всех событий научной и культурной жизни. Эксклюзивные видеоматериалы (в том числе — церемония открытия, приветствие Президента РФ Д.А. Медведева).

Цена без учета доставки: 330 руб. Наложным платежом: 500 руб. По предоплате: 450 руб.



# Энбрел

## ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



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

#### Список литературы:

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

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

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

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

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

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

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



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





# Льготная редакционная подписка



Союз педиатров России

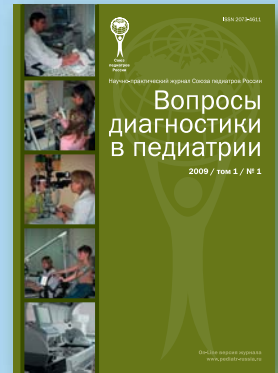
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Новый журнал Союза педиатров России. Издается с 2009 г.

**Подпишитесь на три журнала по цене двух**  
полгода — 900 руб., год — 1800 руб.



Извещение	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
кассир	

Извещение	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

## Редакционная подписка это:

### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

### Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

### Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

### Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

### Стоимость льготной подписки через редакцию:

**Для физических лиц:**  
полгода (3 номера) — 450 рублей;  
год (6 номеров) — 900 рублей  
**Для юридических лиц:**  
полгода (3 номера) — 900 рублей;  
год (6 номеров) — 1800 рублей  
**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**

