

# 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.

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю.

### Научные редакторы

Киргизов И.В., Сергеева Т.В.,

Серета Е.В., Студеникин В.М.

### Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., Бакрадзе М.Д.,

Винярская И.В., Кованова Н.Н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

reklama\_vsp@geotar.ru

### Отдел распространения

Кузнецова Ю.В.

podpiska@geotar.ru

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (495) 967-15-66,

(495) 132-72-04

Факс (495) 134-70-01

e-mail: vsp@nczd.ru

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

### Редколлегия

Акоев Ю.С.  
Александров А.Е.  
Баканов М.И.  
Балаболкин И.И.  
Балева Л.С.  
Боровик Т.Э.  
Ботвиньева В.В.  
Ваганов Н.Н.  
Волгина С.Я.  
Волков И.К.  
Гаращенко Т.И.  
Гелле Н.А.  
Горелов А.В.  
Горелова Ж.Ю.  
Дворяковский И.В.  
Доскин В.А.  
Зоркин С.Н.  
Конь И.Я.  
Коровина Н.А.  
Короткий Н.Г.  
Корсунский А.А.  
Кучма В.Р.  
Лев Н.С.  
Лильин Е.Т.  
Лукина О.Ф.  
Лыскина Г.А.  
Лыткина И.Н.  
Маслова О.И.  
Микиртчян Г.Л.  
Намазова Л.С.

Нисевич Л.Л.  
Орёл В.И.  
Петеркова В.А.  
Полунина Н.В.  
Потапов А.С.  
Ревякина В.А.  
Римарчук Г.В.  
Рошаль Л.М.  
Румянцев А.Г.  
Рюмина И.И.  
Самсыгина Г.А.  
Семикина Е.Л.  
Сенцова Т.Б.  
Смирнов И.Е.  
Сухарева Л.М.  
Талалаев А.Г.  
Таточенко В.К.  
Тимофеева А.Г.  
Учайкин В.Ф.  
Чичерин Л.П.  
Чумакова О.В.  
Шарапова О.В.  
Шахгильдян И.В.  
Шилев Р.Р.  
Школьников М.А.  
Щербakov П.Л.  
Эрдес С.И.  
Юрьев В.К.  
Яковлева Т.В.  
Яцык Г.В.

### Редакционный совет

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

Корнюшин М.А. (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)  
Михельсон В.А. (Москва)  
Муталов А.Г. (Уфа)  
Найговзина Н.Б. (Москва)  
Никанорова М.Ю. (Москва)  
Новиков П.В. (Москва)  
Пивоваров Ю.П. (Москва)  
Прошин В.А. (Москва)  
Разумовский А.Ю. (Москва)  
Рачинский С.В. (Москва)  
Рокицкий М.Р. (Москва)  
Семенов Б.Ф. (Москва)  
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)  
Степанов Э.А. (Москва)  
Сударова О.А. (Москва)  
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

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119828, г. Москва,

ул. М. Пироговская, 1а

Тел./факс: (495) 101-39-07

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 несёт ответственности за содержание рекламных материалов. Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

При перепечатке публикаций ссылка на журнал «Вопросы современной педиатрии» обязательна.

Отпечатано в типографии «Момент»,

141406, Московская обл., г. Химки, ул. Библиотечная, 11.

Тираж 5000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»:

для физических лиц – 82574

для юридических лиц – 82575

## СОДЕРЖАНИЕ

	<b>РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ</b>
5	Т.В. Яковлева <b>ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ — ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ</b>
7	А.А. Баранов, С.А. Валиуллина, Н.Н. Ваганов, Е.В. Карпухин <b>ОСНОВЫ ОПТИМИЗАЦИИ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ</b>
	<b>СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>
10	О.В. Чумакова, С.Р. Конова <b>ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ</b>
13	Т.И. Бурмистрова <b>ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО ПРОПАГАНДЕ, ПООЩРЕНИЮ И ПОДДЕРЖКЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ</b>
	<b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>
15	Г.В. Вольнец <b>ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ</b>
	<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>
22	Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева <b>УЧАСТИЕ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА</b>
31	С.Р. Родионовская, И.П. Никишина <b>«ЭРА МЕТОТРЕКСАТА» В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ</b>
40	А.Н. Бойко, Е.И. Гусев, О.В. Быкова, Л.М. Кузенкова, О.И. Маслова <b>АЦЕТАЗОЛАМИД В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ</b>
	<b>ЛЕКЦИИ</b>
46	П.Ф. Литвицкий <b>ВОСПАЛЕНИЕ</b>
52	П.Л. Щербаков <b>СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</b>
	<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>
58	Н.Д. Сорока, С.П. Гомозова, И.В. Ильина, Е.А. Кречмар <b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЗИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ</b>
63	Е.С. Нишева, И.А. Звягина, Л.Г. Валетова, Н.Б. Платонова, Т.Г. Бутырина, А.В. Аввакумова, Н.Н. Каплин <b>ВЛИЯНИЕ ЦЕТИРИЗИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ sCD14 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ</b>
68	В.А. Ревякина, О.Ф. Лукина, Н.И. Студеникина, Н.А. Арсентьева, Л.Л. Виленчик <b>АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ</b>
	<b>В ПОМОЩЬ ВРАЧУ</b>
73	О.И. Симонова <b>ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ФЕНОТЕРОЛА И ИПРАТРОПИЯ БРОМИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЁГКИХ У ДЕТЕЙ</b>
78	И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова <b>КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА</b>
83	П.Л. Щербаков, М.М. Лохматов <b>ВИДЕОКАПСУЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ</b>
	<b>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ</b>
88	С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, А.Е. Александров, А.Э. Добровольский <b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА У БОЛЬНОГО СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ</b>
	<b>ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ</b>
93	В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская <b>СТАРЕЙШЕЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИИ</b>
97	Г.Л. Микиртчян, Р.В. Суворова <b>У ИСТОКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ (X — НАЧАЛО XVIII В.В.)</b>
	<b>ЮБИЛЕИ</b>
101	<b>ВЯЧЕСЛАВУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ТАБОЛИНУ — 80 ЛЕТ</b>

## 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.

### Deputy editors-in-chief

Alekseyeva E.I., Albitsky V.Iu.

### Research editors

Kirgizov I.V., Sergyeyeva T.V.,

Sereda E.V., Studenikin V.M.

### Editorial secretary

Surkov A.G.

### Secretaries-general

Antonova E.V., Bakradze M.D.,

Kovanova N.N., Vinyarskaya I.V.

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

reklama\_vsp@geotar.ru

### Sales department

Kuznetsova Iu.V.

podpiska\_vsp@geotar.ru

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 134-70-01

e-mail: vsp@nczd.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 Iu.S.  
Alexandrov A.E.  
Bakanov M.I.  
Balabolkin I.I.  
Baleva L.S.  
Borovik T.E.  
Botvinieva V.V.  
Vaganov N.N.  
Volgina S.Ya.  
Volkov I.K.  
Garaschenko T.I.  
Geppe N.A.  
Gorelov A.V.  
Gorelova J.Iu.  
Dvoryakovskiy I.V.  
Doskin V.A.  
Zorkin S.N.  
Kon I.Y.  
Korovina N.A.  
Korotkiy N.G.  
Korsunskiy A.A.  
Kuchma V.R.  
Lev N.S.  
Lilyin E.T.  
Lukina O.F.  
Lyiskina G.A.  
Lytikina I.N.  
Maslova O.I.  
Mikirtychyan G.L.  
Namazova L.S.

Nisievlch L.L.  
Orel V.I.  
Peterkova V.A.  
Polunina N.V.  
Potapov A.S.  
Reviakina V.A.  
Rimarchuk G.V.  
Roshal L.M.  
Rumyantsev A.G.  
Riumina I.I.  
Samsyigina G.A.  
Semikina E.L.  
Senzova T.B.  
Smirnov I.E.  
Sukhareva L.M.  
Talalayev A.G.  
Tatochenko V.K.  
Timofeeva A.G.  
Uchaikin V.F.  
Chicherin L.P.  
Chumakova O.V.  
Sharapova O.V.  
Shakhguldyan I.V.  
Shillayev R.R.  
Shkolnikova M.A.  
Shterbakov P.L.  
Erdess S.I.  
Yuryev V.K.  
Yakovleva T.V.  
Yatsiyk G.V.

### Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)  
Aksienova V.A. (Moscow)  
Balikin V.F. (Ivanovo)  
Baranov K.N. (Moscow)  
Beloborodova N.V. (Moscow)  
Bogomyilsky M.R. (Moscow)  
Bochkov N.P. (Moscow)  
Botviniev O.K. (Moscow)  
Bransky D. (Jerusalem, Israel)  
Valiullina S.A. (Moscow)  
Vetrov V.P. (Moscow)  
Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)  
Voloshin V.M. (Moscow)  
Vorontsov I.M. (St. Petersburg)  
Vuiikhristiuk 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 Iu.F. (Moscow)  
Kazanskaya I.V. (Moscow)  
Kamilov A.I. (Tashkent, Uzbekistan)  
Kasatkina E.L. (Moscow)  
Katargina L.A. (Moscow)  
Katosova L.K. (Moscow)  
Kats M. (Beer-Sheva, Israel)

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

### Publisher

000 Publishing group «GEOTAR-Media»

№ 1a M. Pirogovskaya street, Moscow, 119828

tel./fax: (495) 101-39-07

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 «Moment», № 11, Bibliotchnaya street, Khimki, Moscow region, 141406

Edition 5000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

**CONTENT**

	<b>EDITORIALS</b>
5	T.V. Yakovleva <b>HEALTHCARE FOR CHILDREN CALLS FOR LEGISLATIVE REGULATION</b>
7	A.A. Baranov, S.A. Valillulina, N.N. Vaganov, Ye.V. Karpuchin <b>FUNDAMENTALS OF OPTIMIZING INPATIENT CARE FOR CHILDREN</b>
	<b>ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE ORGANIZATION</b>
10	O.V. Chumakova, S.R. Konova <b>PRINCIPAL CONCERNS ON PROVIDING PRIMARY HEALTH AND SANITARY CARE FOR CHILDREN</b>
13	T.I. Burmistrova <b>ORGANIZATION OF THE WORK ON THE POPULARIZATION, MOTIVATION AND SUPPORT OF BREAST FEEDING IN PRIMORSKI TERRITORY</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLE</b>
15	G.V. Volynets <b>ETIOLOGICAL FACTORS OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN</b>
	<b>LITERATURE REVIEWS</b>
22	T.V. Margjeva, T.V. Sergeeva <b>THE INVOLVEMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS</b>
31	S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina <b>«METHOTREXATE ERA» IN CHILDREN RHEUMATOLOGY</b>
40	A.N. Boyko, Y.I. Gusev, O.V. Bykova, L.M. Kuzenkova, O.I. Maslova <b>ACETAZOLAMIDE IN PEDIATRIC NEUROLOGY: HISTORY AND PERSPECTIVE OF CLINICAL USE</b>
	<b>LECTURES</b>
46	P.F. Litvitsky <b>INFLAMMATION</b>
52	P.L. Shcherbakov <b>IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
58	N.D. Soroka, S.P. Gomozyova, I.V. Ilyina, E.A. Krechmar <b>CLINICAL EFFECTIVENESS OF AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA IN CHILDREN</b>
63	E.S. Nisheva, I.A. Zvyagina, L.G. Valetova, N.B. Platonova, T.G. Butyrina, A.V. Avvakumova, N.N. Kaplin <b>THE INFLUENCE OF CETIRIZINE ON THE CONCENTRATION OF sCD14 IN BLOOD OF THE CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS</b>
68	V.A. Revyakina, O.F. Lukina, N.I. Studenikina, N.A. Arsentyeva, L.L. Vilenchik <b>ALLERGIC RHINITIS AS A RISK FACTOR OF THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN</b>
	<b>A DOCTOR'S AID</b>
73	O.I. Simonova <b>THE VALUE OF THE COMPOUND DRUGS FORMOTEROL AND IPRATROPIUM BROMIDE IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES IN CHILDREN</b>
78	I.A. Belyaeva, G.V. Yatsyk, T.E. Borovik, V.A. Skvortsova <b>COMPREHENSIVE APPROACHES TO THE TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTION</b>
83	P.L. Shcherbakov, M.M. Lokhmatov <b>VIDEOCAPSULAR EXAMINATIONS IN PEDIATRICS. THE HISTORY OF DEVELOPMENT AND USE</b>
	<b>CLINICAL OBSERVATION</b>
88	S.I. Valiyeva, E.I. Alekseyeva, A.E. Aleksandrov, A.E. Dobrovolsky <b>USE OF MYCOPHENOLATE MOPHETYL IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS</b>
	<b>HISTORY OF PEDIATRICS</b>
93	V.Yu. Albitsky, I.V. Viniarskaya <b>THE OLDEST PEDIATRIC INSTITUTION IN RUSSIA</b>
97	G.L. Mikirtichan, R.V. Suvorova <b>IN THE CRADLE OF RUSSIAN PEDIATRICS (X — EARLY XVIII CENTURIES)</b>
	<b>JUBILEE</b>
101	<b>VYACHESLAV ALEKSANDROVICH TABOLIN — 80 YEARS</b>

Т.В. Яковлева

Государственная Дума Российской Федерации

# Охране здоровья детей — законодательное обеспечение

(По материалам выступления на X Конгрессе Союза педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»)

## Контактная информация:

Яковлева Татьяна Владимировна,  
доктор медицинских наук,  
председатель комитета Государственной  
Думы по охране здоровья  
Адрес: 103265, Москва,  
ул. Охотный ряд, д. 1  
тел. (495) 692-19-00  
Статья поступила 01.03.2006 г.,  
принята к печати 11.05.2006 г.

Прошедший 2005 г. стал переломным для отечественного здравоохранения. Выдвинутые Президентом России приоритетные национальные проекты, в том числе проект «Здоровье», ставят новые сложные и ответственные задачи в деле сохранения и укрепления здоровья россиян, прежде всего — детей. Следует подчеркнуть, что проблема детства в России носит общенациональный, межведомственный характер, и требует государственного подхода. Для достижения ощутимых результатов по охране детства в стране в ближайшие сроки необходимо реализовать следующие приоритетные направления.

- ◆ Обеспечение государством и обществом в целом достойного детства, для чего необходимо решить наиболее острые (нравственно нетерпимые!) социальные проблемы детства (беспризорные дети, социальные сироты, недостаточное медико-социальное обеспечение детей-инвалидов). В этой связи представляется целесообразным создание Независимого Российского Национального института детства, который бы проводил независимую экспертизу положения детей в стране, давал бы научно выверенные рекомендации властям и обществу по охране ребёнка.
- ◆ Совершенствование законодательной базы охраны здоровья детей.
- ◆ Обеспечение межведомственного подхода к организации оказания помощи детям в критических ситуациях (совершенствование медицинской, психологической, правовой и т.д. помощи детям в чрезвычайных ситуациях; эффективное противодействие всем видам насилия над детьми, профилактика дорожно-транспортного травматизма и т.д.).

За последний год по законодательному обеспечению охраны здоровья детей проведён достаточно большой объём работы.

Многие рекомендации депутатов Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ нашли отражение в Федеральном законе «О федеральном бюджете на 2006 год». Расходы федерального бюджета на здравоохранение в 2006 г. составят почти 131,3 млрд рублей. Это на 83% больше, чем в 2005 г. Расходы на высокотехнологичные виды медицинской помощи увеличиваются более чем в 1,5 раза, на централизованные закупки медикаментов и медицинского оборудования — в 2,2 раза; государственные инвестиции в здравоохранение возрастут почти в 4 раза.

Вопросы охраны материнства и детства остаются приоритетными в деятельности Комитета. Предложения депутатов нашли отражение в Концепции охраны здоровья детей в Российской Федерации до 2010 г., одобренной Правительством Российской Федерации 29 сентября 2005 г., в реализации федеральной целевой программы «Дети России» и подпрограммы «Здоровый ребёнок», в законопроектах над которыми работает Комитет: «О внесении изменений в статью 51 Федерального закона «Об образовании» (в части осуществления мониторинга состояния здоровья школьников), «О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода».

T.V. Yakovleva

The State Duma of the Russian Federation

Healthcare for children calls for legislative regulation

В Комитете подготовлен ряд законопроектов:

- ◆ Законопроект «О внесении изменения в статью 23 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» — в части обеспечения бесплатными лекарствами беременных женщин и детей в возрасте до трёх лет.

- ◆ Законопроект «О внесении дополнения в статью 62 Федерального закона «О государственной социальной помощи» — части обеспечения детей-инвалидов необходимыми продуктами диетического (специализированного) питания. Это, прежде всего, относится к детям, страдающим фенилкетонурией и другими наследственными ферментопатиями.

Особого внимания требует проблема законодательного регулирования правоотношений в сфере охраны здоровья и медицинской помощи детям в субъектах Российской Федерации. Россия — федеральная страна, в которой порой один регион равен четырем Франциям. И не учитывать этого, не принимать во внимание региональный фактор — значит, обречь себя на неэффективную законодательную деятельность.

Было проанализировано более 3000 нормативных правовых документов субъектов Российской Федерации и установлено, что в настоящее время в регионах России фактически нет стройной законодательной системы, главной задачей которой являлось бы обеспечение права детей на охрану здоровья и медицинскую помощь.

Анализ показал, что законотворческая деятельность субъектов Российской Федерации по обеспечению права детей на охрану здоровья и медицинскую помощь не выходит за рамки сложившихся, в том числе негативных, традиций в этой области, а именно:

- недостаточно используется конституционное право субъектов Российской Федерации на разработку законодательных документов, основанных на всестороннем учёте конкретных региональных социально-экономических, медико-демографических, экологических и других условий и факторов;

- ряд действующих законодательных норм, регулирующих отношения в сфере обеспечения прав детей, характеризуются декларативностью, по своему содержанию мало отличаются от положений подзаконных актов.

Приходится с сожалением констатировать, что существующие в регионах документы законодательного характера по охране здоровья и медицинской помощи детям характеризуются высокой степенью рассеяния в значительном числе нормативных правовых актов, включая законы о бюджетах, об образовании, об опеке и попечительстве и т.д. Результаты анализа законотворческой деятельности субъектов Федерации выявили и другую неблагоприятную тенденцию — региональные законы дублируют нормы федерального закона в ущерб более глубокой законодательной проработке вопросов, которые бы могли быть решены с учётом местных социально-экономических, демографических, этнических и других особенностей.

По нашим оценкам, при разработке региональных законов о правах ребёнка в субъектах Российской Федерации была упущена возможность, во-первых, наиболее полно использовать потенциал федерального акта, предоставляющего субъектам Российской Федерации право принимать законы, конкретизирующие нормы федерального закона и содействующие ребёнку в реализации его прав. Во-вторых, регионы упускают возможность устанавливать конкретные дополнительные социальные стандарты каче-

ства жизни детей в том числе в области охраны здоровья и медицинской помощи им.

Инициативы, с которыми выступил Президент России В.В. Путин, и принятие Концепции охраны здоровья детей в Российской Федерации, ставит следующие задачи перед законодателями.

- ◆ Реализация Концепции даст реальные результаты только в том случае, если ежегодно в федеральном бюджете будут выделяться средства на решение конкретных задач охраны здоровья детей. Это для Комитета, лобби педиатров страны в Государственной Думе, — главная, стратегическая и тактическая задача.

- ◆ Комитет (прежде всего, Национальный институт детства, если сумеем его организовать) должны приступить к разработке Закона о детстве. Это должен быть своего рода Кодекс охраны прав ребёнка во всех проявлениях (сферах) его жизни.

- ◆ Комитетом совместно с Научным центром здоровья детей РАМН начата работа над законопроектом «Об охране здоровья детей в Российской Федерации». Принятие данного закона определит основные принципы государственной политики в сфере охраны материнства и детства, направления её реализации, а также устранил противоречия в действующем законодательстве. Задача в том, чтобы в кратчайшие сроки доработать и внести в Государственную Думу проект этого закона. Однако, без принятия таких важнейших законов, как «О государственных гарантиях медицинской помощи», «Об обязательном медицинском страховании» и закон «Об охране здоровья детей» может стать очередной декларацией. Поэтому работа над всеми этими законами должна вестись одновременно.

- ◆ Необходимо тщательно проанализировать действующее законодательство, убрав из него все положения, нарушающие права детей. Так, предстоит устранить коллизии, возникшие в связи с принятием Федерального закона № 122, и, прежде всего, по вопросам реабилитации, социально-бытовой адаптации и поддержки детей-инвалидов. В первую очередь следует уточнить критерии установления инвалидности детям, привести их в соответствие с требованиями ВОЗ.

Комитет подготовил поправку в Федеральный закон № 122 Закон, касающуюся обеспечения детей-инвалидов изделиями медицинского назначения, средствами самоконтроля и специальным питанием. Необходимо решить вопросы бесплатного проезда детей-инвалидов и сопровождающих их лиц к месту получения высококвалифицированной медицинской помощи и в санатории, относящиеся к ведению Министерства здравоохранения и социального развития.

- ◆ Следует внести изменения и дополнения, касающиеся охраны здоровья детей, в уже действующие законы. В частности, сейчас в Комитете активно обсуждается предложение о внесении дополнений в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний». Речь идет о включении прививок против гриппа в Национальный календарь профилактических прививок.

- ◆ Одной из важнейших задач остаётся последовательное совершенствование регионального законодательства, разработка новых региональных законов. Главная задача последних заключается в обеспечении права детей на охрану здоровья и медицинскую помощь, а также пересмотр действующих актов с целью исключения вертикального (с федеральными законами) и горизонтального (с региональными законами в пределах субъекта) дублирования установленных в них норм.

А.А. Баранов<sup>1</sup>, С.А. Валиуллина<sup>1</sup>, Н.Н. Ваганов<sup>2</sup>, Е.В. Карпучин<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница, Москва

<sup>3</sup> Детская республиканская клиническая больница Татарстана, Казань

## Основы оптимизации стационарной помощи детям

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В РОССИИ ВСЕГДА БЫЛИ ВЫСОКИМИ. ОДНАКО ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСТЕНСИВНЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ФОНЕ НЕДОСТАТОЧНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ И РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИВЕЛ К НЕСООТВЕТствию СТРУКТУРЫ И МОЩНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПОТРЕБНОСТЯМ НАСЕЛЕНИЯ В КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. СУЩЕСТВУЮЩИЕ В БОЛЬШОМ КОЛИЧЕСТВЕ МАЛОМОЩНЫЕ СТАЦИОНАРЫ, В КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЕТ НЕОБХОДИМАЯ РЕСУРСНАЯ БАЗА, ПРАКТИЧЕСКИ ИСЧЕРПАЛИ СЕБЯ КАК ЭТАП БОЛЬНИЧНОЙ ПОМОЩИ. В НИХ НЕВОЗМОЖНО НА СОВРЕМЕННОМ УРОВНЕ ОКАЗЫВАТЬ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ, ВНЕДРЯТЬ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. КРОМЕ ТОГО, СУЩЕСТВУЮЩАЯ НОРМАТИВНАЯ СИСТЕМА ФИНАНСИРОВАНИЯ, ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА КОЙКИ, А НЕ НА БОЛЬНОГО, СПОСОБСТВУЕТ НЕЭФФЕКТИВНОМУ РАСХОДОВАНИЮ БЮДЖЕТНЫХ СРЕДСТВ, ПРЕПЯТСТВУЕТ ИНТЕНСИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ПРОЦЕССА, ВНЕДРЕНИЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ, НЕЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В КОНЕЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ СВОЕЙ РАБОТЫ. ВСЁ ЭТО ПРИВОДИТ К НЕУДОВЛЕТВОРЁННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ПОЗВОЛИТ УПРАВЛЯТЬ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ, ОБЕСПЕЧИТЬ МЕДИЦИНСКУЮ, СОЦИАЛЬНУЮ И ЭКОНОМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ СТАЦИОНАРНОЙ СЛУЖБЫ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** СТАЦИОНАРНАЯ ПОМОЩЬ, КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

### Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,  
академик РАМН, профессор,  
директор Научного центра здоровья  
детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-70-01  
Статья поступила 16.03.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

Роль и значение стационарной помощи детям в России на современном этапе, несмотря на профилактическую и амбулаторно-поликлиническую направленность отрасли, по-прежнему остаются высокими. Во-первых, это объясняется ухудшением состояния здоровья детей: увеличением числа маловесных, глубоко недоношенных детей, врождённых аномалий и пороков развития, онкологических заболеваний; ростом частоты и «омоложением» хронической патологии; нарастанием инвалидизации. Во-вторых, конец XX — начало XXI века характеризуется внедрением в работу медицинских учреждений современных высокотехнологичных видов медицинской помощи, которые призваны решать проблемы здоровья населения, воздействуя на демографические процессы. В-третьих, в сложных экономических условиях развитие современных высоких технологий возможно только в многопрофильных стационарах, где концентрируется лучшая диагностическая база и кадровый потенциал. Всё это определяет приоритеты в развитии педиатрической стационарной помощи, особенно специализированной, и требует её совершенствования. Длительный экстенсивный путь развития здравоохранения на фоне недостаточного финансирования и ресурсного обеспечения привел к несоответствию структуры и мощности лечебно-профилактических учреждений потребностям населения в качественной медицинской помощи. Существующие в большом количестве маломощные стационары (участковые, районные и городские

A.A. Baranov<sup>1</sup>, S.A. Valillulina<sup>1</sup>, N.N. Vaganov<sup>2</sup>,  
Ye.V. Karpuchin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Russian Childrens' Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup> Republic Childrens' Clinical Hospital of Tatarstan, Kazan

## Fundamentals of optimizing inpatient care for children

INPATIENT CARE FOR CHILDREN HAS BEEN CONSIDERED TO PLAY AN IMPORTANT ROLE AND TO BE INFLUENTIAL IN RUSSIAN HEALTHCARE SYSTEM. HOWEVER, A LONG-LASTING EXTENSIVE DEVELOPMENT OF HEALTH CARE SYSTEM LACKING SUFFICIENT FINANCE AND RECOURCES HAS CREATED A GAP BETWEEN THE HEALTHCARE STRUCTURE AND CAPACITY TO PROVIDE HEALTHCARE AND THE NEEDS OF QUALITATIVE HEALTHCARE IN THE POPULATION. HIGH NUMBER OF LIMITED ABILITY HOSPITALS WITHOUT APPROPRIATE RECOURSE BASE HAS ALREADY HAD ITS'S DAY AS A STAGE OF INPATIENTS CARE DEVELOPMENT. THESE HOSPITALS COULD NOT PROVIDE A BASE FOR MODERN TECHNOLOGY IMPLEMENTATION AND PROVISION OF PRESENT DAY HIGH-QUALITY MEDICAL CARE. MOREOVER, THE CURRENT MECHANISM OF FINANCING «THE HOSPITAL BED» BUT THE PATIENT HAS HAMPERED MEDICAL CARE INTENSIFICATION AND IMPLEMENTATION OF NEW TECHNOLOGIES THROUGH LOSS OF RESULT ORIENTATION IN MEDICAL SPECIALISTS. ELABORATION OF EFFICACIOUS MEANS TO OPTIMIZE INPATIENT CARE WOULD ALLOW TO CONTROL THE RATES ASSESSING TH CHILDREN'S HEALTH IN THE COUNTRY'S POPULATION AND TO PROMOTE MEDICAL, SOCIAL AND ECONOMIC EFFICACY OF THE INPATIENT CARE SYSTEM.

**KEYWORDS:** INPATIENT CARE, HEALTHCARE QUALITY.

больницы с дублирующими профилями коек), в которых отсутствует необходимая ресурсная база, практически исчерпали себя как этап больничной помощи и не в состоянии на современном уровне обеспечить населению качественную медицинскую помощь.

Традиционная детская больница, созданная по модели 50–60-х гг., имеет мало перспектив для развития. В ней невозможно внедрять современные дорогостоящие диагностические технологии (магнитно-резонансная и компьютерная томографии). Типовые штатные нормативы, утверждённые в 1979 г., значительно устарели. В детских больницах не предусмотрены условия для матерей, госпитализируемых по уходу за больными детьми. Без принятия специальных нормативных документов невозможно развивать стационарозамещающие технологии (в частности открывать койки дневного или прерывистого пребывания), создавать консультативно-диагностические службы амбулаторного типа, организовывать выездные подразделения для работы стационаров на дому, развивать платные услуги тем семьям, которые готовы обеспечить медицинскую помощь своим детям по системе добровольного медицинского страхования или за счёт личных средств.

Следует учитывать и то обстоятельство, что при хроническом дефиците финансирования в России сформировалась затратная, неадекватная система финансирования здравоохранения на койки, приводящая к нерациональному расходованию бюджетных средств. Государство вынуждено содержать нерентабельные, длительно пустующие больницы, равномерно разделяя средства между всеми ЛПУ, оплачивать необоснованные госпитализации (на долю которых приходится 30% и более от всех госпитализаций) и неоправданно большие сроки пребывания больных на койке. При такой системе финансирования интенсивно работающие учреждения оказываются в состоянии резкого недофинансирования, особенно по статье «лекарства и расходные материалы».

Система ОМС ещё более усугубляет положение, избрав прежние нормативные подходы финансирования, ориентированные на койки. Финансируя учреждения по медико-экономическим стандартам (МЭСам), в которых формализованы не качество, а максимальная длительность лечения нозологии и возможный объём исследований (исключительно для расчёта стоимости лечения), страховые компании прибегают к штрафным санкциям за их невыполнение. Контроль качества свелся исключительно к контролю за сроками лечения и регламентированными анализами. В результате врачам приходится держать больных столько дней, сколько прописано в МЭСам, и выполнять анализы, даже если больному это не нужно.

Все это ещё больше обостряет ситуацию. Во-первых, сокращение коечного фонда приводит к сокращению финансирования стационарной службы, так как высвобождающиеся средства из отрасли финансовыми органами изымаются. Во-вторых, препятствует интенсификации лечебного процесса, внедрению современных технологий, большой очередности на госпитализацию. Современные технологии способствуют интенсификации лечебного процесса и снижению сроков лечения. Но сокращать длительность лечения нельзя, так как учреждение недополучит финансирования, а новые технологии стоят недёшево. В-третьих, способствует снижению заинтересованности медицинских работников в конечных результатах своей деятельности. Всё это ведёт к росту недовольства населения качеством медицинской помощи.

Ни одно государство в мире не может считать достаточным свое финансирование здравоохранения. Реформирование в экономически развитых странах направлено на

поиск оптимальных путей сдерживания стоимости медицинской помощи, обеспечения медико-социальной защищённости бедных слоев населения, полного удовлетворения всего населения в услугах здравоохранения, обеспечения должного уровня качества жизни и соблюдения прав человека. Специализированные службы, оборудование и больные максимально концентрируются в крупных центрах. К данному решению их привело желание освободиться от необоснованных затрат на содержание мелких больниц и более эффективно использовать ресурсы здравоохранения [1–3].

Весь мир разрабатывает меры, способствующие интенсификации и качеству медицинской помощи, беря за основу такие показатели, как «сокращение сроков госпитализации», «уровень госпитализации», «количество пролеченных больных» [4]. Вместе с тем, в России эффективность и интенсивность деятельности стационаров продолжают оценивать по количеству дней работы койки в году, а работу учреждения на год планируют исходя из койко-дней. Административные методы управления здравоохранением, повременная уравнивательная система оплаты способствуют тому, что медицинские работники потеряли мотивацию высококачественного, эффективного труда и своего профессионального роста, так как их труд оплачивался государством вне зависимости от объёма, качества и эффективности. Кроме того, данная система является частью «теневой экономики», которая сегодня несет столько негатива, что, даже заплатив деньги, пациент не застрахован от некачественной медицинской помощи [5]. Низкая зарплата провоцирует медицинских работников на получение материального вознаграждения от пациентов. Назрела необходимость в создании механизмов, связывающих качество работы медицинского персонала с прямой заинтересованностью исполнителей, так как многочисленные исследования свидетельствуют, что материальное стимулирование напрямую воздействует на качество [6, 7].

Современные условия характеризуются возрастанием познаний населения в области здравоохранения и спросом на качественную и доступную медицинскую помощь. В то же время проводимые исследования свидетельствуют о наличии таких проблем как нарушения прав пациентов, принципов этики и деонтологии, недостаточности знаний медицинских работников в области биомедицинской этики и права. Всё это требует совершенствования этического регулирования работы детских стационаров [8].

В последние двадцать лет в организации здравоохранения во всем мире растёт понимание необходимости системного подхода к обеспечению населения высококвалифицированной медицинской помощью, определяемой с помощью критериев эффективности, приемлемой с экономической и социальной точек зрения. Это означает конкретный выбор приоритетов среди видов медицинской деятельности с обязательным обеспечением набора определённых услуг для всех групп населения, обеспечение ресурсов, финансирование и руководство [9–11].

Исследование качества оказания медицинской помощи детям высветило наиболее значимые проблемы и дефекты в её организации, причём выявленные недостатки являются зеркальным отражением вышеуказанных проблем. Так, существующая система планирования и финансирования отрасли способствует необоснованным госпитализациям, длительным срокам лечения в стационарах, внутрибольничным инфекциям, чрезмерно назначаемым анализам, отсутствию заинтересованности медицинских работников в конечных результатах своей деятельности и т.д. Низкая фондовооружённость медицинских учреждений ведёт к отсутствию необходимых видов диагностики и



лечения, недостаточному развитию реанимационных служб.

При дефицитном финансировании отечественного здравоохранения трудно требовать качественного оказания медицинской помощи. Однако даже в создавшихся условиях хорошо организованная система управления позволяет более эффективно расходовать финансовые ресурсы, интенсифицировать лечебно-диагностический процесс, внедрять новые технологии, повышать удовлетворённость населения медицинским обслуживанием, снизить количество врачебных ошибок. Создание современной технологии управления больницей, гарантирующей высокое качество медицинской помощи и безопасность пациентов, является неотложной и актуальной проблемой [8, 12].

Основой современной системы оказания стационарной медицинской помощи детям должны стать крупные больничные комплексы, в которых концентрируются специализированные виды помощи, высокие медицинские и управленческие технологии. На современном этапе развития стационарной помощи необходимы региональный подход построения сети больничных учреждений, совершенствование организационно-экономических подходов в управлении, создание экономических механизмов, обеспечивающих эффективное функционирование и динамичное развитие системы медицинского обслуживания населения.

Развитие специализированной, высококвалифицированной стационарной помощи детям должно основываться на следующих положениях.

- ◆ Сложная экономическая ситуация, хроническое недофинансирование здравоохранения, особенно службы детства, диктуют необходимость поиска экономически выгодных путей развития и управления детской стационарной помощи. Без изменения системы планирования и финансирования детской специализированной стационарной службы дальнейший качественный прорыв невозможен.

- ◆ Сформировавшиеся за последнее время негативные тенденции в состоянии здоровья детей (увеличение числа маловесных, глубоко недоношенных детей, рост врождённых аномалий и пороков развития, «омоложение» хронизации детской патологии и т.п.) должны определять приоритеты в развитии педиатрической специализированной помощи.

- ◆ Конец XX — начало XXI в. в мировой медицине — это эра принципиально новых технологий диагностики и лечения. Следовательно, важнейшая задача реформирования — внедрение современных технологий.

- ◆ Планирование и развитие специализированной стационарной помощи детям должно проходить с учётом статистического, социально-гигиенического мониторинга состояния здоровья детского населения и многомерного анализа качества медицинской помощи.

- ◆ Необходимо целенаправленно внедрять и требовать выполнения стандартов качества оказания медицинской помощи детям.

- ◆ Наряду с профессиональными знаниями необходимо повышать этико-правовую культуру медицинского персонала, что является единственно эффективным путём его защиты от судебных исков в эпоху внедрения современных технологий и всё возрастающей роли прав пациента.

- ◆ Необходимо повышать роль федеральных центров в разработке, внедрении по России стандартов в оказании медицинской помощи (в т.ч. высокотехнологичной) и обучении педиатров современным технологиям диагностики и лечения детей.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно выделить четыре, на наш взгляд, наиболее значимые направления оптимизации стационарной помощи детям в России:

- внедрение доказавших свою эффективность современных медицинских и управленческих технологий;
- этико-правовое регулирование деятельности стационаров;
- управление качеством медицинской помощи на всех этапах;
- разработка современных подходов финансирования медицинских учреждений и расчёта штатной численности медицинского персонала из расчёта на больных.

Эти направления должны стать на ближайшие годы основополагающими в оптимизации госпитальной помощи детям России. Осуществление и внедрение их в деятельность детских стационаров позволит обеспечить медицинскую, социальную и экономическую эффективность работы стационарной службы, контролировать показатели здоровья детского населения страны.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plomp H.N., Van der Wal G., Weel A.N. The social security reform: wide-ranging effects on companies as well as occupational health services (see comments // Ned Tijdschr Geneesk. — 1999. — V. 143, № 26. — P. 1369–1373.
2. Rodriguez R., Frohlich K.L. The role of community organizations in the transformation of the health services delivery system in the Montreal metropolitan area // Can. J. Public Health. — 1999. — V. 90, № 1. — P. 41–44.
3. Салтман Р.Б., Фигейрас Дж. — Реформы системы здравоохранения в Европе. Анализ современных стратегий. — М., 2000. — 428 с.
4. Здоровье-21. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ // Европейская серия по достижению здоровья для всех. ВОЗ, Европейское региональное бюро. — Копенгаген, 2001. — № 6. — 205 с.
5. Кучеренко В.З., Яковлев Е.П., Кудрявцев Ю.Н., Трофимов А.С. Некоторые подходы к оценке качества лечебно-диагностического процесса // Проблемы управлением здравоохранения. — М., 2003. — № 1(8). — С. 13–17.
6. Савельева Е.Н. Управление качеством медицинской помощи (зарубежный и отечественный опыт) // Российский медицинский журнал. — 2003. — № 3. — С. 8–11.
7. The European Foundation for Quality Management // EQM. — Brussels. — 1999.
8. Валиуллина С.А. Пути оптимизации стационарной медицинской помощи детскому населению региона (по материалам Республики Татарстан): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 41 с.
9. Saltman R.B. A conceptual overview of recent health care reforms // Eur. J. Public Health. — 1994. — V. 4, №. 2. — P. 287–293.
10. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2000 г. // Всемирная организация здравоохранения. Пятьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 3 предварительной повестки дня. Послание генерального директора. 29.03. 2000 г.
11. Institute of Medicine (US). Crossing the Quality Chasm: a new Health System for the 21 st. century /Washington: National Academy Press, — 2001.
12. Карпухин Е.В., Валиуллина С.А. Пути оптимизации стационарной помощи детям // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — М., 2002. — Т. 47, № 1. — С. 56–57.

О.В. Чумакова, С.Р. Конова

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

## Основные направления организации первичной медико-санитарной помощи детям

ИЗЛАГАЮТСЯ ЗАДАЧИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ. ПРИВОДИТСЯ ПЕРЕЧЕНЬ И РАСКРЫВАЕТСЯ СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПЕРВИЧНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ, ДЕТИ, НАПРАВЛЕНИЯ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, СТРУКТУРА МУНИЦИПАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ.

### Контактная информация:

Чумакова Ольга Васильевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора Департамента  
медико-социальных проблем семьи,  
материнства и детства Министерства  
здравоохранения и социального  
развития РФ  
Адрес: 127994, Москва,  
Рахмановский переулок, д. 4  
тел. (495) 928-44-53  
Статья поступила 02.03.2006 г.,  
принята к печати 30.04.2006 г.

Решение медико-социальных проблем семьи, материнства и детства в современных условиях является одним из приоритетных направлений социальной государственной политики.

При этом, в условиях реформ, происходящих в стране, и модернизации здравоохранения основными задачами деятельности службы охраны материнства и детства являются обеспечение доступности, качества и эффективности медицинской помощи детям.

В настоящее время деятельность органов и учреждений здравоохранения должна строиться с учётом принципов разграничения полномочий и взаимодействия между различными уровнями исполнительной власти в свете реализации Федерального закона от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».

При переходе к системе социальной защиты детей, основанной на положениях настоящего Федерального закона, субъекты Российской Федерации и муниципальные образования должны вводить эффективные правовые механизмы, обеспечивающие сохранение и возможное повышение ранее достигнутого уровня социальной защиты граждан, в частности детей, в том числе их медицинского обеспечения.

В связи с разграничением полномочий исполнительной власти на 3 уровня — федеральный уровень, субъекта Российской Федерации и муниципальный. (Федеральный закон от 06.10.2003 № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»), организация первичной медико-санитарной помощи населению, в том числе детям, относится к полномочиям муниципальной системы здравоохранения.

Финансовое обеспечение мероприятий по оказанию первичной медико-санитарной помощи гражданам Российской Федерации и иным лицам, находя-

O.V. Chumakova, S.R. Konova

Ministry of Health and Social Development of Russian Federation

**Principal concerns on providing primary health and sanitary care for children**

THE ARTICLE PRESENTS OBJECTIVES FOR PROVISION OF PRIMARY HEALTH AND SANITARY CARE FOR CHILDREN IN PRESENT DAY RUSSIAN FEDERATION. THE ARTICLE LISTS AND DISCLOSES THE CONTENT OF BASIC NORMATIVE DOCUMENTS REGULATING ORGANIZATION OF PRIMARY MEDICAL AND SANITARY CARE IN THE CHILDREN'S HEALTHCARE SYSTEM.

**KEY WORDS:** PRIMARY HEALTH AND SANITARY CARE, CHILDREN, ORIENTATION AND OBJECTIVES OF HEALTH CARE, MUNICIPAL INSTITUTIONS STRUCTURE.

щимся на её территории, в том числе детям в амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных учреждениях по оказанию скорой медицинской помощи (за исключением санитарно-авиационной) являются расходным обязательством органов власти муниципального образования.

Первичная медико-санитарная помощь (далее — ПМСП) является основным, доступным и бесплатным для каждого гражданина видом медицинского обслуживания и включает: лечение наиболее распространенных болезней, а также травм, отравлений и других неотложных состояний, медицинскую профилактику важнейших заболеваний, санитарно-гигиеническое образование, проведение других мероприятий, связанных с оказанием медико-санитарной помощи гражданам по месту жительства (ч. 1 ст. 38 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан).

ПМСП оказывается в соответствии со стандартами медицинской помощи. Гарантированный объём бесплатной первичной медико-санитарной помощи предоставляется в соответствии с Программой государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи.

В оказании ПМСП могут также участвовать учреждения государственной и частной систем здравоохранения на основе договоров со страховыми медицинскими организациями. Основными составляющими ПМСП являются амбулаторно-поликлиническая помощь, стационарная помощь, скорая медицинская помощь.

Перечень медицинских организаций, оказывающих ПМСП детям (в соответствии с единой Номенклатурой государственных и муниципальных учреждений здравоохранения) включает:

1. Амбулаторно-поликлинические учреждения:
  - амбулатория
  - районная (в том числе центральная) поликлиника
  - детская городская поликлиника.
2. Больничные учреждения:
  - участковая больница
  - районная (в том числе центральная) больница
  - городская (в том числе центральная) больница
  - детская городская больница
  - городская больница скорой медицинской помощи.

ПМСП детям оказывается педиатрами участковыми, акушерами-гинекологами, другими врачами-специалистами, а также специалистами со средним медицинским и высшим сестринским образованием, в соответствии с Порядком осуществления их деятельности.

Амбулаторно-поликлиническая помощь, предоставляется населению, в том числе детям муниципальных образований в амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических учреждениях, стационарная помощь — в больничных и стационарно-поликлинических учреждениях.

Сегодня перед органами управления здравоохранения стоит задача сохранения и укрепления первичной медико-санитарной помощи.

В соответствии с законодательством Российской Федерации и законодательством субъектов Российской Федерации в отношении отдельных категорий граждан, имеющих право на получение набора социальных услуг, осуществляются дополнительные меры по оказанию медицинской помощи и лекарственному обеспечению.

В условиях реструктуризации здравоохранения и разграничения полномочий власти происходит совершенствование нормативной правовой базы, в том числе и первичного звена здравоохранения.

Одной из задач первичной медико-санитарной помощи является расширение объёмов профилактической помощи детям, включая вопросы динамического наблюдения за ростом и развитием ребёнка, а именно:

- поддержка грудного вскармливания, организация питания детей раннего возраста и др.;
- воспитание здорового ребёнка;
- проведение антенатальной охраны плода;
- профилактика заболеваемости от управляемых инфекций (вакцинопрофилактика);
- вопросы профилактики заболеваемости и инвалидности у детей;
- профилактическая и лечебно-профилактическая работа в образовательных и интернатных учреждениях;
- профилактика асоциальных форм поведения (профилактика вредных привычек), формирование здорового образа жизни;
- профилактика сиротства и безнадзорности;
- защита интересов и прав детей в системе здравоохранения;
- повышение ответственности семьи за здоровье детей, ответственного родительства.

Для решения этих задач Министерством подготовлено более 20 нормативных документов по различным видам деятельности учреждений первичного звена здравоохранения, в том числе:

- ◆ Приказ от 16 октября 2001 г. № 371 «О штатных нормативах медицинского и педагогического персонала детских городских поликлиник (поликлинических отделений) в городах с населением свыше 25 тысяч человек»
- ◆ Приказ от 30 декабря 2003 г. № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей»
- ◆ Приказ от 22 ноября 2004 г. № 255 «О порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг»
- ◆ Приказ от 22 ноября 2004 г. № 256 «О порядке медицинского отбора и направления больных на санаторно-курортное лечение»
- ◆ Приказ от 29 ноября 2004 г. № 287 «Об утверждении индивидуальной программы реабилитации инвалида, выдаваемой федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы»

Расходы бюджетов муниципальных образований включают в себя обеспечение организаций муниципальной системы здравоохранения лекарственными и иными средствами, изделиями медицинского назначения, иммунобиологическими препаратами и дезинфицирующими средствами, донорской кровью и её компонентами, а также обеспечение граждан лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения.

В условиях реструктуризации и разграничения полномочий происходит совершенствование нормативной правовой базы, в том числе и первичного звена здравоохранения:

- перенос части объёмов медицинской помощи из стационарного сектора в амбулаторный;
- внедрение стационарозамещающих организационных технологий.

Необходимо повысить приоритетность участковой педиатрической службы, выполняющей основную часть функций первичной медико-санитарной помощи детям. На этом уровне может осуществляться лечение большинства случаев заболеваний (до 60–70%).

Следующая задача — стандартизация оказания медицинской помощи детям на всех её этапах, в том числе и в условиях первичной медико-санитарной помощи.

Для каждого вида заболеваний на федеральном уровне разрабатываются и утверждаются клинические протоколы

лы и стандарты, единые для всей страны, включающие перечни медицинских услуг и лекарственных средств, а также алгоритмы выполнения медицинских услуг. Клинические протоколы учитывают возрастные особенности течения заболевания.

На основе клинических протоколов и федеральных стандартов субъекты Российской Федерации разрабатывают клиничко-экономические стандарты, конкретизирующие требования клинических протоколов и содержащие оценку стоимости перечня медицинских услуг и лекарственных средств. Клиничко-экономические стандарты определяют конкретные объёмы медицинской помощи по каждому заболеванию.

В настоящее время подготовлено и утверждено свыше 70 стандартов медицинской помощи льготной категории населения, в том числе детям, в амбулаторно-поликлинических условиях и 26 стандартов по санаторно-курортному лечению. Около 80 стандартов находятся в стадии согласования.

Клиничко-экономический стандарт — это, прежде всего, инструмент реструктуризации системы оказания медицинской помощи населению, в том числе детям. Он определяет выбор наиболее эффективных медицинских технологий на основе критериев клинической и экономической эффективности, устанавливает необходимый уровень и оптимальные сроки оказания медицинской помощи с учётом особенностей детского возраста.

Для решения поставленных задач необходимо сосредоточить усилия на реализации следующих мер:

- проведение реформы системы обязательного медицинского страхования;
- развитие нормативной правовой базы в области охраны здоровья детей с учётом социально-экономического развития страны;
- повышение структурной эффективности деятельности системы здравоохранения в сфере охраны здоровья детей с учётом существующих реалий и традиционной профилактической направленности педиатрической помощи;
- внедрение ресурсосберегающих, в том числе дальнейшего развития стационарозамещающих технологий;
- рациональное и эффективное использование коечного фонда и его распределение в зависимости от интенсивности лечебно-диагностического процесса;
- внедрение новых организационных и лечебно-диагностических технологий в деятельность медицинских учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям;
- разработка и внедрение организационных и клинических протоколов оказания медицинской помощи детям, а также стандартов контроля и критериев её качества;
- проведение мониторинга младенческой смертности, врождённых пороков развития у детей, случаев завершения беременности у женщин с ВИЧ и регистрации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями;
- проведение информационных и образовательных мероприятий в области охраны здоровья, в том числе репродуктивного, матери и ребёнка, безопасного материнства, повышение ответственности населения за своё здоровье и здоровье детей, формирование у подрастающего поколения установки на здоровый образ жизни.

Т.И. Бурмистрова

Департамент здравоохранения администрации Приморского края, Владивосток

## Организация работы по пропаганде, поощрению и поддержке грудного вскармливания в Приморском крае

В 1996 г. в ПРИМОРСКОМ КРАЕ БЫЛИ СДЕЛАНЫ ПЕРВЫЕ ШАГИ ПО ПРОПАГАНДЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, СОВМЕСТНОМУ ПРЕБЫВАНИЮ МАТЕРИ И РЕБЁНКА; В 1998 г. СОЗДАН ЦЕНТР ПО ОХРАНЕ, ПОДДЕРЖКЕ И ПРОПАГАНДЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. СЕГОДНЯ В КРАЕ ДЕВЯТЬ УЧРЕЖДЕНИЙ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ ИМЕЮТ ЗВАНИЕ «БОЛЬНИЦА, ДОБРОЖЕЛАТЕЛЬНАЯ К РЕБЁНКУ». В Г. АРСЕНЬЕВЕ ВСЕ УЧРЕЖДЕНИЯ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ И ДЕТСТВА ИМЕЮТ ТАКОЕ ЗВАНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ ДАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЗВОЛИЛО СНИЗИТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ОСОБЕННО БОЛЕЗНЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ХАРАКТЕРОМ ВСКАРМЛИВАНИЯ (ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, БОЛЕЗНИ КРОВИ, ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПИЩЕВАРЕНИЯ И МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ). ВО ВРЕМЯ КАК ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ ВОЗРОСЛА С 1996 ПО 2005 г. НА 17,3%, В Г. АРСЕНЬЕВЕ — НА 15,2%, А ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРЯМО ИЛИ КОСВЕННО СВЯЗАННЫХ С ХАРАКТЕРОМ ВСКАРМЛИВАНИЯ, СНИЗИЛАСЬ: ПНЕВМОНИИ — В 12,3 РАЗА (С 2,22 ДО 0,18%), КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ — В 1,96 РАЗА (С 0,51 ДО 0,26%).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, «БОЛЬНИЦА, ДОБРОЖЕЛАТЕЛЬНАЯ К РЕБЁНКУ».

### Контактная информация:

Бурмистрова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом организации медицинской помощи женщинам и детям департамента здравоохранения администрации Приморского края  
Адрес: 690090, Владивосток, 1-я Морская, д. 4,  
тел. (42132) 41-35-37  
Статья поступила 17.03.2006 г., принята к печати 15.05.2006 г.

В условиях экономических, политических и социальных изменений в стране, обусловивших ухудшение качества жизни, снижение жизненного уровня населения, социальную напряжённость, дети становятся одной из наиболее социально уязвимых групп, а их здоровье — предметом специального рассмотрения [1]. В последние годы в Приморском крае сложилась неблагоприятная демографическая ситуация, соответствующая положению по России в целом: снижение численности населения, а также снижение доли детского населения (с 25,6% в 1990 г. до 20% в 2005 г.), сохраняются отрицательный естественный прирост (-5,6 в 2005 г.), относительно высокие показатели младенческой смертности (1,3% в 2005 г.), растёт заболеваемость новорождённых и детей первого года жизни. В этих условиях необходимо внедрение технологий, которые при небольших затратах окажут значительный эффект в плане улучшения здоровья населения.

Особую роль для формирования здоровья ребёнка играет грудное вскармливание, обеспечивающее поступление достаточного количества питательных веществ, их определённый качественный состав и оптимальную сбалансированность для детского организма, соответствующую адаптационным возможностям ребёнка, уровню его обменных процессов.

За последние годы в мировой и отечественной научной литературе появились многочисленные данные, свидетельствующие о важности рационального вскармливания ребёнка в раннем возрасте и влиянии этого фактора на его здоровье в будущем [2–4].

Рекомендованная ВОЗ и ЮНИСЕФ программа по пропаганде, поощрению и поддержке грудного вскармливания является технологией, способной повлиять на состояние здоровья детей первого года жизни.

### T.I. Burmistrova

Medical Department of the Administration of Primorski Territory, Vladivostok

## Organization of the work on the popularization, motivation and support of breast feeding in Primorski Territory

IN 1996 IN PRIMORSKI TERRITORY THE FIRST STRIDES WERE MADE ON THE POPULARIZATION OF BREAST FEEDING, ROOMING-IN; IN 1998 THE CENTER OF PROTECTION, SUPPORT AND POPULARIZATION OF BREAST FEEDING WAS ESTABLISHED. NOW IN THE TERRITORY THERE ARE NINE OBSTETRICS INSTITUTIONS WHICH ARE TITLED «FRIENDLY TO THE CHILD HOSPITAL». IN ARSENYEV CITY ALL OBSTETRICS AND CHILDREN'S INSTITUTIONS HAVE THIS TITLE. THIS APPROACH LET DECREASE MORBIDITY, ESPECIALLY OF THE DISEASES RELATED WITH A FEEDING PATTERN (INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES, BLOOD DISEASES, DISORDERS OF THE ENDOCRINE SYSTEM, RESPIRATORY, DIGESTIVE AND UROGENITAL ORGANS). WHEREAS THE COMMON SICKNESS RATE OF CHILDREN UNDER ONE YEAR IN PRIMORSKI TERRITORY HAD INCREASED FROM 1996 TO 2005 BY 17.3%, IN ARSENYEV — BY 15.2%. THE ILLNESS RATIO OF CHILDREN UNDER ONE YEAR IN ARSENYEV HAD BEEN CHANGED: THE INCIDENCE OF DISEASES, DIRECTLY OR INDIRECTLY RELATED WITH THE FEEDING KIND, HAD DECREASED: PNEUMONIA — 12.3 TIMES (FROM 2.22 TO 0.18%), ENTERIC INFECTIONS — 1.96 TIMES (FROM 0.51 TO 0.26%).

**KEY WORDS:** BREAST FEEDING, MORBIDITY OF CHILDREN UNDER ONE YEAR, «FRIENDLY TO THE CHILD HOSPITAL».

Работу по внедрению оптимального грудного вскармливания в Приморском крае начала в 1996 г. корпорация Джон Сноу Инк. при поддержке Агентства по международному развитию США. Были проведены три семинара с участием врачей и среднего медицинского персонала женских консультаций и родильных домов, а также преподавателей Владивостокского государственного медицинского университета и базового медицинского колледжа по охране репродуктивного здоровья женщины, посвящённые принципам грудного вскармливания, рекомендованным ВОЗ/ЮНИСЕФ.

12 июля 1996 г. управлением здравоохранения администрации края был издан приказ № 542 о внедрении десяти принципов успешного грудного вскармливания, листа учёта внедрения успешного грудного вскармливания.

В 1998 г. в Приморском крае впервые был проведён 40-часовой семинар «Консультирование по грудному вскармливанию» группой национальных преподавателей по материалам ВОЗ/ЮНИСЕФ. В семинаре принимали участие организаторы здравоохранения, преподаватели Владивостокского государственного медицинского университета и базового медицинского колледжа, сотрудники центра медицинской профилактики, санитарно-эпидемиологического надзора, родильных домов и детских поликлиник. Это позволило создать команду единомышленников, что было необходимо для дальнейшего продвижения проекта. В ходе семинара было подготовлено семь национальных преподавателей, продолживших обучение по программе ВОЗ/ЮНИСЕФ. С этого момента начато планомерное внедрение программы успешного грудного вскармливания в Приморском крае.

30 декабря 1998 г. на базе Приморской краевой клинической больницы создан Центр по пропаганде, поощрению и поддержке грудного вскармливания. Основными задачами Центра стали:

- обучение медицинского персонала родильных домов, женских консультаций и детских поликлиник организации оптимального грудного вскармливания;
- организационно-методическая работа по поддержке грудного вскармливания;
- подготовка лечебно-профилактических учреждений службы охраны здоровья матери и ребёнка к экспертизе на звание «Больница, доброжелательная к ребёнку»;
- обучение принципам грудного вскармливания беременных и кормящих женщин;
- индивидуальное консультирование кормящих матерей по проблемам грудного вскармливания;
- проведение семинаров и конференций по грудному вскармливанию;
- работа со средствами массовой информации;
- подготовка и издание пособий по грудному вскармливанию;
- мониторинг грудного вскармливания в Приморском крае;
- научная работа по проблемам грудного вскармливания.

С целью развития инициативы «Больницы, доброжелательной к ребёнку» была создана многоступенчатая структура обучения:

- консультации и обеспечение поддержки проекта со стороны руководителей органов здравоохранения, главных врачей лечебно-профилактических учреждений;
- обучение врачей и среднего медицинского персонала, подготовка кадров, которые могут самостоятельно проводить дальнейшее обучение сотрудников в своих лечебно-профилактических учреждениях;
- обучение беременных и кормящих матерей оптимальному грудному вскармливанию;
- санитарно-просветительная работа с населением через средства массовой информации, издание литературы.

В рамках работы Центра проведено десять 40- и 18-часовых семинаров по программе «Консультирование по грудному вскармливанию» в городах Владивостоке, Арсеньеве, Уссурийске, Дальнереченске, Артеме, Спасске Дальнем, Находке, районах Кавалеровском и Хорольском. Таким образом, обучением были охвачены большинство территорий края.

В результате проведённой работы (2000–2003 гг.) восьми учреждениям родовспоможения были присвоены звания «Больница, доброжелательная к ребёнку». В 2005 г. женская консультация и детская поликлиника г. Арсеньева также получили звание «Больница, доброжелательная к ребёнку», таким образом, г. Арсеньев стал первой территорией доброжелательного отношения к ребёнку в Приморском крае.

Центр дважды получал гранты, в результате чего он полностью оснащён для проведения образовательной деятельности, провёл два выездных семинара в Южно-Сахалинске, способствовал проведению внешней экспертизы и получению звания «Больница, доброжелательная к ребёнку» детской поликлиники.

Анализ проводимого мониторинга грудного вскармливания в родильном доме г. Арсеньева (2001–2005 гг.) показал, что на момент выписки из родильного дома 99,1% младенцев находились на грудном вскармливании, в том числе 99,1% — на исключительно грудном вскармливании. К 4-му месяцу жизни грудное вскармливание было сохранено у 82,6% детей, а исключительно грудное вскармливание — у 80,7%. К 6-месячному возрасту грудное молоко получали 65,6% детей, практически все дети к этому времени также получали прикорм. В возрасте одного года молоко матери получали 49,5% детей. Показатели естественного вскармливания детей первого года жизни в г. Арсеньеве выше, чем в целом по Приморскому краю.

О влиянии данной технологии на состояние здоровья детей первого года жизни свидетельствует снижение заболеваемости, особенно болезнями, связанными с характером вскармливания (инфекционные и паразитарные заболевания, болезни крови, эндокринной системы, органов дыхания, пищеварения и мочеполовой системы). В то время как общая заболеваемость детей первого года жизни в Приморском крае возросла с 1996 по 2005 г. на 17,3%, в г. Арсеньеве — на 15,2%, а частота заболеваний, прямо или косвенно связанных с характером вскармливания, снизилась: пневмонии — в 12,3 раза (с 2,22 до 0,18%), кишечных инфекций — в 1,96 раза (с 0,51 до 0,26%).

Таким образом, правильно организованная работа по пропаганде и поддержке грудного вскармливания позволяет улучшить состояние здоровья детей первого года жизни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ваганов Н.Н. Здоровье детей и подростков в зеркале Российских реформ // Материалы 5 Конгресса педиатров России «Здоровый ребёнок» — 1999. — С. 87.
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Современная концепция естественного вскармливания // Вопросы воспитания. — 1999. — № 6. — С. 35–40.
3. Лебедев А.Г. Современная схема вскармливания детей первого года жизни — противоречия и проблемы. Естественное вскармливание // Педиатрия. — 2002. — С. 52–56.
4. Нетребёнок О. К., Сударова О.А. Питание детей и состояние их здоровья // Детский доктор. — 1999. — № 1 — С. 42–44.

Г.В. Волинец

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

## Этиологические факторы хронических гастритов у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У 145 ДЕТЕЙ. У 40% БОЛЬНЫХ НА ОСНОВАНИИ ОБНАРУЖЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ПАРИЕТАЛЬНЫМ КЛЕТКАМ ЖЕЛУДКА ДИАГНОСТИРОВАН АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ — ГАСТРИТ ТИПА А. ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* (*H. PYLORI*) ВЫЯВЛЕНА У 44,8% ДЕТЕЙ. У 27,6% ПАЦИЕНТОВ ДИАГНОСТИРОВАН ГАСТРИТ ТИПА С. ВЫЯВЛЕНА СВЯЗЬ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С АКТИВНОЙ ФАЗОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ЭТИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ НЕАУТОИММУННОГО ГАСТРИТА ЯВЛЯЕТСЯ *H. PYLORI* (ГАСТРИТ ТИПА В) И МНОЖЕСТВЕННЫЕ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЕ РЕФЛЮКСЫ (ГАСТРИТ ТИПА С).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ, НЕАУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ, ХРОНИЧЕСКАЯ АКТИВНАЯ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, *HELICOBACTER PYLORI*.

### Контактная информация:

Волинец Галина Васильевна,  
кандидат медицинских наук,  
врач отделения гастроэнтерологии  
и эндоскопических методов исследования  
Московского НИИ педиатрии и детской  
хирургии Росздрава  
Адрес: 125412, Москва,  
ул. Талдомская, д. 2,  
тел. (495) 487-46-81  
Статья поступила 22.10.2005 г.,  
принята к печати 14.03.2006 г.

Актуальность исследования этиологических факторов хронического гастрита у детей связана с их непосредственным участием в патогенезе заболевания и до настоящего времени остающихся недостаточно изученными.

В модифицированной Сиднейской классификации выделяют следующие типы хронических гастритов: атрофический (аутоиммунный — тип А и мультифокальный); неатрофический, или ассоциированный с *H. pylori* (тип В), и особые формы (химический, или реактивный рефлюкс-гастрит — тип С, радиационный, лимфоцитарный, неинфекционный гранулематозный, эозинофильный) [1, 2].

Многочисленные исследования, посвященные изучению роли *H. pylori* в патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта показывают, что не всегда антихеликобактериальная терапия обеспечивает эрадикацию возбудителя и купирование эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка [3–5]. Имеются наблюдения, когда успешная эрадикация *H. pylori* не сопровождается исчезновением воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [6, 7]. Довольно часто у детей с хроническим гастродуоденитом встречаются нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающиеся дуоденогастральными рефлюксами.

Кроме *H. pylori*, роль которого в возникновении хронического гастрита считается доказанной, остаётся неизученной роль вирусных инфекций, которые также могут способствовать возникновению заболеваний верхних отделов органов пищеварения. В последние годы появились сообщения о возможной триггерной роли герпесвирусов, энтеровирусов, хламидий и других возбудителей, персистирующих в организме человека, в запуске иммунопатологических механизмов в различных органах и тканях [8–12]. При этом особую тропность к эпителию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в связи с развитой в ней лимфоидной системой имеет вирус Эпштейна–Барр [13–16]. Среди группы атрофических гастритов у взрослых особое место занимает аутоиммунный гастрит [1]. Аутоиммунный гастрит впервые был описан McIntyre et al. в 1965 г. у пациентов с пернициозной анемией. У этих больных наблюдались гистаминаустойчивая ахлоргидрия, атрофия слизистой оболочки желудка и антитела к внутреннему фактору Кастла [17]. Считается, что аутоиммунный гастрит обычно

### G.V. Volynets

Moscow Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery, the Federal Agency for Healthcare and Social Development (Roszdrav)

## Etiological factors of chronic gastritis in children

IN THE ARTICLE THE DATA ON THE STUDY OF THE ETIOLOGICAL FACTORS OF VARIOUS TYPES OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN ARE PRESENTED. BASED ON REVEALING OF THE AUTOANTIBODIES TO PARIETAL GASTRIC CELLS IN 40.0% OF CHILDREN AUTOIMMUNE GASTRITIS (A TYPE GASTRITIS) IS DIAGNOSED. *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IS REVEALED IN 44.8% OF CHILDREN. IN 27.6% OF CHILDREN TYPE C GASTRITIS IS DIAGNOSED. AUTOIMMUNE GASTRITIS IN CHILDREN HAS BEEN LINKED TO THE ACTIVE PHASE OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION. THE ETIOLOGICAL FACTORS OF NONAUTOIMMUNE GASTRITIS ARE *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION (TYPE B GASTRITIS) AND MULTIPLE DUODENOGASTRIC REFLUXES (TYPE C GASTRITIS).

**KEY WORDS:** CHILDREN, CHRONIC GASTRITIS, ETIOLOGICAL FACTORS, AUTOIMMUNE GASTRITIS, NONAUTOIMMUNE GASTRITIS, ACTIVE PHASE OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION, *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION.

развивается в пожилом возрасте, а у детей он встречается редко и в структуре хронических гастритов составляет от 1–3 до 14% [18, 19]. В основе этого заболевания лежит воспаление фундального отдела желудка в результате поражения его слизистой оболочки аутоантителами к париетальным клеткам желудка, что приводит к их атрофии [1, 20–26].

Аутоантитела к микросомальным элементам париетальных клеток являются органо- и клеточноспецифичными. Они связываются с микроворсинками внутриклеточной системы канальцев париетальных клеток [27]. Среди антител к париетальным клеткам желудка есть антитела к гастрин-связывающим белкам, блокирующие рецепторы гастрина [28]. У 30% больных аутоиммунным гастритом выявляются антитела против  $H^+/K^+$ -АТФазы, обеспечивающей функцию протонного насоса при секреции кислоты. Антитела к протонному насосу способны блокировать его функцию [21, 29]. Установлена связь между уровнем аутоантител к париетальным клеткам желудка и степенью ингибции данного фермента, что свидетельствует о ведущей патогенетической роли аутоантител к  $H^+/K^+$ -АТФазе в развитии гипо- и ахлоргидрии при аутоиммунном гастрите [21, 30, 31].

Цитотоксичность циркулирующих аутоантител не доказана. Не исключено, что гастрит инициируется различными внешними факторами, а затем в патогенез включаются аутоиммунные процессы, ведущие к прогрессированию заболевания у генетически предрасположенных людей. Имеются сведения о том, что аутоантитела к париетальным клеткам желудка могут оказывать специфическое цитотоксическое действие на париетальные клетки с участием факторов комплемента [28]. При этом развиваются антитело- и комплементзависимые цитотоксические реакции, которые приводят к деструкции слизистой оболочки желудка [30]. В фундальном отделе развивается тяжёлый атрофический гастрит с гибелью специфических желёз, замещающихся псевдопилорическими железами и кишечным эпителием [32–35]. В отличие от гастрита типа В, антральный отдел желудка сохраняет свое строение [36]. Однако у 36% пациентов атрофический фундальный гастрит сочетается с антральным, который может быть не только поверхностным, но и атрофическим [37]. Этот факт можно объяснить или особенностями течения аутоиммунного гастрита, или его сочетанием с гастритом типа В [36]. Однако при антральном гастрите аутоиммунного генеза у больных с пернициозной анемией *H. pylori* обнаруживается лишь в 6,5% случаев. При этом аутоантитела к париетальным клеткам пилорического отдела желудка не описаны [37].

Аутоиммунный гастрит развивается много лет и характерными его симптомами у взрослых считаются гипо-, а затем и ахлоргидрия, что является результатом атрофии париетальных клеток. Эта форма гастрита часто встречается у лиц, имеющих не только пернициозную анемию но и другие аутоиммунные болезни [21, 38]. Описаны случаи пернициозной анемии, ассоциированной с аутоиммунным гастритом, у детей 11 и 12 лет [39]. Аутоантитела против микросомальных антигенов париетальных клеток, специфичные для гастрита типа А, встречаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет I типа, тиреоидит, болезнь Аддисона. Предполагается, что аутоиммунный гастрит связан с диффузным тиреотоксическим зобом, особенно у пациентов с выраженным аутоиммунным процессом [38, 40]. Имеются работы, показывающие ассоциацию аутоиммунного гастрита с первичным билиарным циррозом [41]. Остаются неясными отношения между *H. pylori* и аутоиммунным гастритом. В некоторых случаях, антитела к *H. pylori* могут действовать как антитела к париетальным клеткам и вести к атрофическому аутоиммунному гастриту [42, 43]. В оболочке *H. pylori* предполагается наличие ан-

тигена, который фиксируется на эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка. Остаётся неясным механизм привлечения его к образованию антител к париетальным клеткам желудка, которые выявляются у 30–50% взрослых больных аутоиммунным гастритом.

Связь *H. pylori*-инфекции с аутоиммунным гастритом у детей отражена лишь в единичных работах [23, 44–46]. Выявлено, что антитела к париетальным клеткам желудка, часто обнаруживаемые у взрослых, инфицированных *H. pylori*, не выявляются у детей [47]. Однако имеются сведения, о том что у 27,7% детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом определяются антитела к  $H^+/K^+$ -АТФазе. Этот факт позволил сделать вывод о том, что у детей, имеющих наследственную предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, на фоне хеликобактериоза может развиваться начальная стадия аутоиммунного хронического гастрита [48–50].

Сведения о связи аутоиммунного гастрита с *H. pylori*-инфекцией у взрослых позволили S. Eight et al. в 1996 г. выделить особую форму аутоиммунного гастрита — «активный аутоиммунный гастрит», возникающий на фоне *H. pylori*-инфекции [51]. Эту форму гастрита описывают и другие исследователи [52]. M. Stolte et al. (1998) приводят пример излечения пациента с аутоиммунным гастритом после эрадикации *H. pylori* [53]. Имеются сообщения о том, что у пациентов с атрофическим гастритом эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению патологических морфологических проявлений заболевания, хотя полного излечения на этой стадии добиться не удаётся [54, 55].

Учитывая всё выше изложенное, было проведено настоящее исследование, целью которого явился анализ этиологических факторов хронических гастритов у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава с января 2002 г. по январь 2006 г. находились 145 детей (79 мальчиков и 66 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст —  $10,1 \pm 0,3$  года) с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. Все больные были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 70 пациентов (37 мальчиков и 33 девочки) с неаутоиммунным гастритом в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $10,1 \pm 0,5$  года). У детей этой группы ни на момент включения в исследование, ни при динамическом наблюдении через 6 мес и через год, а в некоторых случаях через 2 года не обнаруживались аутоантитела к микросомам париетальных клеток желудка, являющихся маркёрами аутоиммунного гастрита. В зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori* дети первой группы были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 30 больных с гастритом типа В, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией. Вторую подгруппу составили 40 детей с гастритом типа С без *H. pylori*-инфекции.

Вторую группу составили 58 детей (35 мальчиков и 23 девочки) с аутоиммунным гастритом в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст —  $10,8 \pm 0,5$  года). У всех детей этой группы выявлялись аутоантитела к микросомам париетальных клеток желудка.

Дети с аутоиммунным гастритом по наличию или отсутствию *H. pylori* также были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 23 ребёнка, не имеющих *H. pylori*-инфекции (гастрит типа А). Вторую подгруппу составили 35 пациентов с *H. pylori*-инфекцией (гастрит типа А+В).

Из обеих групп были исключены дети с редко встречающимися формами хронического гастрита (радиационным гастритом, гастритом, ассоциированным с целиакией, неинфекционным гранулематозным гастритом, эозинофиль-



ным гастритом), а также больные, получающие нестероидные противовоспалительные препараты.

Третью группу (группу сравнения) составили 17 детей — средний возраст  $7,0 \pm 0,8$  года — у которых имели место нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, не сопровождавшиеся эндоскопическими и морфологическими признаками хронического гастрита. У детей группы сравнения не было обнаружено ни инфекции *H. pylori*, ни хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции.

Диагноз хронического гастрита верифицировался с помощью эндоскопического исследования гастроинтестинальным видеоскопом ЭВИС ЭКСЕРА «OLYMPUS CV-160» (Япония). При этом проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка с проведением экспресс-теста диагностики *H. pylori* с помощью определения уреазной активности *H. pylori* в биоптате («Биохит», Россия). В биоптатах слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка проводилось определение ДНК *H. pylori* методом ПЦР с использованием коммерческого набора АмплиСенс *Helicobacter pylori* (Интерлабсервис ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Россия). Кроме того, в сыворотке крови исследовались антитела класса IgG к *H. pylori* методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Диагноз аутоиммунного гастрита устанавливался на основании обнаружения аутоантител к микросомам париетальных клеток желудка в титрах 1:20 и более методом непрямой иммунофлюоресценции в лаборатории клинической иммунологии Института ревматологии РАМН. Титр аутоантител 1:10 считался слабоположительным, расценивался как «сомнительный» и в разработку не входил.

Для выявления роли герпесвирусной инфекции в формировании хронического гастрита всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела (IgM, IgG) к вирусам герпеса 1–2 типов, антитела IgM, IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), а также к вирусу Эпштейна–Барр с помощью коммерческих тест-систем фирм «HUMAN» (Германия), BioRad (Франция), «Вектор-Бест» (Россия).

Всем пациентам проводилось определение ДНК вируса герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в крови, а также слизистой оболочке желудка методом ПЦР. Для выделения ДНК вируса Эпштейна–Барр использовался коммерческий набор «ДНК-сорб-В» фирмы «АмплиСенс» Центрального НИИ эпидемиологии МЗ и СР РФ. Для выявления амплификации участка ДНК вируса Эпштейна–Барр 290 п.н. использовался набор «АмплиСенс-100-R» (кат. N V-9-100-R), заявленная чувствительность 1000 копий-эквивалент вирусного генома/мл (исследование проводилось в лаборатории клинко-вирусологической диагностики гепатитов и СПИДа Гематологического научного центра РАМН). Выявление вируса Эпштейна–Барр в биоптатах слизистой оболочки желудка методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием поликлональных антител производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи проводилось в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. На основании результатов серологического исследования, а также по данным ПЦР-диагностики выделялись латентная и активная фазы Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Маркерами латентной фазы являлись:

- наличие антител класса IgG к ядерному позднему антигену вируса в сыворотке крови в количестве больше 10–15 у.е.;
- отсутствие антител класса IgM к капсидному антигену вируса в сыворотке крови;
- отсутствие антител класса IgG к раннему поверхностному антигену вируса;

- отрицательная ПЦР диагностика ДНК вируса в крови и в биоптатах слизистой оболочки желудка.

Маркерами активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции были:

- наличие антител класса IgG к ядерному позднему антигену вируса в сыворотке крови в количестве больше 10–15 у.е.;
- наличие антител класса IgG к раннему поверхностному антигену вируса и/или
- наличие в сыворотке крови антител класса IgM к капсидному антигену вируса и/или
- положительный результат определения ДНК вируса в крови и/или в биоптатах слизистой оболочки желудка по данным ПЦР.

Для определения состояния кислотообразующей функции желудка всем детям проводилась суточная внутрижелудочная pH-метрия с использованием аппарата «Гастроскан-5» фирмы «Исток-Система» (Россия).

Для верификации дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов, а также определения электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки при заболеваниях верхних отделов органов пищеварения проводилась периферическая компьютерная электрогастроэнтерография аппаратом «Миограф» фирмы «Исток-Система» (Россия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование на вирус герпеса 1 и 2 типов показало, что антител класса IgM не было обнаружено ни у одного ребёнка. Антитела класса IgG к вирусам герпеса 1 и 2 типов в титре от 1:800 до 1:12800 были выявлены у 16 детей (11,1%); при этом у 14 (9,7%) больных титры антител превышали 1:1600. ДНК вируса герпеса 1–2 типов в клетках крови не обнаружены ни у одного ребёнка. В слизистой оболочке желудка ДНК определилась — у 2 (1,4%) детей.

Обследование на ЦМВ показало, что антитела класса IgM к цитомегаловирусу в сыворотке крови выявлены у 6 (4,2%) детей; антитела класса IgG в титрах от 1:800 до 1:6400 — у 21 (14,6%) ребёнка, при этом у 11 (7,6%) детей титр антител превышал 1:1600. ДНК цитомегаловируса в клетках крови обнаружена у трёх больных, в слизистой оболочке желудка — у 4 (2,1%) детей. Одновременное наличие ДНК цитомегаловируса в крови и биоптатах слизистой оболочки желудка наблюдалось лишь у 1 (0,7%) ребёнка. При этом у него были положительными антитела класса IgM и IgG.

По результатам совокупности серологических методов исследования и ПЦР диагностики ДНК в крови и биоптатах слизистой оболочки желудка хроническая вирусная Эпштейна–Барр инфекция диагностирована у 111 (76,6%) пациентов. При этом латентная фаза определялась у 35 (31,5%), активная фаза — у 76 (68,5%) детей. У 44 обследованных пациентов в биоптатах слизистой оболочки желудка определялась ДНК вируса Эпштейна–Барр.

На основании совокупности ПЦР диагностики ДНК *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка, бактериоскопического метода выявления инфекции и серологического метода исследования крови на наличие антител класса IgG к *H. pylori* методом ИФА этот инфекционный агент был выявлен у 65 (44,8%) обследованных детей.

Нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки на основании данных эндоскопического метода исследования, суточной pH-метрии и периферической компьютерной электрогастроэнтерографии выявлены у 117 из 145 (80,7%) детей. При этом гастроэзофагеальный рефлюкс определялся у 93 (64,1%) из 145 пациентов, дуоденогастрофагеальный рефлюкс — у 73 (50,3%) из 145. Одновременно гастроэзофагеальный рефлюкс и дуоденогастральный рефлюкс диагностированы у 49 (33,8%) из 145 детей.

У 58 обследованных детей (40,0%) обнаружены аутоантитела к париетальным клеткам желудка, служащие критерием диагностики аутоиммунного гастрита. При этом другие аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся диспротеинемией, гипергаммаглобулинемией, повышением уровня С-реактивного белка, наличием аутоантител в диагностических титрах выявлены не были. Недиагностические титры аутоантител (1:20–1:40) обнаруживались в некоторых случаях (табл.), но при динамическом наблюдении и повторных исследованиях положительных результатов или нарастания титров аутоантител до диагностических не наблюдалось. Это позволяет сделать заключение о том, что у наблюдаемых пациентов аутоиммунный гастрит являлся самостоятельным заболеванием, а не сопутствующим при других аутоиммунных процессах.

У 26 обследованных детей ни *H. pylori*, ни хроническая герпесвирусная инфекции не выявлялись. У 17 (65,4%) пациентов (имели место нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, не сопровождавшиеся эндоскопическими и морфологическими признаками хронического гастрита. У 9 (34,6%) детей этой группы диагностированы нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки со множественными дуоденогастральными рефлюксами и хроническим гастритом типа С.

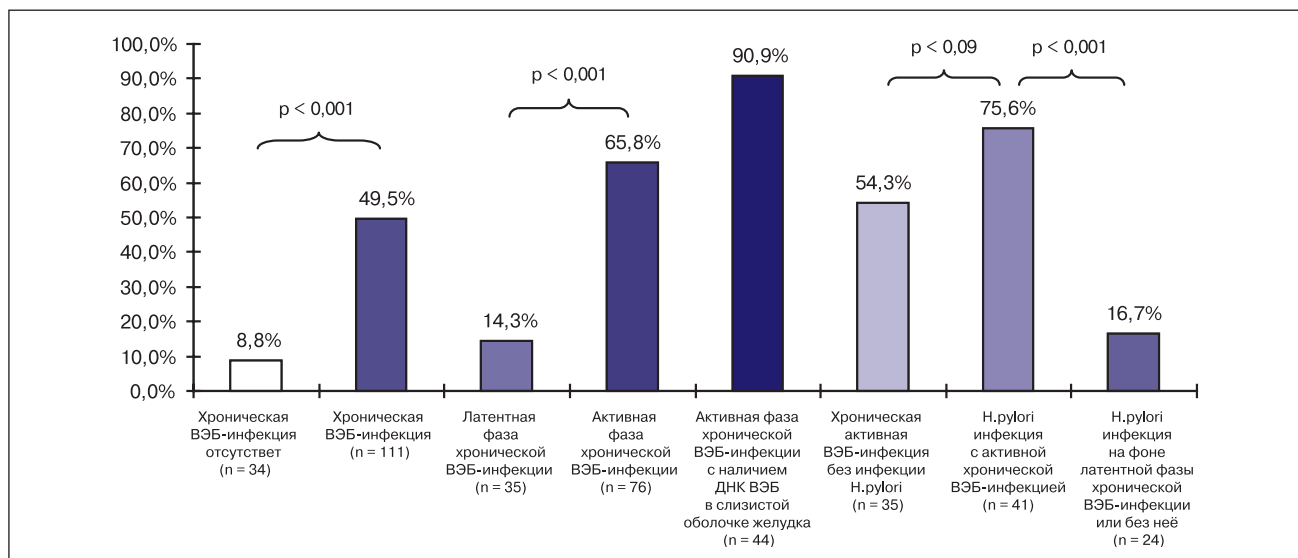
Частота обнаружения аутоантител к париетальным клеткам желудка в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна–Барр, её активности и наличия *H. pylori* показана на рис. 1. Из представленных данных следует, что аутоиммунный гастрит статистически значимо чаще диагностировался при хронической Эпштейна–Барр инфек-

ции (55 случаев из 111 — 49,5% против 3 случаев из 34 — 8,8% при её отсутствии;  $\chi^2 = 16,330$ ;  $p < 0,001$ ). При этом на фоне латентной фазы хронической вирусной инфекции частота обнаружения аутоантител к париетальным клеткам желудка (5 случаев из 35 — 14,3%) статистически значимо не отличалась ( $\chi^2 = 0,111$ ;  $p = 0,740$ ) от таковой при отсутствии хронической Эпштейна–Барр инфекции. Этот факт при дальнейшем анализе полученных результатов исследования позволил нам объединить эти две группы. У детей с активной фазой хронической Эпштейна–Барр инфекции частота выявления аутоантител к париетальным клеткам желудка составляла 50 (65,8%) случаев из 76, что статистически значимо выше, чем в латентную фазу ( $\chi^2 = 23,411$ ;  $p < 0,001$ ). Особенно высока была связь между наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка и обнаружением ДНК вируса Эпштейна–Барр, свидетельствующая об активной репликации вируса в биоптатах слизистой оболочки желудка (40 случаев из 44 — 90,9%). Исследования ассоциации *H. pylori* с аутоиммунным гастритом у детей показало следующее. При сочетании *H. pylori* с латентной фазой хронической Эпштейна–Барр инфекцией или её отсутствием антитела к париетальным клеткам желудка выявлялись лишь в 4 случаях из 24 (16,7% случаев). При сочетании *H. pylori* с активной фазой хронической Эпштейна–Барр инфекцией — в 31 (75,6%) случае из 41, что имеет высокую статистическую значимость различий ( $\chi^2 = 18,858$ ;  $p < 0,001$ ). Активная фаза хронической Эпштейна–Барр инфекции без *H. pylori* сопровождалась наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка в 19 (54,3%) случаях из 35. При активной фазе хронической Эпштейна–Барр инфекции, сопровождавшейся наличием

**Таблица.** Частота встречаемости аутоантител у детей с хроническим гастритом

	антимитохондриальные аутоантитела	антиядерные аутоантитела	аутоантитела к гладкой мускулатуре	антимикросомальные аутоантитела
Всего (n = 145)	22 (15,2%)	20 (13,8%)	19 (13,1%)	8 (5,5%)
Аутоиммунный гастрит (n = 58)	10 (17,2%)	12 (20,7%)	9 (15,5%)	2 (3,4%)
Неаутоиммунный гастрит (n = 70)	9 (12,9%)	5 (7,1%)	9 (12,9%)	7 (10,0%)
Пациенты, не имеющие эндоскопических и морфологических признаков хронического гастрита (n = 17)	3 (17,6%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)

**Рис. 1.** Частота обнаружения аутоантител к париетальным клеткам желудка (в %) в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), активности хронической ВЭБ инфекции и инфицированности *H. pylori*



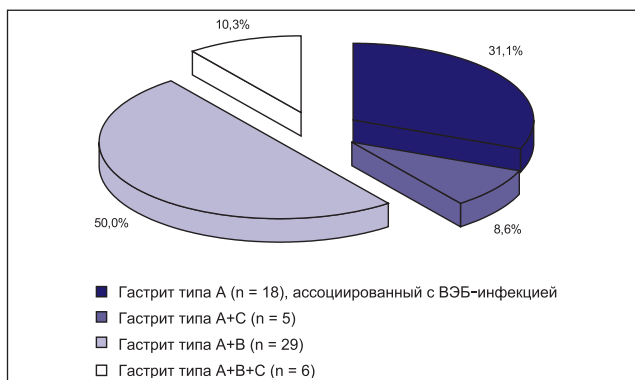
*H. pylori*, аутоантитела к париетальным клеткам желудка определялись в 31 (75,6%) случае из 41, что можно расценить как тенденцию к более высокой частоте встречаемости ( $\chi^2 = 2,926$ ;  $p = 0,087$ ) аутоиммунного гастрита при активной фазе хронической Эпштейна–Барр инфекции в сочетании с *H. pylori*, чем без неё.

Всего хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция в сочетании с *H. pylori* выявлена в 57 (51,4%) случаях из 111, из них аутоиммунный гастрит диагностирован в 32 (56,1%) случаях из 57. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция без *H. pylori* выявлена в 54 (48,6%) случаях из 111, при этом аутоиммунный гастрит диагностирован в 22 (40,7%) случаях из 54. Статистически значимой разницы ( $\chi^2 = 2,1$ ;  $p = 0,152$ ) при сравнении частоты выявления аутоантител к париетальным клеткам желудка в этих группах не получено. Это позволяет заключить, что на фоне хронической Эпштейна–Барр инфекции аутоиммунный гастрит развивается независимо от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*.

При выявлении ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка в сочетании с *H. pylori* аутоиммунный гастрит развивался в 26 (89,7%) случаях из 29, без *H. pylori* — в 14 (93,3%) случаях из 15;  $\chi^2 = 0,023$ ;  $p = 0,880$ . Это также позволяет заключить, что аутоиммунный гастрит развивался у пациентов с хронической Эпштейна–Барр инфекцией, имеющих ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка, независимо от инфицированности *H. pylori*.

Анализ этиологии аутоиммунного гастрита показал, что у 23 (39,7%) пациентов из 58 не было выявлено инфекции *H. pylori*, из них в 5 (8,6%) случаях гастрит типа А сопровождался множественными дуоденогастральными рефлюксами и гастритом типа С, что позволило расценивать этот вариант аутоиммунного гастрита, как гастрит типа А+С (аутоиммунный гастрит типа А, сопровождающийся множественными дуоденогастральными рефлюксами и гастритом типа С). У всех 23 детей с гастритом типа А диагностирована хроническая Эпштейна–Барр инфекция, что позволило считать этот вариант аутоиммунного гастрита ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр (рис. 2). У 35 (60,3%) детей из 58 выявлена *H. pylori*-инфекция, при этом у 32 имела место хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция. Полученные данные позволили нам считать этот вариант аутоиммунного гастрита смешанным гастритом — гастрит типа А+В (аутоиммунный гастрит — тип А, Эпштейна–Барр ассоциированный, сопровождающийся *H. pylori* и гастритом типа В). У 6 (10,3%) пациентов этой группы выявлены множественные дуоденогастральные рефлюксы и ассоциированный с ними гастрит типа С. Полученные данные позволили считать этот вариант аутоиммунного гастрита смешанным аутоиммунным гастритом — гастрит типа А+В+С (аутоиммунный гастрит — тип А, Эпштейна–Барр

**Рис. 2.** Этиологическая характеристика аутоиммунного гастрита у детей и частота встречаемости различных его вариантов



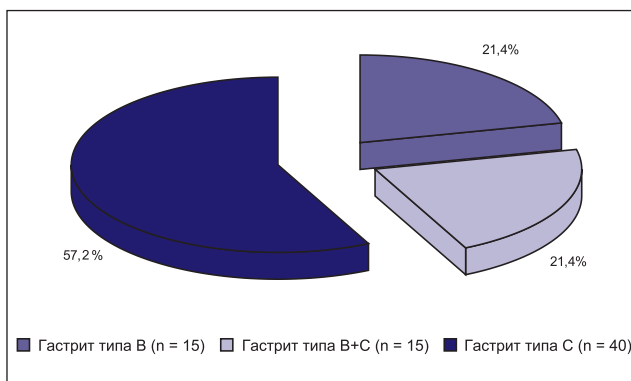
ассоциированный, сопровождающийся *H. pylori* и гастритом типа В и множественными дуоденогастральными рефлюксами с гастритом типа С).

Таким образом, аутоиммунный гастрит у детей в 55 (94,8%) случаях из 58 диагностировался на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции. 35 (60,3%) случаев аутоиммунного гастрита из 58 сопровождалось наличием *H. pylori*. При этом аутоиммунный гастрит в присутствии *H. pylori* на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции развивался в 31 (88,6%) случае из 35, а на фоне латентной фазы вирусной Эпштейна–Барр инфекции или при её отсутствии в 4 (11,4%) случаях из 35;  $\chi^2 = 42,299$ ;  $p < 0,001$ . Аутоиммунный гастрит у детей на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции при отсутствии *H. pylori* встречался в 19 (32,8%) случаях из 58, а на фоне латентной фазы хронической вирусной Эпштейна–Барр инфекции или при её отсутствии и отрицательном *H. pylori* — в 4 (6,9%) случаях из 58;  $\chi^2 = 10,629$ ;  $p < 0,001$ .

У 70 наблюдаемых детей диагностирован неаутоиммунный гастрит.

Анализ этиологической характеристики неаутоиммунного гастрита показал, что из 70 детей у 40 (57,1%) диагностированы множественные дуоденогастральные рефлюксы и хронический гастрит (гастрит типа С). У 30 (42,9%) пациентов выявлен *H. pylori* и диагностирован хронический гастрит типа В. Из них у 15 пациентов наблюдались множественные дуоденогастральные рефлюксы и признаки ассоциированного с ними гастрита. Это позволило нам считать данный вариант неаутоиммунного гастрита смешанным гастритом типа В+С (хеликобактерассоциированный гастрит — гастрит типа В, сопровождающийся множественными дуоденогастральными рефлюксами и гастритом типа С) (рис 3).

**Рис. 3.** Этиологическая характеристика неаутоиммунного гастрита и частота встречаемости различных его вариантов у наблюдаемых детей



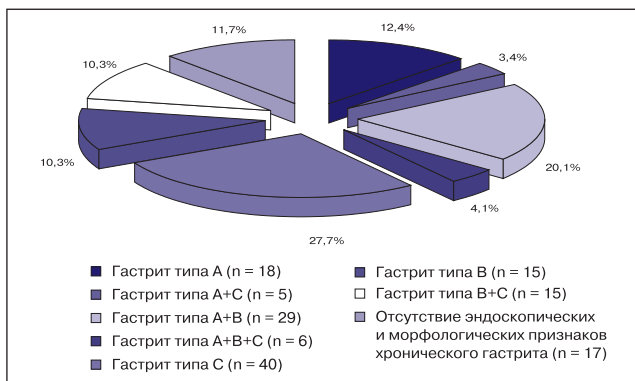
Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция при неаутоиммунном гастрите диагностировалась у 56 (80,0%) детей из 70. При этом достоверно чаще ( $\chi^2 = 23,411$ ;  $p < 0,001$ ) диагностировалась её латентная фаза (30 случаев из 56 — 53,6%), чем при аутоиммунном гастрите (5 случаев из 55 — 9,1%). ДНК вируса Эпштейна–Барр в биоптатах слизистой оболочки желудка обнаруживалась статистически значимо реже (4 случая из 56 — 7,1%) у детей с неаутоиммунным гастритом по сравнению с детьми, имеющими аутоиммунный гастрит (40 случаев из 55 — 72,7%);  $\chi^2 = 47,179$ ;  $p < 0,001$ .

Таким образом, неаутоиммунный гастрит у детей на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции развивался в 26 (37,1%) случаях из 70, на фоне латентной фазы или отсутствия Эпштейна–Барр инфекции — в

44 (62,9%) случаях из 70. В 30 (42,9%) случаях из 70 неаутоиммунный гастрит сопровождался наличием *H. pylori*. При этом *H. pylori* на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр инфекции провоцировала развитие неаутоиммунного гастрита в 10 (14,3%) случаях из 70, а на фоне латентной фазы инфекции или при её отсутствии — в 20 (28,6%) случаях из 70. Неаутоиммунный гастрит типа С у детей сопровождался активной фазой хронической вирусной Эпштейна–Барр инфекции в 16 (40,0%) случаях из 40, а латентной фазой или отсутствием инфекции — в 24 (60,0%) случаях из 40.

Среди основных патогенетических типов хронического гастрита (аутоиммунного и неаутоиммунного) имелись различные варианты, ассоциировавшиеся с *H. pylori*, хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией и множественными дуоденогастральными рефлюксами с ассоциированным с ними гастритом. Так, аутоиммунный гастрит может быть ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр (гастрит типа А), и с хронической активной Эпштейна–Барр инфекцией в сочетании с *H. pylori* (гастрит типа А+В). Кроме того, в каждом из вариантов аутоиммунного гастрита встречались множественные дуоденогастральные рефлюксы, ассоциированный с ними гастрит (гастрит типа С) (рис. 4). Неаутоиммунный гастрит также может быть ассоциированным со множественными дуоденога-

**Рис. 4.** Частота встречаемости основных патогенетических типов хронического гастрита и их вариантов у наблюдаемых детей (n = 145)



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — Т. VIII. — № 3. — С. 82–85.
2. Stolte M., Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment // Can. J. Gastroenterol. — 2001. — V. 15, № 9. — P. 591–598.
3. Баранов А.А. и др. Детская гастроэнтерология / Баранов А.А., Е.В.Климанская, Г.В.Римарчук. — М., 2002. — 592 с.
4. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*, современные представления (Доклад второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21–22 сентября 2000 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 6. — С. 7–9.
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Summary of the Maastricht-3 2005 Consensus Report.
6. Исаков В.А., Щербakov П.Л. Комментарии к Маастрихтскому соглашению — 2–2000 // Педиатрия. — 2002. — № 2 (приложение). — С. 5–8.
7. Щербakov П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 107–112.
8. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей // Медлайн-Экспресс. — 2004. — № 8–9. — С. 6–8.

ральными рефлюксами (гастрит типа С), а также с *H. pylori* (гастрит типа В). Кроме того, имели место варианты смешанного типа неаутоиммунного гастрита, когда гастрит типа В сопровождался множественными дуоденогастральными рефлюксами и ассоциированным с ними гастритом (гастрит типа В+С). Гастрит типа С может быть как самостоятельным вариантом неаутоиммунного гастрита, так и встречаться при других патогенетических типах хронического гастрита у детей (рис. 4).

Достаточно высокая частота встречаемости гастрита типа С может провоцироваться снижением адаптационных способностей детского организма к резко изменившимся предлагаемым условиям среды обитания [12, 13]. Этот вариант гастрита наряду с развитием воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и снижения иммунологической реактивности, возникающей, как правило на фоне хронических инфекций, сопровождается возникновением различной степени выраженности минимальных мозговых дисфункций с дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксами.

Таким образом, результаты проведённого исследования позволили сделать следующие выводы:

1. В структуре заболеваний верхних отделов органов пищеварения у детей в 40% случаев диагностировался хронический аутоиммунный гастрит, характеризовавшийся наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка. Хронический аутоиммунный гастрит у детей в 86,2% случаев протекал на фоне активной фазы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции, а у 60,3% больных сопровождался наличием *H. pylori*. Аутоиммунный гастрит у детей с латентной хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекцией или её отсутствии регистрировался лишь в 6,9% случаев.

2. Неаутоиммунный гастрит в структуре поражений верхних отделов органов пищеварения у детей составлял 48,3% и в 42,9% случаев был обусловлен *H. pylori*-инфекции, а в 57,1% случаев — нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки со множественными дуоденогастральными рефлюксами и гастритом типа С. Гастрит типа С может встречаться при других типах хронического гастрита у детей.

9. Рябчук Ф.Н. Роль персистирующих и латентных инфекций в эволюции патологического процесса у детей // Сб. научных работ кафедры педиатрии №2 с курсом гастроэнтерологии, посвященный 50-летию кафедры. Актуальные проблемы педиатрии. — СПб., 2004. — С. 126–135.
10. Сидорова И.С., Черниченко И.Н. Внутритрунные инфекции: хламидии, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.
11. Kangro H.O., Chong S.K.F., Hardiman A. et al. A prospective study of viral and mycoplasma infection in chronic inflammatory bowel disease // Gastroenterol. — 1990. — V. 98. — P. 549–553.
12. Yarilin D.A., Valiando J., Posnett D.N. A mouse herpesvirus induces relapse of experimental autoimmune arthritis by infection of the inflammatory target tissue // Journal of Immunology. — 2004. — V. 173. — P. 5238–5246.
13. Grinstein S., Preciado M.V., Gattuso P., Chabay P.A., Warren W.H., De Matteo E., Gould V.E. Demonstration of Epstein-Barr virus in carcinomas of various sites // Cancer Res. — 2002. — V. 62, № 17. — P. 4876–4878.
14. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein-Barr virus-positive human gastric epithelial cell lines // Jpn. J. Cancer Res. — 1998. — Mar. № 89 (3). — P. 262–268.
15. Takasaka N., Tajima M., Okinaga K., Satoh Y., Hoshikawa Y., Katsumoto T., Kurata T., Sairenji T. Productive infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-genome-positive epithelial cell lines (GT38

- and GT39) derived from gastric tissues // *Virology*. — 1998. — Aug. № 247 (2). — P. 152–159.
16. Zhang Y., Molot R. Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. Unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2003. — Apr. № 127 (4). — P. 478–480.
17. McIntyre O.R., Sullivan L.W., Jefries G.H., Silver R.H. Pernicious anemia in childhood // *New. Eng. J. Med.* — 1965 — № 272. — P. 981.
18. Вагапова Л.Б. О возможной роли вирусной инфекции в развитии хронического гастрита у детей // *Сб. науч. раб. им. Я.Д. Витебского Детская гастроэнтерология Сибири (проблемы и поиски решений / Отв. ред. М.Ю. Денисов. Новосибирск-Курган, 1998. — Вып. II.*
19. Шабалов Н.П. Заболевания органов пищеварения // *Детские болезни / Н.П. Шабалов. — 5-е издание. — Том 1. — СПб.: Издательский дом «ПИТЕР». — 2002. — 829 с.*
20. Abdul-Ghani MA., Feldman R., Shai M., Varkel J. Atrophic gastritis presenting with pulmonary embolism // *Harefuah*. — 2000, Dec. — № 139 (11–12). — P. 414–416, 496.
21. Bergman M.P., Amedei A., D'Elios M.M., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C., van der Zee R. Characterization of H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase T cell epitopes in human autoimmune gastritis. *Vandenbroucke-Grauls CM. Appelmelk B.J. Del Prete G // Eur. J. Immunol.* — 2003. — Feb. № 33 (2). — P. 539–545.
22. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Apr. № 14 (4). — P. 425–427.
23. Faller G., Kirchner T. Helicobacter pylori and antigastric autoimmunity // *Pathologie*. — 2001. — Jan. № 22 (1). — P. 25–30.
24. Faller G., Kirchner T. Role of antigastric autoantibodies in chronic Helicobacter pylori infection // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. Mar. № 48 (6). — P. 321–326.
25. Ming-Shiang W.U., Chia-Tung Shun, Chung-Chun W.U. et al. Epstein-Barr virus-associated gastric careinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations // *Gastroenterol.* — 2000. — V. 118. — P. 1031–1038.
26. van Driel I.R., Baxter A.G., Laurie K.L., Zwar T.D., La Gruta N.L., Judd L.M., Scarff K.L., Silveira P.A., Gleeson P.A. Immunopathogenesis, loss of T cell tolerance and genetics of autoimmune gastritis // *The Russell Grimwade School of Biochemistry and Molecular Biology, The University of Melbourne, Parkville, Victoria 3010, Australia.*
27. Wright R. Role of autoimmunity in disease of gastrointestinal tract and liver // *Immunology of gastrointestinal tract and liver / Ed. by M.F. Heyworth, A.L. Jones.- Raven Press.- New-York, 1988. — P. 193–199.*
28. De Aizpurua H.J., Ungar B., Toh B.H. Autoantibody to the gastrin receptor in pernicious anemia // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — V. 313. — P. 479–483.
29. Karlson F.A., Burman P., Loof L., Mardh S. The major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H,K-ATPase of the stomach // *J. Clin. Invest.* — 1988. — V. 81. — P. 465–479.
30. Burman P., Mardh S., Korberg L., Karlson F.A. Parietal cell antibodies in pernicious anemia inhibit H, K-adenosine triphosphatase the proton pump of stomach // *Gastroenterology*. — 1989. — V. 96. — P. 1434–1438.
31. Jones C.M., Toh B.H., Pettitt J.M., Martinell T.M., Humphris D.C., Callaghan J.M. et al. Monoclonal antibodies specific for the beta subunit of the gastric proton pump (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase). An autoantigen targeted in pernicious anaemia // *Eur. J. Biochem.* 1991. — V. 197. — № 1. — P. 49.
32. Jhala N.C., Montemor M., Jhala D., Lu L., Talley L., Haber M.M., Lechago J. Pancreatic acinar cell metaplasia in autoimmune gastritis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2003. — Jul. № 127 (7). — P. 854–857.
33. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — May–Jun. № 36 (5 Suppl). — P. 29–36; discussion P. 61–62.
34. Krasinskas A.M., Abraham S.C., Metz D.C., Furth E.E. Oxyntic mucosa pseudopolyps: a presentation of atrophic autoimmune gastritis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Feb. № 27 (2). — P. 236–241.
35. Petersson F., Borch K., Franzen L.E. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Mar. № 37 (3). — P. 262–266.
36. Day D.W. Biopsy pathology of the esophagus, stomach and duodenum. — London., 1986.
37. Flejoh J-F., Bahame P., Smith A.C. et al. Pernicious anemia and Campylobacter-like organisms: is the gastric antrum resistant to colonization? // *Gut*. — 1989. — V. 30. — P. 60–64.
38. De Block C.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J., Pelckmans P.A., Ieven M.M., Van Marck E.A., Van Acker K.L., Van Gaal L.F. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings // *Diabetes Care*. — 2003. — Jan. № 26 (1). — P. 82–88.
39. Meunier S., Villard F., Bouvier R., Lachaux A., Bertrand Y. Collagen gastritis, an unusual cause of anemia in children. Report of 2 cases // *Arch. Pediatr.* — 2001. — Jan. № 8 (1). — P. 47–50.
40. Новикова В.П. Этиологические и морфофункциональные особенности хронического гастрита у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы: Автореф. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 24 с.
41. Aoyama H., Sakugawa H., Nakasone H., Nakayoshi T., Kinjo A., Tamayose M., Higa H., Uema E., Chinen T., Tomiyama R., Uchima N., Kugai Y., Kinjo F., Saito A., Kinjo M. A rare association of primary biliary cirrhosis and pernicious anemia // *J. Gastroenterol.* — 2002. — № 37 (7). — P. 560–563.
42. Faller G., Ruff S., Reiche N. et al. Mucosal production of antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis // *Helicobacter*. — 2000. — Sep. № 5 (3). — P. 129–134.
43. Moran A.P., Prendergast M.M. Molecular mimicry in Campylobacter jejuni and Helicobacter pylori lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity // *J. Autoimmun.* — 2001. — May. № 16 (3). — P. 241–256.
44. Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J., Negrini R., Kirchner T. The gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy // *Gastroenterology*. — 1998. — Aug. № 115 (2). — P. 340–347.
45. Faller G., Steininger H., Appelmelk B., Kirchner T. Evidence of novel pathogenic pathways for the formation of antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Mar. № 51 (3). P. 244–245.
46. Kirchner T., Faller G. Helicobacter pylori infections and autoimmunity: the interplay in the pathogenesis of gastritis // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 1999. — № 83. — P. 56–61.
47. Kolho KL., Jusufovic J., Miettinen A. et al. Parietal cell antibodies and Helicobacter pylori in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Mar. № 30 (3). — P. 265–268.
48. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.И., Струков Е.Л., Любимов Ю.А., Антонов П.В. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2003. — № 4. — С. 40–43.
49. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с HP-ассоциированным хроническим гастритом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2003. — № 3. — С. 5–6.
50. D'Elios M.M., Bergman M.P., Azzurri A., Amedei A., Benagiano M., De Pont J.J., Cianchi F., Vandenbroucke-Grauls C.M., Romagnani S., Appelmelk B.J., Del Prete G. H<sup>(+)</sup>, K<sup>(+)</sup>-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis // *Gastroenterology*. — 2001. — Feb. № 120 (2). — P. 377–386.
51. Eight S., Oberhuber G., Stolte M. Autoimmune gastritis in its various stages // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 1996. — V. 80. — P. 196–198.
52. Rappel S., Muller H., Stolte M. Active pre-atrophic autoimmune gastritis. A practice-oriented concept for diagnosis and treatment // *Pathologie*. — 2001. — Jan. № 22 (1). — P. 19–24.
53. Stolte M., Meier E., Meining A. Cure of autoimmune gastritis by Helicobacter pylori eradication in a 21-year-old male // *Z. Gastroenterol.* — 1998. — V. 36. — № 8. — P. 641–643.
54. Larkin C.J., Watson P., Sloan J.M. et al. Gastric corpus atrophy following eradication of Helicobacter pylori // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 13. — P. 377–382.
55. Muller H., Rappel S., Wundisch T., Bayerdorffer E., Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by H. pylori eradication // *Digestion*. — 2001. — № 64 (1). — P. 30–39.
56. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щепеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Паршина О.В. Клинические формы хронической Эпштейн — Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // *Лечащий врач*. — 2003. — № 9. — С. 32–38.
57. Kelly M.A., Rayner M.L., Mijovic C.H., Barnett A.H. Long-term expression of an HLA-DQ molecule in the EBV-transformed bare lymphocyte cell line, BLS-1, using a plasmid vector // *Scand. J. Immunol.* — 2002. — Jun. № 55 (6). — P. 599–605.

Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ОСТАЁТСЯ ВЕДУЩЕЙ ПРИЧИНОЙ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЧТО ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ ПУТЕЙ ЗАМЕДЛЕНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ АКТИВНЫЙ ИНТЕРЕС ВЫЗЫВАЕТ ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, ОСОБЕННО С УЧЁТОМ ШИРОКОГО СПЕКТРА ВЫПОЛНЯЕМЫХ ИМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ФУНКЦИЙ. ВОЗНИКЛО ТАКОЕ ПОНЯТИЕ КАК ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, УЖЕ ДОКАЗАНО ЕЁ РЕШАЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ШИРОКО ИССЛЕДУЮТ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ. В СТАТЬЕ ОБОБЩЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ УЧАСТИИ МАРКЁРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ОКСИДА АЗОТА, ЭНДОТЕЛИНА-1, МОЛЕКУЛЫ СОСУДИСТОЙ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ-1, ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА, ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1) В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ОКСИД АЗОТА, ЭНДОТЕЛИН, МОЛЕКУЛА СОСУДИСТОЙ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ-1, ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА, ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1.

22

### Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна,  
научный сотрудник отделения  
нефрологии Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 143-04-49  
Статья поступила 15.02.2006 г.,  
принята к печати 11.05.2006 г.

По современным представлениям эндотелий рассматривается не только как барьер между кровью и тканями, но и в качестве нейроэндокринного органа [1, 2]. На мембранах эндотелиальных клеток присутствуют рецепторы для множества молекул, включая факторы роста, коагулянтные и антикоагулянтные белки, липопротеины низкой плотности, оксид азота (NO), гормоны (эндотелин-1, серотонин) и молекулы межклеточной адгезии. Эндотелий воспринимает механические (например, давление и напряжение потока крови) и гормональные стимулы (например, регистрирует наличие вазоактивных веществ) [3].

Важнейшими функциями эндотелия являются: поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса, регуляция проницаемости сосудов [2–5]. Активно контролируя сосудистый тонус, эндотелий может влиять и на системное артериальное давление (АД). Кроме того, в эндотелии обнаружена собственная ренин-ангиотензиновая система [6]. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса [1].

Эндотелиальные клетки синтезируют протромбогенные (эндотелин-1, тромбосан А<sub>2</sub>, фактор фон Виллебранда, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и антипротромбогенные субстанции (NO, простациклин, активатор плазминогена, протеин С, ингибитор тканевого фактора); вазодилататоры (NO, брадикинин, простациклин, адренемедуллин, эндотелий-высвобождаемый гиперполяризующий фактор, С-тип натриуретического пептида) и вазоконстрик-

T.V. Margieva, T.V. Sergeeva

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

## The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis

CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS REMAINS THE LEADING CAUSE OF FORMATION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY, WHICH CREATES THE NECESSITY OF LOOKING FOR NEW WAYS OF THE PROGRESS IMPEDIMENT. IN THE LAST FEW YEARS CONSIDERABLE INTEREST WAS AROUSED IN THE STUDY OF THE ENDOTHELIUM STATE, ESPECIALLY TAKING INTO ACCOUNT A WIDE SPECTRUM OF ITS PHYSIOLOGICALLY IMPORTANT FUNCTIONS. THE TERM «ENDOTHELIAL DYSFUNCTION» CAME INTO EXISTENCE, ITS DECISIVE IMPORTANCE IN THE PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS, ARTERIAL HYPERTENSION WAS PROVEN. EXTENSIVE STUDIES ARE UNDERWAY TO ESTABLISH THE ROLE OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CASE OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES, INCLUDING CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. THIS ARTICLE SUMMARIZES THE MODERN VIEWS ON THE INVOLVEMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS (NITRIC OXIDE, ENDOTHELIN-1, MOLECULES OF VASCULAR CYTOADHERENCE-1, VON WILLEBRAND FACTOR, INHIBITOR OF PLASMINOGEN-1 ACTIVATOR) IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS.

**KEY WORDS:** ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, NITRIC OXIDE, ENDOTHELIN, MOLECULE OF VASCULAR CYTOADHERENCE-1, VON WILLEBRAND FACTOR, INHIBITOR OF PLASMINOGEN-1 ACTIVATOR.

торы (эндотелин-1, ангиотензин II (АТII), тромбоксан  $A_2$ , простагландин  $H_2$ ); ингибиторы пролиферации (NO, простагландин, гепарин-сульфат, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ) и факторы роста (эндотелин-1, АТII, тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, инсулинподобный фактор роста, интерлейкины); модуляторы воспаления (адгезивные молекулы, хемокины, цитокины, нуклеарный фактор каппа- $\beta$  — NF- $\kappa\beta$ ), проангиогенный фактор (сосудистый эндотелиальный фактор роста) и ряд других биологически активных веществ [3–7].

Нормальную деятельность эндотелия обеспечивает баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: выработкой про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. В физиологических условиях преобладает вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Дисфункция сосудистых клеток нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу, воспалению.

Эндотелиальная дисфункция изначально была определена как нарушение вазодилатации в ответ на специфические стимулы, такие как ацетилхолин и брадикинин. В более широком смысле этот термин может включать не только нарушение вазодилатации, но также провоспалительные и протромбогенные состояния, ассоциированные с дисфункцией эндотелия [4, 8].

Роль эндотелиальной дисфункции широко изучают при сердечно-сосудистой патологии в качестве фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сахарного диабета и т.д. Во все время исследования по изучению функции эндотелия при почечной патологии немногочисленны, хотя почки являются органом, крайне чувствительным к изменениям в эндотелиальных клетках.

Маркерами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза NO, повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии-1 (sVCAM-1), С-реактивного белка, микроальбуминурию [1, 5, 9]. В данном обзоре мы более подробно рассмотрим NO, эндотелин-1, PAI-1, sVCAM-1, фактор фон Виллебранда.

### МОЛЕКУЛА СОСУДИСТОЙ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ-1

Молекула сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) относится к надсемейству иммуноглобулинов, чьи функции состоят в связывании растворимых и поверхностных лигандов клеток. Иммуноглобулиновые молекулы также играют важную роль в процессах активации и дифференцировки клеток, во многом способствуя осуществлению межклеточных взаимодействий [11–13, 17].

VCAM-1 содержит либо 6 (6D VCAM-1), либо 7 (7D VCAM-1) иммуноглобулиновых доменов N-типа. 7D VCAM-1 — доминирующая форма, экспрессируемая культивируемыми человеческими эндотелиальными клетками капилляров и венул, её молекулярная масса 102 кД.

VCAM-1, связанная с мембраной, помимо эндотелиальных клеток, также присутствует и на эпителиальных клетках (в том числе и почечных канальцев), а также на лимфоидных дендритных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах. В плазме крови присутствует растворимая форма молекулы (sVCAM), высвобождение которой происходит па-

раллельно с экспрессией связанной с мембраной sVCAM. В физиологических условиях концентрация данного фактора незначительна (по данным некоторых авторов он вообще отсутствует), но после стимуляции клеток [например интерлейкином-1 $\beta$ , фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ядерным фактором транскрипции  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), эндотоксином] уже через 5–9 ч концентрация возрастает во много раз [17].

VCAM-1, совместно с молекулами межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2) и другими членами надсемейства иммуноглобулинов, обеспечивает взаимодействие между Т-клетками и эндотелием. В норме на ЭК в больших количествах экспрессируется ICAM-2, а ICAM-1 выявляют плохо. Контрольные рецепторы для ICAM-1 и ICAM-2 — лимфоцит-ассоциированный антиген 1 (LFA-1) и макрофагальный антиген (MAC-1) из семейства  $\beta_2$ -интегринов, для VCAM-1 — «очень поздний антиген» (VLA-4), который относится к  $\beta_1$ -интегринам, присутствует на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах и опосредует адгезию лимфоцитов к специализированному эндотелию (высокий эндотелий венул). Активированные цитокинами лейкоциты после «роллинга» плотно прилипают к эндотелию за счёт  $\beta_2$ -интегринов, которые связываются с ICAM-1 и ICAM-2, а затем при участии комплекса VCAM-1/VLA-4 мигрируют в экстравазальное пространство (в очаг воспаления). VCAM-1 стимулирует НАДФН-оксидазу, генерирующую реактивные соединения кислорода, повреждающие структуру эндотелиальных клеток и способствующие миграции лейкоцитов. Кроме того, VCAM-1, обеспечивая относительно селективную лейкоцитарную адгезию, обуславливает накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления на хроническую [15, 16].

Показана определённая роль VCAM-1 в развитии атеросклероза. Ряд авторов считает, что степень повышения уровня sVCAM-1 коррелирует со стадией этого заболевания [14, 16]. У пациентов с системной красной волчанкой высокая концентрация sVCAM-1 коррелирует с активностью болезни и, во всех случаях, — с наличием нефрита [18].

Повышение концентрации sVCAM-1 было выявлено у детей с артериальной гипертензией при отсутствии признаков острого воспаления и повреждения эндотелия, оно ассоциировалось с повышением концентрации ADMA (асимметричный диметил аргинин — ингибитор NO-синтазы).

Кроме того, концентрация sVCAM-1 увеличивалась в ответ на повышение АД при проведении «холодовой» пробы. Это свидетельствует о том, что эндотелиальные клетки также могут стимулировать синтез sVCAM-1, либо увеличивать их высвобождение с поверхности мембраны.

В работах A. Schawalder показано повышение экспрессии VCAM-1 эндотелиальных клеток и эпителиальными клетками (в том числе почечных канальцев) под действием провоспалительных цитокинов, NF- $\kappa\beta$ , фрагментов компонентов межклеточного матрикса [19].

При экспериментальном гломерулонефрите с «полулуниями» показано присутствие интегрин VLA4, связанного с VCAM-1, в эндотелии клубочков. В ряде других работ на животных моделях гломерулонефрита, в том числе нефротоксического с формированием «полулуний», и гломерулосклероза также продемонстрировано значительное повышение экспрессии VCAM-1.

В небольшой работе B. Mackinon et al. выявлено ухудшение функции эндотелия у пациентов с первичным гломерулонефритом при нарастании степени протеинурии, что сочеталось с повышением концентраций sVCAM-1, sICAM-1 и фактора фон Виллебранда [21].

В заключение необходимо указать, что существует несколько взглядов, интерпретирующих патофизиологичес-

кое значение повышения концентрации sVCAM-1: отражая повышение количества связанной с мембраной VCAM-1, она свидетельствует о прогрессирующем формировании атеросклеротического поражения; может указывать на генерализованную эндотелиальную дисфункцию, так как концентрация sVCAM-1 в плазме крови тесно коррелирует с таковой фактора фон Виллебранда; может являться маркером острой фазы, отражая прогрессирующее слабовыраженное воспаление в сосудистой стенке; может свидетельствовать о нарушении клиренса, так как предполагают, что в элиминации sVCAM-1 важную роль играют почки; может быть фактором риска сердечно-сосудистой патологии (учитывая проангиогенные свойства sVCAM-1) [19, 21, 43, 44, 49].

### ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА

Фактор фон Виллебранда — крупный многомерный гликопротеин, синтезируемый преимущественно сосудистыми эндотелиальными клетками (85% циркулирующего фактора фон Виллебранда), а также мегакариоцитами и тромбоцитами (15%). В норме концентрация в плазме крови составляет 0,5–1,5 ЕД/мл, в моче фактор фон Виллебранда не определяется.

В плазме крови фактор фон Виллебранда образует нековалентный комплекс с фактором свёртывания VIII (fVIII), являясь его носителем (дефицит или дефект которого вызывает гемофилию А). Этот комплекс необходим для нормального существования fVIII (стабилизирует его в циркуляторном русле, защищает от протеолитической инактивации и потенцирует активность кофактора для формирования тромба) [22].

Тромбоцитарный фактор фон Виллебранда хранится исключительно в  $\alpha$ -гранулах и не смешивается с плазменным фактором *in vitro* или *in vivo*. В физиологических условиях тромбоциты и мегакариоциты не вносят значимый вклад в детерминирующую концентрацию плазменного фактора фон Виллебранда (его главным источником являются эндотелиальные клетки), но при патологических состояниях, характеризующихся активацией тромбоцитов *in vivo*, фактор фон Виллебранда может высвобождаться из тромбоцитов и вносить значительный вклад в его общее количество в плазме. Учитывая, что дифференцировать фактор фон Виллебранда тромбоцитарного происхождения от плазменного невозможно, становится дискуссионным утверждение, что фактор фон Виллебранда — специфический маркер эндотелиальных клеток. Тем не менее, по мнению Galatius et al., плазменная концентрация фактора фон Виллебранда отражает именно его эндотелиальную продукцию, поскольку тромбоцитарный фактор фон Виллебранда не высвобождается в кровь, а связывается со специфическими рецепторами на поверхности мембран тромбоцитов [22–24].

Высвобождение фактора фон Виллебранда из специализированных гранул, называемых тельцами Вайбеля-Паладе, стимулирует ряд веществ (табл. 1), некоторые из которых являются важными медиаторами тромбоза и воспаления. Считают, что основной механизм регуляции секреции фактора фон Виллебранда — мобилизация внутриклеточного кальция и цАМФ [25, 26].

Важная функция фактора фон Виллебранда в физиологическом гомеостазе — участие в формировании тромбоцитарного тромба в местах эндотелиального повреждения: он связывается с обнажённым субэндотелием и формирует «мостик» между эндотелиальными клетками и тромбоцитом. Рецептором фактора фон Виллебранда на тромбоцитах становится мембранный гликопротеин 1b, который отвечает за первую стадию адгезии [27].

**Таблица 1.** Триггеры секреции фактора фон Виллебранда в культуре эндотелиальных клеток (*in vitro*)

Медиаторы гемостаза	Медиаторы воспаления
Тромбин	Гистамин
Фибрин	C <sub>5a</sub> и C <sub>5b-9</sub> -компоненты комплемента
Плазмин	Лейкотриены
Аденозиннуклеотиды	Супероксиданионы
	Эндотоксин
	Интерлейкин-1*
	ФНО $\alpha$ *

\* Эти цитокины увеличивают секрецию фактора фон Виллебранда, опосредуя повышение активности тромбина.

Ряд авторов подтверждают, что концентрация фактора фон Виллебранда в плазме крови отражает степень повреждения эндотелия [27]. Концентрация фактора фон Виллебранда в плазме крови повышается при ряде состояний, часть из которых указана в табл. 2. Повышение концентрации фактора фон Виллебранда сопровождается атеросклеротическими изменениями в периферических, церебральных и коронарных артериях. Оно выявлено у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистой патологии: артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, курением, сахарным диабетом [28].

**Таблица 2.** Состояния, ассоциированные с повышением концентрации фактора фон Виллебранда в плазме крови у людей

Быстрое, кратковременное повышение	Медленное, длительное повышение
Инфекция	Цирроз печени
Эпинефрин	Послеоперационный период
Вазопрессин	Злокачественный процесс
Десмопрессин	Беременность
Мышечная работа	Почечная недостаточность
Гипогликемия	Острый коронарный синдром
Стимуляция ЦНС	Сахарный диабет
Венозная окклюзия	Гемолитическая анемия

В работе B. Mackinnon et al. показано, что эндотелиальная функция у пациентов с первичным гломерулонефритом, отражаемая концентрацией фактора фон Виллебранда, коррелирует с уровнем суточной протеинурии, возрастом и концентрацией общего холестерина. Эта связь не зависела от состояния почечных функций, воспаления и уровня АД. Ухудшение функции эндотелия сопровождалось как повышением концентрации фактора фон Виллебранда, sVCAM-1, sICAM-1, так и увеличением протеинурии [21].

Группа ученых на модели гемолитико-уремического синдрома, вызванного шига-токсином и липополисахаридом, выявили выраженное повышение экспрессии фактора фон Виллебранда в почечных клубочках и перитубулярных капиллярах (наряду с повышением концентрации фактора фон Виллебранда в плазме крови); введение только липополисахарида вызывало повышение концентрации фактора фон Виллебранда в крови без значимого повышения экспрессии фактора фон Виллебранда в почечной ткани (гемолитико-уремический синдром не развивался); во



всех случаях фактор фон Виллебранда в моче обнаружен не был [29].

Повышение концентрации фактора фон Виллебранда как в плазме крови, так и в моче больных нефритом было установлено отечественными учеными как проявление повреждения и/или активации эндотелия. И. Бобкова и соавт. продемонстрировали повышение экскреции фактора фон Виллебранда, включая функционально активные формы, у пациентов в активной стадии волчаночного нефрита. Авторы предположили, что данный факт отражает тяжесть внутрпочечного иммунного воспаления и внутрисосудистой коагуляции.

E. Hermandes et al. обнаружили повышение концентрации фактора фон Виллебранда при IgA-нефропатии у пациентов с протеинурией и без неё. Кроме того, они выявили снижение концентрации фактора фон Виллебранда и степени протеинурии через 2 нед после назначения ингибитора АПФ эналаприла [30].

Таким образом, наиболее общепринятым представляется мнение, что повышение фактора фон Виллебранда отражает генерализованную эндотелиальную дисфункцию.

### ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) — одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа, член семейства SERPIN (SERin Protease Inhibitor), основной физиологический ингибитор тканевого активатора плазминогена и урокиназного активатора плазминогена, который может находиться в структурно активной и латентной формах. После образования активный PAI-1 быстро секретируется из большинства клеток, кроме тромбоцитов, которые запасают большое количество латентного PAI-1. В циркуляторном русле активный PAI-1 нестойк, если только он не связан с витронектином. PAI-1 может также синтезироваться как белок острой фазы [31–35].

PAI-1 может регулировать функции некоторых клеток вне связи с ингибиторным эффектом на активность урокиназного активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена и генерацией плазмينا. В частности, PAI-1 модулирует клеточную адгезию и миграцию и играет важную роль в воспалении, заживлении ран, ангиогенезе, метастазировании опухолевых клеток [35].

В ряде работ *in vivo* продемонстрированы проангиогенные эффекты PAI-1, которые зависят скорее от протеазингибиторного действия, чем от его взаимодействий с витронектином и молекулами межклеточной адгезии [39].

Существуют данные о блокирующем эффекте PAI-1 на восстановление лейкоцитов. Так, некоторые компоненты гемостаза обладают лейкоцитарной хемотаксисной активностью, включая урокиназный активатор плазминогена, фибрин, тромбин и уАПР. PAI-1 может оказывать хемотаксисный эффект на моноциты и фибробласты. Кроме того, уАПР способствует миграции лимфогемопозитических клеток путём взаимодействия с селектинами,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\beta_3$ -интегринами [40].

Не экспрессируемый в здоровой почке, PAI-1 быстро появляется при различных острых и хронических болезнях почек. На основании серии исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что PAI-1 может продуцироваться различными клетками почки [36].

В нескольких работах (гибридизация *in situ*) показано присутствие мРНК PAI-1 в повреждённых клубочках, канальцах, в воспалённой интерстиции, но в других работах, выполненных со специфическими клеточными маркерами, наличие PAI-1-транскрибирующих клеток не было окончательно доказано. мРНК PAI-1 была идентифицирована в париетальных эпителиальных клетках клубочков при не-

скольких патологических состояниях, а также, предположительно, в мезангиальных, висцеральных эпителиальных, гломерулярных эндотелиальных клетках. Интратубулярные клетки, которые могут являться воспалительными лейкоцитами, и почечные канальцы могут также стать источником PAI-1 [37–38].

Доказана активная роль PAI-1 в образовании фибриновых тромбов в ответ на повреждение гломерулярных эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано наличие PAI-1-депозитов в почках у пациентов с тромботической микроангиопатией. Повышение уровня PAI-1 в плазме было показано во многих работах у больных с гемолитико-уремическим синдромом, при этом степень повышения коррелировала с исходом болезни [41].

В проспективном исследовании W. Chendler et al. доказали увеличение концентрации PAI-1 в плазме крови в подгруппе детей с энтеритом, вызванным *Escherichia coli* O157:h7, у которых развился гемолитико-уремический синдром (15%), причём это повышение произошло до появления симптомов поражения почек; поэтому авторы предположили, что PAI-1 играет важную роль в патогенезе ранних нарушений в почках.

Специфическая роль PAI-1 в развитии почечного микроваскулярного поражения показана и на животных моделях. PAI-1 участвует в развитии почечной тромботической микроангиопатии, вызванной другими причинами повреждения микроваскулярных эндотелиальных клеток (преэклампсия, эндотоксемия, радиационное воздействие [43, 44]).

Наиболее часто наблюдаемая патологическая находка в клубочках, характеризующая почечный васкулит, — фокальное некротизирующее повреждение, содержащее фибрин. Логично предположить, что PAI-1 также участвует в генезе данного повреждения, но в настоящее время получено недостаточно достоверных результатов исследований.

Белок PAI-1 идентифицирован вместе с депозитами фибрина в почечных биоптатах больных фокальным некротизирующим гломерулонефритом при системной красной волчанке. 4G-фенотип PAI-1 может быть предиктором фокальных некротизирующих повреждений у людей с пролиферативным волчаночным нефритом [45].

Присутствие мРНК и белка PAI-1 было доказано в ряде работ (как у людей, так и на животных моделях) при пролиферативном гломерулонефрите, особенно в ассоциации с депонированием фибрина и формированием полулуний. Подавление активности гломерулярного АП усугубляло тяжесть повреждения клубочков. Было показано, что у мышей с генетическим дефицитом плазминогена или комбинации урокиназного активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена после введения анти-ГБМ-сыворотки развивается более агрессивный гломерулонефрит с более выраженным воспалением, формированием полулуний и некрозом в сочетании со значительными отложениями фибрина. Так как накопление фибрина является значимым медиатором гломерулярного повреждения, терапевтический эффект может оказать не только усиление фибринолиза путём блокады PAI-1, но и предотвращение образования фибрина [45].

мРНК и/или протеин PAI-1 обнаружены в больших количествах при ряде почечных болезней, сочетающихся с фиброзом, таких как обструктивная нефропатия, радиационная нефропатия, гипертензивная нефропатия, липидиндуцированное почечное повреждение, волчаночный нефрит, Thy-1-нефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, диабетическая нефропатия, нефропатия трансплантата и др. [45, 46].

Значимость PAI-1 в прогрессировании почечных болезней стала очевидной после признания ТФР важнейшим медиатором почечного фиброза и мощным индуктором экспрессии PAI-1. У мышей, гиперэкспрессирующих ТФРβ, развивается прогрессирующий гломерулосклероз, что сопровождается повышением экспрессии PAI-1.

Border W.A. et al. на животных моделях убедительно продемонстрировали связь между ренин-ангиотензин-альдостероновым каскадом, ТФРβ и PAI-1 в патогенезе гломерулосклероза. В модели Thy-1-нефрита нейтрализация ТФРβ уменьшала количество гломерулярных депозитов PAI-1 и тяжесть гломерулосклероза, тогда как терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена значительно снижала гломерулярное накопление экстрацеллюлярного матрикса. Ангиотензин II может стимулировать продукцию PAI-1 и непосредственно, и косвенно — через индукцию ТФРβ. *In vivo* инфузия ангиотензина II повышает количество почечной мРНК PAI-1, что блокируется введением селективного антагониста рецепторов ангиотензина типа I. В экспериментальных моделях показаны ренопротективные эффекты, связанные с фармакологическим ингибированием ангиотензина II, которые опосредованы, не в последнюю очередь, редукцией экспрессии PAI-1. Например, введение ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов снижало продукцию PAI-1 и тяжесть гломерулосклероза у крыс с радиационно-индуцированным почечным поражением. Введение антагониста ангиотензиновых рецепторов I типа взрослым крысам не только замедлило скорость прогрессирования гломерулосклероза в ассоциации со снижением уровня PAI-1, но также выявило случаи регрессии болезни [47].

## ЭНДОТЕЛИН

Эндотелин — пептид, состоящий из 21 аминокислоты, самый мощный из ныне известных вазоконстрикторов, с несравнимо более сильным и длительным действием, чем ангиотензин II. *In vivo* разовая доза эндотелина вызвала вазоконстрикцию, которая продолжалась приблизительно 1 ч, а *in vitro* была трудно обратима. Первое сообщение об эндотелине было сделано в 1988 г. Yanagisawa et al., которые выделили и описали процесс получения и очищения из культивируемых свиных эндотелиальных клеток нового пептида. Его структура отличалась от всех других пептидов млекопитающих и имела сходство только с ядом змеи *Israeli borrowing* [48].

Известны 3 изоформы эндотелина (эндотелин-1, эндотелин-2, эндотелин-3), которые кодируются тремя разными генами. Ряд авторов выделяет четвертую изоформу — эндотелин-4, называемую вазоактивным интестинальным констриктором. Все изоформы представлены в геноме человека.

Наиболее хорошо изучен эндотелин-1. Это единственная изоформа, которая обнаружена в эндотелиальных клетках аорты, хотя эндотелин-1 также присутствует в других органах, включая мозг, сердце, лёгкие, почки. Ранее считалось, что эндотелин-1 синтезируют исключительно эндотелиальные клетки, но сейчас доказано, что этой способностью обладают почечные эпителиальные клетки, мезангиальные клетки, лейкоциты, макрофаги, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки. Его синтез регулируется аутокринным способом.

Транскрипция гена эндотелина-1 приводит к образованию препроэндотелина-1, содержащего 212 аминокислот, из которого под действием нейтральной эндопептидазы формируется неактивный big эндотелин-1, состоящий из 38 аминокислот. Эндотелин-1 образуется благодаря эндотелин-конвертирующему ферменту (ЭКФ) первого и второ-

го типов из семейства металлопротеиназ. Известен также химазный путь синтеза эндотелина-1. Кроме того, обнаружены неЭКФ-металлопротеиназные ферменты и сосудистые гладкомышечно-клеточные химазы, образующие эндотелин-1 [48].

Конститутивная секреция эндотелин-1 происходит люминально и антилюминально, что поддерживает базальную концентрацию в плазме крови, или после специфической стимуляции из специальных телец *Вайбеля-Паладе*.

Синтез эндотелина-1 регулируют физиохимические факторы, такие как пульсационное растяжение, напряжение давления потока и pH. Физическая нагрузка повышает экспрессию кардиального эндотелина-1. Сильнейшим стимулом для синтеза эндотелина-1 является гипоксия, что важно учитывать при ишемии. Не менее важными стимулами экспрессии/выработки эндотелина-1 являются такие факторы риска сердечно-сосудистой патологии как гиперхолестеринемия, гипергликемия, ожирение, дефицит эстрогенов, применение кокаина, возраст, прокоагулянтные медиаторы (тромбин), факторы роста (ТФРβ), цитокины (интерлейкин-1β, ФНОα), адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1), а также эндотоксин, эпинефрин, аргинин-вазопрессин, брадикинин, тромбоксан A<sub>2</sub>, активаторы протеинкиназы C, циклоспорины [49].

Концентрация циркулирующего эндотелина-1 зависит от природы и величины стимула, варьируя от незначительного превышения нормальных значений до 20–40-кратного их увеличения, например при воздействии эндотоксина или введении циклоспорина. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови повышается при беременности, что объясняется способностью плода синтезировать собственный эндотелин-1 (подтверждено многочисленными данными, свидетельствующими о кардинальном значении данного пептида в формировании систем органов).

Ингибиторы синтеза эндотелина-1 включают NO, простаглицлин, натриуретический пептид, эстрогены [49].

Эндотелин-1 реализует свои биологические эффекты после связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток. В геноме человека присутствуют два типа из пяти известных эндотелиновых рецепторов: эндотелина А и эндотелина В. Эндотелин А обладает высокой аффинностью к эндотелину-1 и эндотелину-2 и, в меньшей степени (приблизительно в 100 раз), к эндотелину-3, тогда как чувствительность эндотелина В одинакова для всех трёх изоформ. Эндотелин А-рецепторы обнаруживаются на сосудистых гладкомышечных клетках, эндотелин В — на эндотелиальных клетках и, в меньшем количестве, на сосудистых гладкомышечных клетках и макрофагах.

В почке экспрессия мРНК эндотелина А ограничена почечным артериальным деревом, особенно афферентной и эфферентной артериолами. Эндотелин В присутствует в коре почек, вероятно, в участках, соответствующих гломеруле, а также во внутренней полосе мозгового слоя, вероятно, соответствующей *vasa recta*.

Связывание эндотелина-1 с эндотелин А-рецепторами активирует фосфолипазу C, что приводит к накоплению инозитолтрифосфата и внутриклеточного кальция и к длительной и стойкой вазоконстрикции. Кроме того, стимуляция эндотелин А-рецепторов вызывает клеточную пролиферацию в различных тканях.

Активация эндотелиальных эндотелина В-рецепторов стимулирует высвобождение NO и простаглицлина, способствуя вазодилатации, предупреждает апоптоз, ингибирует экспрессию ЭКФ в эндотелиальных клетках. Эндотелин В-рецепторы опосредуют лёгочный клиренс эндотелина-1 и его обратный захват эндотелиальных клеток.

Bunchman S. et al показали, что добавление супернатанта из эндотелиальных клеток к сосудистым гладкомышечным клеткам значительно повышает клеточную пролиферацию. Пролiferативный эффект был устранён соответствующей экспозицией антител к эндотелину. Митогенное действие наблюдалось и в гломерулярных клетках — экзогенный эндотелин вызвал повышение их количества. Пролiferативный эффект эндотелина-1 значительно выше по сравнению с другими тестированными вазоконстрикторами. Кроме того, эндотелин-1 участвует в процессах гипертрофии, стимулируя синтез белка и ДНК, повышает экспрессию протоонкогенов c-fos и c-myc.

Наряду с выраженными сосудосуживающим и митогенным действиями, эндотелин-1 стимулирует продукцию цитокинов и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов-2 (DFGF-2), и эпирегулина.

Эндотелин-1 также индуцирует образование белков экстрацеллюлярного матрикса и фибронектина, стимулирует синтез ингибиторов матрикс-деградирующих белков миофибробластами, а также пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов, потенцирует эффекты ТФРβ. Кроме того, эндотелин-1 взаимодействует с клетками крови, стимулируя при этом адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов, и является хемотаксическим фактором для макрофагов. Указанные негемодинамические, профибротические эффекты эндотелина-1 опосредованы активацией эндотелин А-рецепторов [50].

Посредством эндотелин В-рецепторов эндотелин-1 участвует в регуляции почечной экскреции натрия и воды, их активация приводит к снижению реабсорбции натрия и воды, а их длительная блокада вызывает развитие солечувствительной формы артериальной гипертензии. Показано также, что системное введение эндотелина-1 может вызвать антинатриурез, частично за счёт стимуляции образования альдостерона.

Участие эндотелина-1 в физиологии и патофизиологии почек включает следующие аспекты: регуляция сосудистого и мезангиального тонуса; регуляция клеточной пролиферации и формирования экстрацеллюлярного матрикса; регуляция экскреции натрия и воды; модуляция ответа на повреждение.

Эндотелин, по-видимому, воздействует на все сосуды, но в наибольшей степени к его действиям чувствителен почечный кровоток. Pernow et al. исследовали кровоток в почечных, бронхиальных, бедренных и коронарных сосудах и обнаружили, что почечные сосуды в несколько десятков раз более чувствительны к сосудосуживающему действию эндотелина. Проведённые исследования не выявили большее количество рецепторов в почке. Следовательно, повышенная чувствительность может относиться к различиям в качестве связей или различиям в возможности продукции эндотелина. В почках несколько типов клеток, вырабатывающих эндотелин: эндотелиальные клетки, мезангиоциты, а также эпителиальные клетки, которые могут поддерживать его кумулятивную продукцию. Необходимо отметить, что гломерулярные эндотелиальные клетки фенотипически отличаются от эндотелиальных клеток в других, более крупных сосудах. Остаётся неизвестным, также ли более чувствительна почечная паренхима к невазоконстрикторным эффектам эндотелина [48].

Рядом авторов показано повышение экспрессии мРНК препроэндотелина в мононуклеарных клетках в почках и увеличение экскреции с мочой эндотелина-1 у больных первичным гломерулонефритом. Нарастание почечного уровня эндотелина-1 и/или препроэндотелина выявлено в нескольких экспериментальных моделях гломерулонеф-

рита как иммунного, так и неиммунного происхождения. Значимость эндотелина-1 была усилена исследованием, в котором показано развитие гломерулярного и интерстициального повреждения у препроэндотелинотрансгенных мышей на фоне нормального АД.

Было показано увеличение синтеза эндотелина-1 мезангиальными клетками (на экспериментальных моделях и у людей) при иммунокомплексном гломерулонефрите, в том числе волчаночном нефрите, при нефротоксическом синдроме нефрита, мезангиопролиферативном гломерулонефрите. Причём N-formil-Met-Leu-Phe-стимулированные нейтрофилы от пациентов с IgA-нефропатией стимулировали высвобождение эндотелина-1 мезангиальными клетками у крыс в большей степени, чем от пациентов с не IgA-связанным мезангиопролиферативным гломерулонефритом.

Как известно, уровень протеинурии коррелирует в большей степени, чем другие клинические и лабораторные параметры, со скоростью прогрессирования болезни до развития почечной недостаточности. *In vitro* повышенная фильтрация белка через гломерулярные капилляры оказывает токсическое воздействие за счёт проявления эндотелина-1 на клетки проксимальных канальцев, которые приобретают воспалительный фенотип и активируют транскрипцию ряда вазоактивных и воспалительных молекул, в том числе и эндотелина-1. *In vivo* синтез эндотелина-1 проксимальными канальцами коррелирует со степенью повреждения почек. Фармакологическое снижение (ингибиторами АПФ) протеинурии приводило к нормализации содержания эндотелина-1 в почках. В то же время антагонисты эндотелинорецепторов, неизменно уменьшающие почечное эндотелин-1 повреждение, далеко не всегда снижали выраженность протеинурии. Указанное подтверждает гипотезу, что повышение уровня эндотелина-1 является не причиной, а следствием выраженной потери белка [48].

## ОКСИД АЗОТА

Биорегуляторная система L-аргинин-NO участвует во многих клеточных и внеклеточных взаимодействиях в организме в норме и патологии. Доказана её роль в развитии артериальной гипертензии, атеросклероза, воспаления, различных болезней, в том числе нефропатий. Эта метаболическая система взаимодействует с ренин-ангиотензиновой системой, эйкозаноидной метаболической системой, эндотелином, цитокинами и регуляторами воспаления, такими как NF-κβ. L-аргинин участвует в синтезе белка. NO играет важную роль в регуляции функции иммунной системы, нейротрансмиссии, функций эндотелия сосудов и поддержании гемостатического гомеостаза (контролируя тонус сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов). В клетках NO образуется из L-аргинина (главным «поставщиком» которого являются почки, поскольку основной синтез его происходит в проксимальных извитых канальцах) с помощью семейства Ca- и кальмодулинзависимых и кальмодулиннезависимых ферментов, NO-синтаз (NOS), конститутивной (эндотелиальной и нейрональной) и индуцибельной (макрофагальной, гладкомышечной и др.) соответственно. Синтезированный таким образом NO, благодаря высокой липофильности, диффундирует из образовавшей его клетки в клетки-мишени, стимулирует аденилатциклазу, приводит к повышению внутриклеточного цГМФ, функционируя как физиологический мессенджер [51].

Конститутивная NOS (кальций-зависимая) содержится в эндотелиальных клетках, некоторых нейронах, тромбоцитах, мозговом слое надпочечников, почках; она активируется

ацетилхолином, гистамином, глутаматом и др. Этот фермент обеспечивает выделение небольших количеств (пикомолей) NO, который, уменьшая количество внутриклеточного кальция, вызывает расслабление эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток, приводя к вазодилатации. Кроме того, NO может активировать натрий/калиевый насос в поверхностной мембране, что ведёт к гиперполяризации клетки. Этот механизм лежит в основе расширения сосудов, вызываемого увеличением тока крови и механическими (пульсовыми и т.д.) напряжениями сосудистой стенки. Последнее имеет существенное значение для регуляции кровообращения в почках [51, 52].

Индукцибельная NOS (iNOS, кальций-независимая) вызывает образование и длительное выделение больших количеств NO (наномолей) в макрофагах, нейтрофилах, сосудистом эндотелии и других клетках. Главные индукторы экспрессии iNOS в почках — бактериальные липополисахариды, эндотоксины, интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерферон- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ . Тормозить образование iNOS могут глюкокортикоиды, интерлейкин-4, тромбоцитарный фактор роста и ТФР $\kappa\beta$  [51, 52].

NO, синтезированный под действием iNOS, выполняет защитную функцию. Он подавляет активность митохондриальной аконитазы, НАДФН-сукцинатоксиредуктазы, взаимодействует с супероксидным анионом, вызывая образование высокотоксичного пероксинитрита, инактивирует РНК-редуктазу, разрушает ДНК, что приводит в конечном итоге к гибели проникших в организм чужеродных клеток. NO оказывает регулирующее действие на гемостаз — постоянно образуемый конститутивной NOS, он ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, прилипание их и нейтрофилов к сосудистой стенке. NO действует синергично с простаглицлином, но в отличие от него синтезируется как в клетках эндотелия, так и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегационное действие тромбоксана A<sub>2</sub>. Интерлейкин-1, ФНО $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  могут активировать эндотелий, увеличивая экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что опосредовано NO, образованным iNOS (чья активность также повышается под действием указанных веществ). Необходимо отметить, что NO, синтезированный eNOS, подавляет экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 через супрессию активации NF- $\kappa\beta$ , в связи с чем некоторые авторы считают, что не только гиперэкспрессия цитокинов, но также подавление активности eNOS ответственно за повышение уровня молекул адгезии [16, 53].

В почках NOS экспрессирована во всех отделах: конститутивная — в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, в капсуле клубочка, самом клубочке, в эпителиальных клетках канальцев и собирательных трубок; индуцибельная — в основном в мезангиальных клетках, прегломерулярной части афферентной артериолы, проксимальных и дистальных собирательных трубах меулярного слоя почки, в небольшом количестве — в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов.

Брадикинин и ацетилхолин вызывают ренальную вазодилатацию, повышая синтез NO, который, в свою очередь, ведёт к усилению диуреза и натриуреза. Блокада синтеза базального NO приводит к снижению почечного кровотока и экскреции натрия. NO, высвобождаемый *macula densa*, может модулировать гломерулярную функцию сокращением афферентной артериолы. NO, образованный в проксимальном канальце, опосредует эффекты ангиотензина на канальцевую реабсорбцию. Существуют данные о том, что NO вызывает непосредственное торможение транспорта натрия и воды в собирательных трубах.

Важное значение имеет взаимодействие NO и ангиотензина II. В условиях микроперфузии изолированных клубочков кроликов предварительное введение L-NAME (неселективный ингибитор NOS) усиливало сосудосуживающее действие ангиотензина II на афферентную, но не на эфферентную артериолу, что указывает на избирательное модулирование NO влияния ангиотензина II на афферентную артериолу. Влияя на сократимость мезангиальных клеток и подоцитов, NO модулирует ультрафильтрационный коэффициент [54].

NO, путём влияния на клетки *macula densa*, а также вызывая изменения тонуса афферентной артериолы, играет существенную роль в регуляции синтеза и выделения ренина. Pierre-Louis Tharaux et al. при исследовании афферентной артериолы крыс подтвердили, что NO необходим как для ангиотензин II-, так и *macula densa*-опосредованной активации синтеза ренина. Супрессия продукции ренина в результате ингибирования NO L-NAME связана с повышением поступления кальция в ренинпродуцирующие клетки. Последнее опосредовано эндотелином-1. Этот эффект усиливался при введении крысам блокатора кальциевых каналов никардипина. *In vitro* блокатор эндотелинорецепторов бозентан имитировал эффект никардипина. *In vivo* одновременное введение животным L-NAME и бозентана уменьшало ингибирующее действие ингибитора NOS и восстанавливало увеличение уровня мРНК ренина, его синтез и секрецию.

Как недостаток синтеза NO, так и его избыток могут вызывать ряд патологических состояний (артериальную гипертензию, тромбообразование, ишемию органов, дисбаланс регуляторных систем) [51].

На экспериментальных моделях нефрита было показано, что ультраструктурные и функциональные признаки повреждения эндотелия предшествуют образованию микротромбов в клубочках почек. Длительное тромбообразование в капиллярах клубочков, которое имеет место при хроническом гломерулонефрите, способствует продукции факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, ТФР $\beta$  и др.) с пролиферацией и изменением метаболизма эндотелиальных, мезангиальных клеток, фибробластов (чему способствует пролиферативный эффект NO, синтезированного под действием индуцибельной NOS), ведущих к ишемии и прогрессированию склероза почечной ткани. Таким образом, NO участвует в каждом звене нарушения в системе гемостаза при нефрите, которые тесно связаны на ранней стадии с иммунным воспалением, а на более поздней — с гемодинамическими изменениями и пролиферативными процессами в клубочках (Бобкова И.Н., Козловская Л.В.).

Усиленное образование NO продемонстрировано на многих экспериментальных моделях гломерулонефрита, в том числе при нефротоксическом нефрите, иммунокомплексном гломерулонефрите, антиThy-1-нефрите, а также при гломерулонефрите у человека. При этом резко повышается экспрессия индуцибельной NOS, преимущественно в инфильтрированных почки макрофагах. Наиболее мощным индуктором NOS в почке (для мезангиальных, эндотелиальных и эпителиальных клеток), как указывалось выше, считаются цитокины. Липополисахариды, ФНО $\alpha$  и их комбинация индуцируют синтез NO (данный эффект является дозозависимым). NF- $\kappa\beta$  включается в транскрипционную регуляцию iNOS в мезангиальных клетках.

P. Romagnani et al. изучили участие NO в патогенезе пролиферативных форм хронического гломерулонефрита и выявили его благоприятное влияние. NO подавлял активность интерферон- $\gamma$ - и ФНО $\alpha$ -стимулированного NF- $\kappa\beta$ , в результате чего уменьшалась цитокин-индуцированная

экспрессия ICAM-1 и VCAM-1. Кроме того, было показано ингибирующее влияние NO на хемокины, что в целом способствует уменьшению мезангиальной пролиферации. Существующие данные, что NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток через не ЦГМФ-зависимые механизмы. Необходимо отметить, что в данных исследованиях не учитывались степень повышения NO и уровень экспрессии его синтаз [55].

В работах *in vitro* и *in vivo* показан цитотоксический эффект NO, синтезированного iNOS в эпителиальных клетках проксимальных канальцев после их совместной стимуляции ФНО $\alpha$ , интерлейкином-1 и интерфероном- $\gamma$ , обеспечившей максимально высокий синтез NO. Образованный таким образом NO вызывал ишемическое повреждение канальцев. Экспериментально доказано (Bremer et al.), что при нефротоксическом нефрите, вызванном анти-ГБМ-антителами, повышена экспрессия провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , интерлейкина-1 и интерферона- $\gamma$ ), повышена экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и снижена транскрипция мРНК eNOS в сосудистом эндотелии, повышена экспрессия iNOS в интерстициальных макрофагах (в результате действия цитокинов), имеет место прогрессивное повреждение клубочков. При этом было показано повышение экскреция NO с мочой.

A. Furusu et al. продемонстрировали уменьшение экспрессии eNOS и повышение экспрессии iNOS в клубочках при тяжёлом течении IgA-нефропатии.

В ряде работ показано, что ограничение продукции NO (при его гиперсекреции) снижает повреждение клубочков

и развитие гломерулосклероза. Блокада продукции NO предотвращает лизис мезангиальных клеток (в 90%), экспрессию ТФР $\beta$  и накопление экстрацеллюлярного матрикса. Впрочем, другие исследователи представили противоположные экспериментальные результаты: длительное подавление образования NO у крыс приводило к развитию ренальной гипертензии, протеинурии и склероза клубочков; при снижении уровня аргинина происходило усиление почечного повреждения с развитием внутригломерулярного тромбоза.

Jing Shao, T. Miata et al. доказали защитную роль повышения уровня NO, синтезированного эндотелиальной NOS, при гемолитико-уремическом синдроме и тромботической микроангиопатии, препятствующего дальнейшему повреждению почечного сосудистого эндотелия, тромботической инфильтрации, накоплению фибрина, тубулоинтерстициальному повреждению и развитию острой почечной недостаточности [56].

В заключение необходимо отметить, что рассматриваемые нами факторы считаются независимыми маркерами эндотелиальной дисфункции, участвуют в патогенезе ряда хронических болезней, в том числе атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарном диабете, почечной патологии. Нам представляется перспективным изучение роли эндотелиальной дисфункции, в целом, и отдельных её маркеров, в частности, в патогенезе различных форм хронического гломерулонефрита. С нашей точки зрения, целесообразно применение препаратов, улучшающих функцию эндотелия с целью замедления прогрессирования болезни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. — 1980. — V. 288. — P. 373–376.
- Kvietys P.R., Granger D.N. Endothelial cell monolayers as a tool for studying microvascular pathophysiology // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 1997. — V. 273. — P. 1189–1199.
- Fishman A.P. Endothelium: A distributed organ of diverse capabilities // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 1982. — 401:1.
- Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation*. — 2002. — V. 105. — P. 546–549.
- Schiffrin E.L. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2001. — V. 38 [Suppl 2]. — P. 3–6.
- Cines D.B., Pollak E.S. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders // *Blood*. — 1998. — V. 91, № 10. — P. 3527–3561.
- Zhang L., Zalewski A., Liu Y., Mazurek T. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries // *Circulation*. — 2003. — V. 108. — P. 472–478.
- Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Jr, Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — V. 323. — P. 22–27.
- Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 105. — P. 311–320.
- Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease // *Circulation*. — 2001. — V. 104. — P. 1336–1342.
- Haraldsen G., Kvale D., Lien B. et al. Cytokine-regulated expression of E-selectin, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human intestinal microvascular endothelial cells // *J. Immunol.* — 1996. — V. 156. — P. 2558–2565.
- Allen A.R., McHale J., Smith J. Endothelial Expression of VCAM-1 in Experimental Crescentic Nephritis and Effect of Antibodies to Very Late Antigen-4 or VCAM-1 on Glomerular Injury // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162. — P. 5519–5527.
- Andrew J.H., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // *Immunology Today*. — 1993. — № 14. — P. 506–512.
- Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 107. — P. 1255–1262.
- Lawson C., Ainsworth M., Yacoub M., Rose M. Ligation of ICAM-1 on endothelial cells leads to expression of VCAM-1 via a nuclear factor-kappaB-independent mechanism // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162. — P. 2990–2996.
- Matheny H.E., Deem T.L., Cook-Mills J.M. Lymphocyte migration through monolayers of endothelial cell lines involves VCAM-1 signaling via endothelial cell NADPH oxidase // *J. Immunol.* — 2000. — V. 164. — P. 6550–6559.
- Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // *Архив патологии*. — 1997. — Т. 59, № 6. — С. 3–9.
- Ho C.Y., Wong C.K., Li E.K. et al. Elevated plasma concentrations of nitric oxide, soluble thrombomodulin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology*. — 2003. — V. 42. — P. 117–122.
- Schwalder A., Oertli B. et al. Regulation of hyaluronan-stimulated VCAM-1 expression in murine renal tubular epithelial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — V. 14. — P. 2130–2136.
- Allen A.R. et al. Endothelial expression of VCAM-1 in experimental crescentic nephritis // *J. Immunol.* — 1999. — V. 162. — P. 5519–5527.
- Mackinnon B., Deighan C.J. The link between endothelial function and proteinuria in patients with primary glomerulonephritis // *J. Thromb. haemostasis*. — 2003. — V. 1, suppl.1, — abstr. 85.
- Sadler J.E. Von Willebrand factor // *J. Biol. Chem.* — 1991. — V. 266. — P. 22777–22784.
- Wagner D.D. Cell biology of von Willebrand factor // *Annu. Rev. Cell. Biol.* — 1990. — V. 6. — P. 217–246.
- Mannucci P.M. Platelet von Willebrand factor in inherited and acquired bleeding disorders // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — V. 92. — P. 2428–2432.

25. Vischer V.M., Wollheim C.B. Purine nucleotides induce regulated secretion of von Willebrand factor: involvement of cytosolic Ca<sup>2+</sup> and cyclic adenosine monophosphate-dependent signaling in endothelial exocytosis // *Blood*. — 1998. — V. 91. — P. 118–127.
26. Paleolog E.M., Crossman D.G., McVey J.H., Pearson J.D. Differential regulation by cytokines of constitutive and regulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells // *Blood*. — 1990. — V. 75. — P. 688–699.
27. Brozovic M. Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis // *Br. Med. Bull.* — 1977. — V. 33. — P. 231–237.
28. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension // *Lancet*. — 1994. — V. 344. — P. 14–18.
29. Galbusera M., Benigni A. et al. Unrecognised pattern of von Willebrand factor abnormalities in HUS and TTP // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — V. 10. — P. 1234–1241.
30. Hernandes E. et al. Elevation of vWF levels in patient with IgA-nephropathy // *Am. J. Kidn. Disease*. — 1997. — V. 30, № 3. — P. 397–403.
31. Carmeliet P., Collen D. Development and disease in proteinase-deficient mice: role of the plasminogen, matrix metalloproteinase and coagulation system // *Thromb. Res.* — 1998. — V. 91. — P. 255–285.
32. Bouchie J.L., Hansen H., Feener E.P. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — V. 18. — P. 1771–1779.
33. Essig M., Vrtovnik F., Nguyen G. et al. Lovastatin modulates in vivo and in vitro the plasminogen activator/plasmin system of rat proximal tubular cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1998. — V. 9. — P. 1377–1388.
34. Krag S., Osterby R., Chai Q. et al. TGFbeta1-induced glomerular disorder is associated with impaired concentrating ability mimicking primary glomerular disease with renal failure in man // *Lab. Invest.* — 2000. — V. 80. — P. 1855–1868.
35. Loskutoff D.J., Curriden S.A., Hu G., Deng G. Regulation of cell adhesion by PAI-1 // *APMIS*. — 1999. — V. 107. — P. 54–61.
36. Moll S., Schaeren-Wiemers N., Wohlwend A. et al. Protease nexin 1 in the murine kidney: glomerular localization and up-regulation in glomerulopathies // *Kidney Int.* — 1996. — V. 50. — P. 1936–1945.
37. Nakamura S., Nakamura I., Ma L. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo // *Kidney Int.* — 2000. — V. 58. — P. 251–259.
38. Grandaliano G., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin receptor expression in human crescentic glomerulonephritis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — V. 35. — P. 726–738.
39. McMahon G.A., Petitclerc E., Stefansson S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates tumor growth and angiogenesis // *J. Biol. Chem.* — 2001. — V. 276. — P. 33964–33968.
40. Degryse B., Sier C.F., Resnati M. et al. PAI-1 inhibits urokinase-induced chemotaxis by internalizing the urokinase receptor // *FEBS Lett.* — 2001. — V. 505. — P. 249–254.
41. Chandler W., Jelacic S., Boster D. et al. Prothrombotic coagulation abnormalities during Escherichia coli O157:H7 infections // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346. — P. 23–32.
42. Xu Y., Hagege J., Mougnot B. et al. Different expression of the plasminogen activation system in renal thrombotic microangiopathy and the normal human kidney // *Kidney Int.* — 1996. — V. 50. — P. 2011–2019.
43. Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K. et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // *J. Hum. Genet.* — 2000. — V. 45. — P. 138–141.
44. Oikawa T., Freeman M., Lo W. et al. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibition // *Kidney Int.* — 1997. — V. 51. — P. 164–172.
45. Rerolle J.P., Hertig A., Nguyen G. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis // *Kidney Int.* — 2000. — V. 58. — P. 1841–1850.
46. Nakamura T., Tanaka N., Higuma N. et al. The localization of plasminogen activator inhibitor-1 in glomerular subepithelial deposits in membranous nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — V. 7. — P. 2434–2444.
47. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor b in tissue fibrosis // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 331. — P. 1286–1292.
48. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature*. — 1988. — V. 332. — P. 411–415.
49. Eto M., Barandier C., Rathgeb L. et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase // *Circ. Res.* — 2001. — V. 89. — P. 583–590.
50. Gomez-Garre D., Ruiz-Ortega M., Ortego M. et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth // *Hypertension*. — 1996. — V. 27. — P. 885–892.
51. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function // *Am J. Kidney Dis.* — 1994. — V. 24. — P. 112–129.
52. Justice J.M., Tanner M.A., Myers P.R. Endothelial cell regulation of nitric oxide production during hypoxia in coronary microvessels and epicardial arteries // *J. Cell Physiol.* — 2000. — V. 182. — P. 359–365.
53. Passauer J., Pistrosch F. et al. Nitric oxide in chronic renal failure // *Kidney Int.* — 2005. — V. 67. — P. 1665–1667.
54. Charbit M., Blazy I., Pouzet B. et al. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contribution to blood pressure in the young rat // *Pediatr. Nephrol.* -1997. — V. 11. — P. 617–622.
55. Romagnani P., Lazzeri E., Lasagni L. et al. IP-10 and mig production by glomerular cells in human proliferative glomerulonephritis and regulation by nitric oxide // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — V. 13. — P. 53–64.
56. Shao J., Miyata T., Yamada K. et al. Protective role of nitric oxide in model of thrombotic microangiopathy in rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — V. 12. — P. 2088–2097.

**С.Р. Родионовская, И.П. Никишина**

Институт ревматологии РАМН, Москва

## «Эра метотрексата» в детской ревматологии

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ СПОСОБАМ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА, КАК ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ. ОПИСАН СПЕКТР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИХ МОНИТОРИРОВАНИЮ И ПРЕОДОЛЕНИЮ. ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ ЗНАЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И НЕПРЕРЫВНОСТИ ТЕРАПИИ, ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ БОЛЕЗНЬ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МЕТОТРЕКСАТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.**

### Контактная информация:

Родионовская Светлана Рафаиловна,  
кандидат медицинских наук,  
врач детского отделения  
с консультативной  
поликлиникой и реабилитационной  
группой Института ревматологии РАМН  
Адрес: 115522, Москва,  
Каширское шоссе, д. 34 а,  
тел. (495) 114-44-64  
Статья поступила 18.10.2005 г.,  
принята к печати 15.03.2006 г.

Проблема поиска эффективных средств лечения ревматических заболеваний у детей — одна из приоритетных задач современной медицины. Безусловным достижением фармакотерапии последних лет является смещение акцентов с симптоматических антиревматических средств (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК)) на лекарственные средства иммуномодулирующего действия, так называемые, базисные противовоспалительные препараты. Среди базисных противовоспалительных препаратов, использующихся в лечении ревматических заболеваний у детей, метотрексат является наиболее часто назначаемым препаратом, по праву заслужившим название «золотого стандарта» базисной терапии.

Метотрексат был применён впервые в 1948 г. для лечения острого лейкоза у детей [1]. Активное внедрение метотрексата в ревматологическую практику началось с 80-х годов. В последние годы этот препарат всё активнее используют не только при ревматоидном артрите, но и для лечения достаточно широкого круга ревматических заболеваний как у взрослых, так и у детей: анкилозирующего спондилоартрита и родственных ему болезней круга серонегативных спондилоартритов, псориатического артрита, полимиозита/дерматомиозита, системной красной волчанки, системных васкулитов (особенно артериита Такаясу, гранулёматоза Вегенера и тяжёлых вариантов пурпуры Шенлейна–Геноха), системной и ограниченной склеродермии, а также других иммуновоспалительных заболеваний (бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз) [1–6].

История применения метотрексата в педиатрической ревматологии ведёт свой отсчёт с 1986 г., когда ученые из Германии Н. Truckenbrodt и R. Hafner опубликовали результаты наблюдений за 19 пациентами с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) [8]. У 12 (63%) пациентов было констатировано значительное улучшение состояния, на основании чего авторами была определена роль метотрексата как наиболее перспективного лекарственного средства.

Широкое применение метотрексата в клинической практике для лечения ревматических заболеваний у детей, особенно ювенильных артритов, позволило

**S.R. Rodionovskaya, I.P. Nikishina**

Rheumatology Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## «Methotrexate era» in children rheumatology

THIS ARTICLE SITES MODERN PRINCIPLES AND THEORETICAL SUBSTANTIATION OF PHARMACOTHERAPY BY METHOTREXATE IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS. PARTICULAR EMPHASIS HAS BEEN PLACED ON PARENTERAL METHODS OF DRUG INTRODUCTION, AS THE POSSIBILITY OF THERAPY EFFECTIVENESS INCREASE. A VARIETY OF ADVERSE REACTIONS IS OUTLINED, RECOMMENDATIONS ON THEIR MONITORING AND OVERCOMING ARE MADE. THE IMPORTANCE OF DURATION AND CONTINUITY OF THERAPY IS EMPHASIZED FOR THE REALIZATION OF DISEASE-MODIFYING INFLUENCE ON CLINICAL COURSE. ALGORITHMS OF METHOTREXATE USE IN VARIOUS VARIANTS OF JUVENILE ARTHRITIS ARE PRESENTED.

**KEY WORDS: METHOTREXATE, JUVENILE ARTHRITIS, TREATMENT, CHILDREN.**

взглянуть более оптимистично на прогноз этой серьёзной патологии, а последние 15–20 лет в развитии педиатрической ревматологии по образному выражению известного американского детского ревматолога Д. Лоуэлла фактически стали «Эрой метотрексата».

### МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

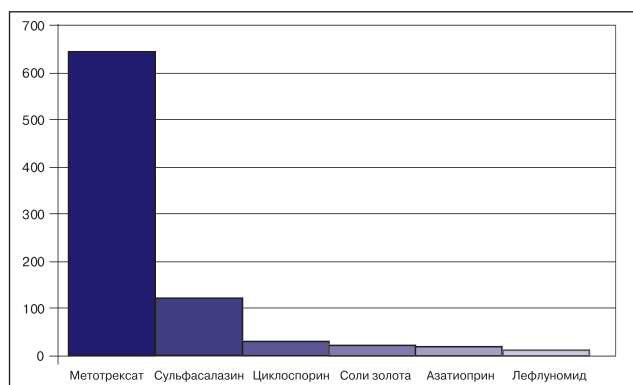
В настоящее время метотрексат является основным базисным препаратом для лечения заболеваний, известных под термином ювенильный ревматоидный/хронический/идиопатический артрит или групповым названием «Ювенильные артриты» (согласно МКБ-10). Высокая распространённость ювенильных артритов позволила выполнить большое количество научных исследований в разных странах мира, составивших серьёзную доказательную базу эффективности препарата (табл. 1) [4, 5, 7, 8–18].

Первым из масштабных контролируемых исследований метотрексата при ювенильных артритах было многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное 6-месячное исследование [11]. Согласно общей финальной оценке результатов, комбинация еженедельного таблетированного метотрексата в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед + НПВП оказалась эффективной у 71% пациентов с ЮРА, по сравнению с 41% в группе плацебо + НПВП. Было отмечено, что вариант начала болезни не оказывал влияния на эффективность метотрексата.

Полученные результаты данного испытания были использованы при метаанализе по сравнительной эффективности и безопасности плацебо-контролируемых исследований Д-пенициллина, плаквенила, ауринофина, метотрексата в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед и метотрексата в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> в нед. Значительное улучшение всех исследуемых показателей было отмечено в группе пациентов, получавших метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед [12].

На сегодняшний день повсеместно в мире метотрексат является самым часто назначаемым базисным противовоспалительным препаратом для лечения ювенильных артритов. В США метотрексат используется у 39% больных ЮРА, в т.ч. у 60% при полиартикулярной форме, что даёт основание говорить о нём, как о препарате выбора [18]. В Канаде метотрексат находится на первом месте среди базисных препаратов для полиартикулярной и системной форм, а среди всех медикаментозных методов лечения занимает третье место после НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов [14]. В детской клинике Института ревматологии РАМН метотрексат используется 10 лет. На основании анализа 4500 историй болезни пациентов с ювенильными артритами было установлено, что метотрексат назначался в несколько раз чаще других базисных средств (рис. 1). При суставных вариантах ювенильного хронического артрита его получали 82% пациентов, при системном — 70% больных.

**Рис. 1.** Сравнительная частота назначения различных иммуносупрессивных препаратов при ювенильном хроническом артрите в детском отделении Института ревматологии РАМН в 1991–2005 гг.



**Таблица 1.** Эффективность терапии метотрексатом по данным различных авторов

Исследование	Число пациентов	Доза метотрексата мг/м <sup>2</sup> в нед	Эффективность, %	Ремиссия, %
Truckenbrodt H., 1986 [8]	19	10	63	Не достигли
Speckmaier M., 1989 [20]	12	10	33	Не достигли
Wallace C.A., 1989 [21]	23	10	91	8
Rose C.D., 1991 [22]	29	7,1	52	6,9
Halle F., 1991 [23]	30	16	66	Не достигли
Wallace C.A., 1992 [24]	13	30	100	31
Giannini E.H., 1993 [19]	38	10	71	Не достигли
Wallace C.A., 1993 [25]	49	15	Не достигли	45
Harel L., 1993 [26]	23	7,5–10	74	Не достигли
Ravelli A., 1994 [27]	19	9,3	63	Не достигли
Ravelli A., 1995 [28]	30	7,1– 10,7	Не достигли	56
Reiff A., 1995 [29]	21	25	33	5
Huang J.L., 1996 [16]	26	10–15	73	39
Kiss MHB., 1996 [30]	49	10–25	86	Не достигли
Brik .R., 1997 [31]	17	10–15	82	59
Ravelli A., 1998 [32]	257	10	61	Не достигли
Lin Y.H., 2000 [53]	52	5–20	69	48
Ruperto N., 2004 [34]	595	8–12,5	72	Не анализировался



## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТОТРЕКСАТА

Метотрексат относится к группе антиметаболитов. По структуре метотрексат сходен с фолиевой (птероглутаминовой) кислотой, которая в организме расщепляется ферментом дигидрофолат редуктазой (ДФР), а её активные производные дигидрофолиевая и тетрагидрофолиевая кислоты принимают участие в процессах синтеза ДНК. В низких дозах, наиболее часто используемых в ревматологической практике, механизм действия метотрексата связан с процессами полиглутаминирования и образования метаболитов, ингибирующих «дистальные» фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР), трансамилазу, а возможно, и трифункциональные ферменты [1]. За последние годы появились данные о том, что терапевтический эффект метотрексата может быть связан с собственным противовоспалительным действием. В.N. Cronstein продемонстрировал, что на фоне лечения низкими дозами метотрексата (5–30 мг/м<sup>2</sup> в нед), происходит повышенное высвобождение аденозина, который благодаря взаимодействию со специфическими аденозиновыми рецепторами А2 на поверхности активированных нейтрофилов способен оказать существенное противовоспалительное действие [35]. Данные, касающиеся влияния препарата на синтез иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов, позволяют предполагать, что на фоне терапии низкими дозами метотрексата наблюдается переключение синтеза цитокинов с Th1 (ИЛ 2, интерферон-γ) на Th2-тип (ИЛ 10), что позволяет объяснить выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты низких доз препарата [1]. После перорального приёма низких доз (7,5–15 мг/м<sup>2</sup>) абсорбция метотрексата у детей колеблется в диапазоне 23–95% от полностью принятой дозы и индивидуальна для каждого ребёнка. В исследованиях L.L. Duruis показано, что для детей предпочтительнее приём препарата натощак [36].

Клиренс метотрексата осуществляется в основном за счёт экскреции почками; 80–90% экскретируются в неизменном виде в течение 24 ч. Основным механизмом экскреции является гломерулярная фильтрация [38]. Незначительное количество экскретируется с желчью и в связи с этим может реабсорбироваться. Клиренс метотрексата может быть снижен при любом состоянии или медикаментозном воздействии, которые сопровождаются уменьшением скорости гломерулярной фильтрации или снижением проксимальной тубулярной секреции. Препараты, которые влияют на связывающую способность белков плазмы или замедляют абсорбцию на фоне приёма пищи могут нарушать клиренс метотрексата [5]. Метотрексат и его активный метаболит 7-гидрокси-метотрексат накапливаются в печени в виде полиглутаматов, где могут депонироваться длительное время [38].

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА У ДЕТЕЙ

Важной особенностью применения метотрексата в педиатрической практике является расчёт дозы препарата на площадь поверхности тела. Расчёт дозы следует проводить по номографическим таблицам, либо используя формулу площади поверхности тела (формула Костеффа [37]):

$$S = (4m + 7) : (m + 90), \text{ где } m \text{ — масса тела пациента в кг.}$$

Для детей эффективными являются дозы 10–30 мг/м<sup>2</sup> в нед (0,3–1 мг/кг), что существенно выше, чем еженедельные дозы, обычно применяемые у взрослых пациентов (7,5–15 мг). Широкий диапазон эффективных для детей доз метотрексата зависит от многих факторов, в первую

очередь, от быстрого клиренса препарата, который более высок у детей раннего возраста [24, 38].

В процессе многочисленных клинических испытаний было доказано, что для детей эффективной дозой является 10 мг/м<sup>2</sup> в нед, поэтому лечение целесообразно начинать именно с данной дозы. Применение более низких доз может создать ошибочное представление о неэффективности препарата и даже создает риск развития резистентности к терапии метотрексатом. Первоначально препарат назначается однократно, в половинной дозе. При условии хорошей переносимости через неделю пациент получает полную дозу, которая при применении таблетированной формы делится с интервалами в 12 ч.

Способ введения является важным фактором, учитывая обстоятельства, что при дозах таблетированного метотрексата > 10 мг/м<sup>2</sup> уровень абсорбции препарата снижается. В серии исследований установлено, что у детей существует достоверное различие биодоступности метотрексата при приёме per os и подкожном введении, причём ощутимые различия в абсорбции препарата между его таблетированным и парентеральным введением, начинают проявляться с дозы более 10 мг/м<sup>2</sup> [39, 40, 41, 44]. По этим причинам парентеральное (подкожное, внутримышечное) введение может быть более эффективным.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены лекарственные формы метотрексата большого числа фармацевтических фирм. При назначении препарата парентерально внутримышечно, и особенно подкожным способом введения, следует ориентироваться на использование флаконов с адекватной концентрацией раствора метотрексата. Наиболее приемлемым являются формы, содержащие в 1 мл уже приготовленного раствора 10 мг или 20 мг препарата. Нежелательно применение тех лекарственных форм, где к сухому веществу прилагается растворитель объёмом 2 мл и более.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

Существенным преимуществом метотрексата перед другими базисными противовоспалительными препаратами является его эффективность практически при всех возможных вариантах ювенильных артритов, как при «классических» системном и полиартикулярном вариантах ЮРА, так и в исключительно гетерогенной группе олигоартикулярных вариантов ювенильного хронического артрита, а также при ювенильных спондилоартритах [3, 15]. До настоящего времени проблема приоритетного назначения метотрексата при той или иной форме ювенильного хронического артрита остаётся дискуссионной [7, 23, 43]. Согласно данным литературы препарат эффективен у 63–89% пациентов с наиболее тяжёлыми системными формами, причём достаточно распространено мнение, что процент эффективности метотрексата у больных с системной формой существенно ниже, чем при других вариантах [8, 21, 42]. В частности A.Reiff et al., применили метотрексат у 21 ребёнка с системной формой ЮРА в повышенных дозах — 1 мг/кг в нед (в среднем 27 мг в нед в течение 15,2 мес) [29]. У 7 (33%) пациентов, включая одного, у которого наступила ремиссия, было отмечено улучшение состояния, тогда как у 14 (67%) терапия была неэффективна. По мере накопления опыта по применению базисной терапии метотрексатом установлено, что часть пациентов резистентны к стандартным низким дозам. Исходя из фармакокинетических особенностей и данных о механизме действия метотрексата, доказавших дозозависимый эффект терапии было высказано мнение о целесообразности применения у данной категории больных данного пре-

парата в повышенных дозах и/или парентерально [13, 21, 40]. В детской клинике Института ревматологии РАМН была проведена работа по сравнительному исследованию эффективности метотрексата при пероральном (I группа) и внутримышечном (II группа) способе введения, показавшая отчётливые преимущества последнего как в отношении более раннего наступления эффекта, так и более выраженного ответа на терапию к исходу 12 мес (табл. 2) [13]. Достоверное различие ( $p < 0,05$ ) в частоте возникновения побочных реакций у больных I группы (56,3%) по сравнению с пациентами II группы (22,2%) показало возможность предотвращения осложнений терапии при парентеральном способе введения метотрексата.

A. Ravelli et al. проведено рандомизированное исследование на большой группе больных — 257 пациентов, по оценке активности и переносимости метотрексата в стандартной дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед, но статистически достоверных различий в эффективности и частоте побочных реакций при внутримышечном и пероральном способах введения препарата отмечено не было [32].

C. Wallace и D. Sherry сообщили об успешном применении метотрексата в дозе 0,82–1,1 мг/кг в нед (30 мг/м<sup>2</sup> в нед), вводившегося внутримышечно 13 пациентам с ЮРА в течение 2–26 мес [24]. Данный вид терапии позволил достигнуть улучшения у всех больных, прежде не «отвечавших» на пероральную дозу 10 мг/м<sup>2</sup> в нед, вместе с тем, у 4 детей впоследствии терапия была приостановлена (большей частью из-за появления признаков токсичности препарата), 5 пациентов продолжали получать метотрексат в прежней дозе, а у 4 детей, учитывая стабильность состояния доза препарата была снижена. Те же исследователи опубликовали результаты применения у 4 больных с тяжёлой системной формой ЮРА внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг и циклофосфаном в дозе 500–1000 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с еженедельной, высокой дозой МТ (1 мг/кг в нед) вводимой парентерально [46]. У 3 пациентов удалось достичь ремиссии, отмечен хороший стероидсберегающий эффект — доза глюкокортикостероидов была снижена у всех пациентов.

Наиболее масштабным за последнее десятилетие явилось завершённое в 2004 г. [45] мультицентровое рандомизированное испытание по изучению эффективности и безопасности терапии метотрексатом в средних (15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед) и высоких (30 мг/м<sup>2</sup> в нед, максимально 40 мг в нед) дозах у пациентов с полиартикулярным характером суставного синдрома при ювенильном идиопатическом артрите, резистентном к стандартным, низким дозам МТ (8–12,5 мг/м<sup>2</sup> в нед). В исследование было включено 633 пациента (354 — с полиартикулярным вариантом, 191 — с распространявшимся олигоартритом, 88 — с системным вариантом), получавших стандартные дозы метотрексата в течение 2–9 мес терапии перорально, подкожно либо внутримышечно. У 455 (72%) детей была констатирована эффективность метотрексата, 33 (5%) исключены из исследования, 145 (23%) оказались резис-

тентными к низким дозам. В дальнейшем пациенты последней группы были подвергнуты рандомизации: 40 человек получали метотрексат в средних дозах — с эффективностью 62,5%; 40 других получали метотрексат в высоких дозах с эффективностью 57,5%. Нарастания частоты побочных эффектов отмечено не было. По мнению авторов, эффективность терапии метотрексатом в средних и высоких дозах одинакова и простое повышение дозы более 20 мг/м<sup>2</sup> в нед не увеличивает эффективность терапии.

Можно предположить, что простое повышение дозы выше определённого предела не достигает желаемого эффекта и, вероятно, изменение способа введения в виде дополнительного болюсного внутривенного применения высоких доз препарата может явиться фактором преодоления рефрактерности. Об этом свидетельствует наш опыт по применению комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном с высокими дозами метотрексата у больных, страдающих системным вариантом ювенильного хронического артрита, рефрактерных к проводимому лечению глюкокортикостероидами, стандартным и повышенным дозам метотрексата, другим базисным препаратам [13]. При разработке методики проведения комбинированной пульс-терапии за основу была взята доза метотрексата 30 мг/м<sup>2</sup>, как максимальная расчётная доза, используемая в мировой ревматологической практике у детей. Внутривенный путь введения препарата был выбран, исходя из положительного опыта его применения у пациентов с ревматоидным артритом. Небольшая выборка больных (14 пациентов) включённых в исследование была связана с тем, что данный раздел не являлся испытанием препарата, а был обусловлен клинической целесообразностью.

При проведении комбинированной пульс-терапии использовались Метотрексат-Эбеве (Ebewe, Австрия) и 6-метилпреднизолон. Методика проведения пульс-терапии: метилпреднизолон вводился внутривенно, в течение 3 последовательных дней, из расчёта 15–20 мг на кг массы в день. Препарат разводился в 100 мл 0,9% NaCl и вводился в течение 35–40 мин. На второй день проведения пульс-терапии добавляли метотрексат, из расчёта 30 мг/м<sup>2</sup> (но не более 40 мг на введение), который разводили в одном флаконе с метилпреднизолоном и 0,4% NaCl и вводили внутривенно, капельно в течение 35–40 мин. В дальнейшем пациенты получали метотрексат в расчётной дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед внутримышечно.

Данные, полученные в ходе проведения комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном с внутривенным введением высоких доз метотрексата, указывают, что подобная тактика существенно влияла на течение заболевания у пациентов резистентных к ранее проводимой антиревматической терапии. Непосредственно хороший эффект (50% улучшение суставного статуса, регрессия системных проявлений и лабораторных показателей воспалительной активности) зафиксирован сразу после сеанса пульс-терапии и был связан с введением метилпред-

**Таблица 2.** Динамика эффективности терапии метотрексатом в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед, применяемом per os (I группа) и внутримышечно (II группа) (в соответствии с критериями ACRped)

Период	30% улучшение		50% улучшение		70% улучшение	
	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)	I группа (n = 16)	II группа (n = 18)
1 мес	77%	94%	0	0	0	0
3 мес	77%	81,3%	23%	43,8%	0	0
6 мес	100%	100%	61,5%	81,3%	38,5%	37,5%
12 мес	100%	100%	77%	93%	46,2%	71,4%

низолон и высоких доз метотрексата. Первоначальный эффект пульс-терапии поддерживался в дальнейшем метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед, который вводился внутримышечно и обеспечивал подавление системных проявлений, стабилизацию суставного синдрома, снижение лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ, серомукоида) в сыворотке крови. Эффект сохранялся у подавляющего большинства больных в течение 1 мес наблюдения и нарастал к 6–12 мес лечения. 5 пациентов, с наиболее тяжёлым течением болезни, были переведены на программные, плановые (ежеквартальные) сеансы комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата, что оказало выраженное влияние на течение заболевания и несомненно повысило качество жизни данных больных. Переносимость терапии была удовлетворительной, побочные эффекты носили кратковременный характер и не требовали отмены препарата, за исключением одного случая временной отмены метотрексата в течение 3 нед при транзиторном 3 кратном повышении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Стероидсберегающий эффект был прослежен у всех больных: через 6 мес средняя доза пероральных глюкокортикоидов была снижена на 25%, через год на 40%, достоверным ( $p < 0,0001$ ) явилось уменьшение числа внутрисуставных инъекций. Небольшая выборка больных не позволяет делать статистически обоснованных выводов и требует дальнейшего изучения данной проблемы. Тем не менее, представленные результаты позволяют судить о широком терапевтическом потенциале метотрексата и возможностях интенсификации лечения больных с тяжёлыми, прогностически неблагоприятными формами системного варианта ювенильного хронического артрита.

### КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ

В тех случаях, когда терапевтический потенциал монотерапии исчерпан, обоснованным является применение комбинации базисных средств. Составляющими комбинированной базисной терапии являются все современные базисные средства, при этом метотрексат входит практически во все известные схемы, занимая в них центральное место. В детской ревматологии плацебо-контролируемых исследований комбинированной терапии не проводилось, тем не менее, отдельные клинические наблюдения указывают на её эффективность. В исследовании Job-Deslandre было отмечено улучшение у 5 пациентов с системной формой ювенильного хронического артрита, получавших МТ в дозе 0,6 мг/кг в нед в сочетании с циклоспорином А 2,5–3,5 мг/кг [47]. А. Ravelli et al. применили комбинированную терапию метотрексатом (15–25 мг/м<sup>2</sup> в нед) с циклоспорином (4 мг/кг в сут) у пациентов, ранее не ответивших на терапию метотрексатом [48]. Эффективность этой комбинации отмечена у 47% больных, 12% из них достигли ремиссии. У 29% детей отмечено 70% улучшение. V. Panaviene et al. доложили об успешных результатах (83% эффективность) комбинированной терапии метотрексатом в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед с сульфасалазином в дозе 50 мг/кг в сут без возрастания частоты побочных эффектов [49]. В настоящее время наибольший интерес представляют результаты комбинированной терапии биологическими агентами (инфликсимаб, этанерцепт) и метотрексатом. Многочисленные публикации об их совместном применении позволяют судить о значительной терапевтической эффективности.

### ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ

Анализ влияния метотрексата на рентгенологическое прогрессирование представлен в единичных, противоречащих друг другу публикациях [7, 26, 29, 50, 51]. С.А. Wallace, D.D. Sherry отметили заживление костных эрозий у 2 боль-

ных, достигших ремиссии в результате терапии метотрексатом [51]. А. Reiff et al. наблюдали 15 пациентов с ЮРА, получавших метотрексат в дозах 0,4–0,75 мг/кг в нед в течение 12 мес [29]. Только у 2 из 5 пациентов, ответивших на терапию были признаки рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов, в то время, как при рентгенологическом контроле у 8 из 10 больных, не ответивших на терапию, были отмечены признаки прогрессирования. Из 5 пациентов, с отсутствием рентгенологического прогрессирования, только 1 имел улучшение в виде заживления костных эрозий. В исследованиях L. Harel показано, что у 65% пациентов, лечившихся метотрексатом в дозе 7,5–10 мг/м<sup>2</sup> в нед в течение 2,5 лет констатировано отсутствие нарастания числа эрозий и улучшение роста костей запястья, подтверждённые рентгенологически, у них же отмечено улучшение физического развития [26].

### СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ И ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Спорным остаётся вопрос о длительности терапии и времени её назначения. Одним из главных принципов базисной терапии ЮРА/ювенильного хронического артрита общепризнанным на сегодняшний день следует считать возможно более раннее назначение базисной терапии, т.е. на тех этапах, когда аутоиммунный процесс ещё не приобрел полной выраженности и необратимые структурные изменения ещё не развились. А. Ravelli, анализируя факторы, влияющие на эффективность терапии метотрексатом при системной форме ювенильного хронического артрита указывает на необходимость раннего назначения препарата до появления признаков рентгенологических изменений [27]. По его наблюдениям терапия метотрексатом была более эффективна у пациентов с длительностью заболевания менее 2 лет и с отсутствием признаков рентгенологического прогрессирования костно-хрящевой деструкции. В различных литературных источниках указывается, что на фоне терапии метотрексатом от 5 до 45% детей с ювенильным хроническим артритом достигают ремиссии в среднем через 6–13,5 мес. Вместе с тем, отмена препарата у половины из них способна повлечь рецидив заболевания. В течение первого года после прекращения лечения, обострение заболевания регистрируется у 65% больных ювенильным хроническим артритом, при полиартикулярной форме — у 80% детей [27, 28]. По данным Y.H. Lin, среди 25 (48%) пациентов с ЮРА, достигших состояния клинической ремиссии, у которых через 2–34 мес терапия метотрексатом была прекращена, рецидив заболевания был отмечен с 50% частотой [33]. По заключению B.S. Gottlieb et al. у половины пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, рецидив развивается в ближайший месяц после прекращения терапии метотрексатом [52]; частота рецидивов у детей вследствие отмены терапии выше, чем у взрослых. R. Brik изучал сроки ремиссий на фоне низких и средних доз метотрексата; из 25 пациентов с различными вариантами ювенильного хронического артрита частичная ремиссия (25% уменьшение активности заболевания) была отмечена у 14 (82%) в сроки от 6 нед до 4 мес; полная ремиссия у 10 (59%) детей в среднем через 14 мес [31]. Последними рекомендациями по алгоритмам лечения различных вариантов ювенильного хронического артрита предлагается применение метотрексата ещё в течение 2 лет после достижения ремиссии, после чего целесообразно прекратить лечение [4, 10]. Однако, нет однозначного мнения относительно максимально возможной длительности непрерывного приёма препарата теми пациентами, у которых ремиссия не достигнута, либо её продолжительность до следующего рецидива составляла менее 2 лет.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТАХ

Клинические исследования эффективности метотрексата были положены в основу методологии проведения клинических испытаний новых лекарственных препаратов у детей с ревматическими заболеваниями [4, 45].

Стандартные методы оценки активности заболевания и критериев эффективности, используемые в клинических исследованиях у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (индексы Ричи, DAS и критерии ACR 20, 50, 70) и анкилозирующим спондилитом (индексы BASDAI), не могут быть экстраполированы на пациентов детского возраста. Международной организацией Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) была разработана специальная методика, применяемая в научных исследованиях и клинических испытаниях при ювенильном артрите и неоднократно апробированная при исследовании терапевтической эффективности метотрексата.

Согласно этой методике оценивается 6 показателей:

- число «активных» суставов (учитывается 75 суставов);
- число суставов с ограничением функции (учитывается 75 суставов);
- СОЭ и/или С-реактивный белок;
- общая оценка активности болезни по мнению врача по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- оценка общего самочувствия по мнению пациента или его родителей по ВАШ;
- оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Динамика перечисленных показателей в процессе лечения даёт основание судить о степени эффективности: 30% улучшение показателей позволяет считать эффект умеренно положительным, 50% — хорошим; 70% — очень хорошим.

Модификация стандартной методики заключалась в следующем:

- 1) конкретизация оцениваемых суставов (каждого в отдельности, за исключением проксимального и дистального межфаланговых суставов стопы, учитываемых как один);
- 2) число и перечень показателей (в т.ч. исключение из перечня продолжительности утренней скованности);
- 3) использование для оценки функционального статуса детской/ родительской версии опросника, эквивалента CHAQ, прошедшей многоступенчатую процедуру валидации, перекрёстной культурной адаптации и психометрической оценки в 32 странах в рамках международного проекта PRINTO [53];
- 4) использование для оценки эффекта 30% улучшения показателей вместо 20%, в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR).

## ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

Возможность длительного применения терапии метотрексатом определяется, прежде всего, её безопасностью, что особенно актуально для педиатрической практики. Несмотря на то, что побочные эффекты отмечаются у значительного числа больных (данные о частоте побочных реакций очень противоречивы и варьируют от 16 до 76%, что редко вызывает необходимость отмены метотрексата; в целом соотношение эффективность/токсичность метотрексата существенно лучше, чем других базисных средств [8, 29]. Многолетний опыт детской клиники Института ревматологии РАМН показал, что при длительном приёме метотрексата, достигающем у ряда больных 7–10 лет непрерывно, частота побочных реакций составляет 49%, а необходимость отмены препарата по причине плохой переносимости возникла только у 7% больных [13]. Важно отметить, что повышение дозы метотрексата выше 10 мг/м<sup>2</sup> в нед не сопровождалась возрастанием частоты осложнений терапии.

Самыми частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастралгия, анорексия, боли в животе, диарея), подъём уровня печеночных ферментов, реже снижение количества тромбоцитов и/или лейкоцитов в периферической крови, кожные аллергические реакции, головная боль, стоматит, учащение интеркуррентных инфекций, алопеция.

Выраженность гастроинтестинальных явлений обычно бывает незначительной или умеренной и позволяет продолжить приём метотрексата. С целью нивелирования нежелательных реакций со стороны ЖКТ, целесообразно изменение способа введения препарата с перорального на парентеральный, снижение дозы, назначение симптоматических средств. Вопрос о дробном приёме метотрексата через 12 ч остаётся спорным, т.к. по мнению некоторых исследователей токсичность определяется общим количеством препарата и в большей степени временем экспозиции. Важным фактом при анализе осложнений является распознавание потенциальной роли НПВП, т.к. побочные эффекты данных препаратов схожи, а именно эта комбинация наиболее часто используется в комплексной терапии. Более часто токсические реакции регистрируются при использовании комбинации метотрексата и салицилатов, реже с другими НПВП. В зарубежной литературе не анализируется взаимодействие метотрексата и диклофенака натрия, ввиду крайне редкого его применения у детей, как одного из наиболее гепатотоксичных НПВП. При мониторинге побочных реакций следует учитывать токсичность не только НПВП, но и других лекарственных средств (например, антибиотиков) возрастающую в условиях их комбинации с метотрексатом.

Наиболее значимыми из характерных для метотрексата побочных реакций являются гепатотоксические эффекты [11, 21, 22, 33, 54, 55]. По результатам основных исследований терапия метотрексатом, как правило, сопровождается проходящими повышениями уровней печеночных ферментов у 3,4–43,4% пациентов с ювенильным хроническим артритом. Значимым порогом, требующим временной отмены метотрексата является 3-кратное повышение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови. У 21,7% пациентов, наблюдавшихся детской клиникой Института ревматологии РАМН, отмечено повышение уровня трансаминаз, хотя доля пациентов с превышением 3-уровневого порога от нормы была существенно ниже — 5,6% [13]. Сочетание НПВП и метотрексата достоверно чаще сопровождалось повышением уровня трансаминаз (в 20,4% случаев) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом (5,4%;  $p = 0,015$ ) и больными получавшими комплексную терапию НПВП, метотрексатом и глюкокортикостероидами (9,5%;  $p < 0,05$ ). Сочетание НПВП и метотрексата также ассоциировалось с более высокой частотой нарушений со стороны ЖКТ (25%;  $p = 0,03$ ), по сравнению с монотерапией метотрексатом (8,9%).

Данные, полученные рядом авторов по оценке гистологических исследований биопсий печени, во многом опровергают высокую гепатоксичность метотрексата. Так L.D. Graham et al. провели биопсию 12 пациентам с ЮРА, получавшим среднюю суммарную дозу метотрексата 2980 мг, и не обнаружили признаков фиброза и цирроза при гистологическом исследовании [54]. В аналогичной работе S. Kugathasan et al., выполнивших биопсию печени у 9 пациентов с ЮРА, получавших метотрексат в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед в течение 3 лет, также не обнаружено патологических изменений в биоптатах печени [55]. По мнению С.А. Wallace, при мониторинге побочных явлений терапии метотрексатом у детей следует руководствоваться рекомендациями Американской коллегии ревматологов по наблюдению за гепатотоксичностью терапии метотрексата [5]. Подростки, принимаю-

щие метотрексат, должны быть предупреждены о запрете приёма алкоголя, т.к. это сопряжено с увеличением вероятности прогрессирования поражения печени.

Заслуживает внимания вопрос о профилактике побочных реакций с использованием фолиевой кислоты. Следует отметить, что возможно более низкая частота побочных явлений терапии метотрексатом у детей связана с особенностями диеты детского возраста, т.к. в неё часто входят злаковые завтраки, обогащённые фолиевой кислотой, дети также чаще принимают поливитамины, содержащие в своём составе фолиевую кислоту. Данные, полученные рядом ученых, подтвердили снижение частоты побочных реакций метотрексата при введении в медикаментозный комплекс фолиевой кислоты в дозе 2,5–7,5 мг в нед, без влияния на эффективность метотрексата [56, 57].

К «идиосинкразическим» и аллергическим реакциям метотрексата относится пневмонит, нехарактерный для детского возраста. Только P.Q. Cron et al. описывают под этим термином лёгочные симптомы, возникшие у пациента с ЮРА и расцененные, как индуцированные метотрексатом и купировавшиеся после отмены препарата и назначения преднизолона [58]. По мнению L.D. Graham et al. терапия метотрексатом является безопасной в плане воздействия на органы дыхания ребёнка [54].

Редким осложнением терапии метотрексатом в детском возрасте является развитие подкожных узелков (нодул), причём их формирование не зависит от позитивности по ревматоидному фактору и от эффективности лечения. M.A. Muzaffer наблюдал 2 пациентов с полиартикулярным серопозитивным вариантом ЮРА, у которых в

анамнезе имелись указания на наличие ревматоидных узелков, а через 4 мес от начала терапии низкими дозами метотрексата было отмечено увеличение их числа и размеров [59]. Данные симптомы регрессировали у одного пациента после отмены препарата, а у другого после включения дополнительно в медикаментозный комплекс гидроксихлорохина. F. Falcini описано появление многочисленных узелков с локализацией на волосистой части головы и туловище у 3-летней девочки, страдающей системным вариантом ЮРА и получавшей в течение 6 мес терапию метотрексатом [60].

Исследований с целью определения влияния метотрексата на гонадотропную функцию у детей, страдающих ювенильными артритами, не было. Считается, что длительная терапия метотрексатом не вызывает бесплодия и не увеличивает частоту врождённых аномалий у детей, родители которых получали в прошлом препарат [61]. Вместе с тем несомненная тератогенность метотрексата обуславливает противопоказания к его назначению женщинам, не применяющим надежных методов контрацепции, а негативное влияние метотрексата на сперматогенез должно учитываться до попыток зачатия [5].

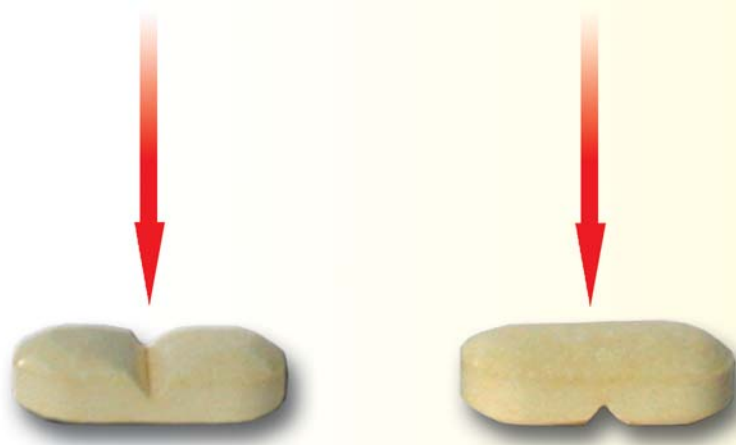
Обобщая данные литературы и обширный опыт детской клиники Института ревматологии РАМН, можно констатировать, что терапия метотрексатом эффективна при всех вариантах ювенильного хронического артрита. Схематически алгоритм назначения метотрексата у больных различными вариантами ювенильного хронического артрита представлен на рис. 2. Стартовой дозой является 10 мг/м<sup>2</sup> в нед. В случаях недостаточной эффективности терапии в течение первых

## ЭБЕВЕ Фарма ПРЕДСТАВЛЯЕТ

### Новая форма таблеток препарата Метотрексат-Эбеве: снэп-таблетки (5 мг и 10 мг)

**Снэп-таблетки полностью соответствуют международным требованиям:**

Легкое и точное разделение таблетки на две равные части с любой стороны      Разные дозировки наглядно отличаются по размеру, форме, линии надлома



Прежняя форма

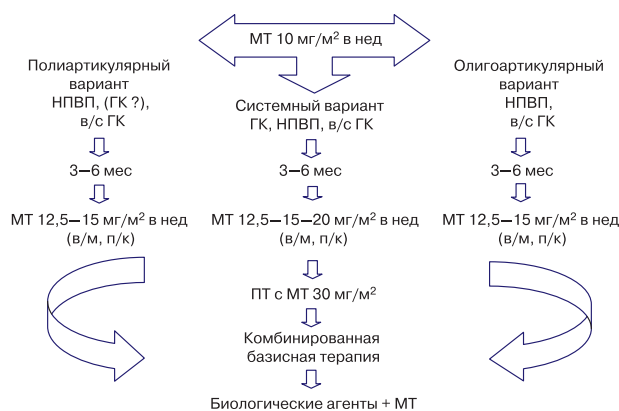


Новая форма

Представительство фирмы  
ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ (Австрия):  
127473 Москва, 3-й Самотечный пер., д.3  
Тел./факс: (495) 933 87 02; 933 87 15  
E-mail: info@ebewe.com



**Рис. 2.** Алгоритм применения метотрексата у больных различными вариантами ювенильного хронического артрита



**Примечание:**

МТ — метотрексат

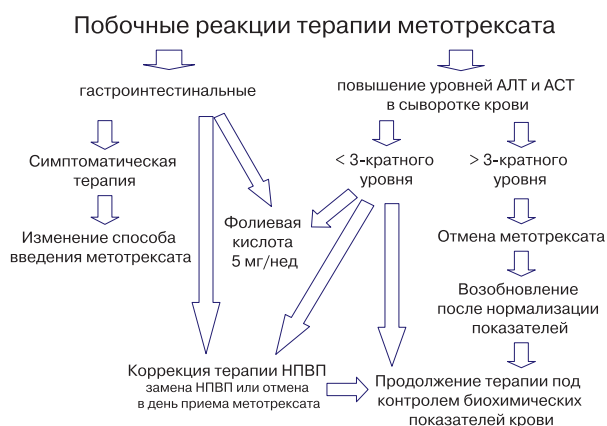
ПТ — пульс-терапия

В/с ГК — внутрисуставное введение глюкокортикоидов

ГК — глюкокортикоиды

3–6 мес рекомендовано увеличение расчётной дозы препарата до 12,5–15 мг/м<sup>2</sup> в нед и/или перевод больного на парентеральный способ введения препарата. Терапия больных с системным вариантом ювенильного хронического артрита, как правило, требует применения метотрексата в повышенных расчётных дозах — 15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед. У больных с системным вариантом ювенильного хронического артрита, резистентных к антиревматической терапии, может обсуждаться применение комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата 30 мг/м<sup>2</sup> в нед. Возможными альтернативами терапии для всех вариантов заболевания могут служить комбинированное применение базисных препаратов, либо назначение биологических агентов. Тактика дальнейшего применения метотрексата при возникновении наиболее характерных побочных реакций представлена на рис. 3. При гастроинтестинальных явлениях целесообразно назначение симптоматической терапии, изменение пути введения препарата на парентеральный, введе-

**Рис. 3.** Тактика применения метотрексата при развитии побочных реакций



ние в медикаментозный комплекс фолиевой кислоты, коррекция дозы НПВП. При гиперферментемии имеет значение уровень повышения трансаминаз. В случаях более чем 3-кратного повышения рекомендована временная отмена метотрексата с последующим возобновлением при нормализации показателей. При умеренном повышении терапия может быть продолжена под биохимическим контролем анализа крови. Целесообразно добавить фолиевую кислоту, а также осуществить коррекцию терапии НПВП.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что метотрексат является самым распространенным базисным препаратом для лечения различных вариантов ювенильного хронического артрита. Принципы его назначения и тактические возможности терапии позволяют контролировать как системные, так и суставные варианты заболевания. Реализация новых подходов в виде применения комбинированной пульс-терапии с высокими дозами метотрексата даёт возможность улучшения прогноза больных с тяжёлыми системными вариантами, рефрактерными к традиционной терапии. Длительное применение метотрексата способно модифицировать течение ювенильного хронического артрита и отличается относительной безопасностью при соблюдении мониторинга побочных реакций.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. — М.: Филоматис, 2005. — 200 с.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 1, Novartis, 2000. — С. 100.
- Кардиология и ревматология детского возраста. (под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой) — М.: ИД Медпрактика-Мб., 2004. — 744 с.
- Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed., W.B. Saunders Company, 2001.
- Wallace C. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases // Arthritis Rheum. — 1998, Mar. — V. 41, № 3. — P. 381–391.
- E. De Witt, D. Sherry, R. Cron. Pediatric rheumatology for the adult rheumatologist 1. Therapy and dosing for pediatric rheumatic disorders // J. Clin. Rheumatol. — 2005. — V. 11. — P. 21–33.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжёлых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни» № 5, Novartis, 2002. — С. 127.
- Truckenbrodt H., Hafner R. Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study // Arthritis Rheum. — 1986. — V. 29. — P. 801–807.
- Шайков А.В. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням.

- Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. — С. 295–304.
- Никишина И.П. Ювенильный идиопатический артрит. Глава в руководстве «Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний» Под общ. ред. В.А.Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: «Литтера», 2003. — С. 115–127.
- Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В. и др. Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ЮРА // Клинич. ревматол. — 1994. — 1, 3–7 с.
- Giannini E.H., Cawkwell G.D. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Past, present, and future // Pediatr. Clin. North. Am. — 1995. — V. 42, № 5. — P. 1099–1125.
- Родионовская С.Р. Роль и место метотрексата в терапии ювенильного хронического артрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. — 31 с.
- Cron R.Q., Sharma S. Current treatment by United States and Canadian pediatric rheumatologists // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26, № 9. — P. 2036–2038.
- Passo M.H., Hashkes P.J. Use of methotrexate in children // Bull. Rheum. Dis. — 1998. — V. 47, № 5. — P. 1–5.
- Huang J.L. Methotrexate in the treatment of children with chronic arthritis-long-term observations of efficacy and safety // Br. J. Clin. Pract. — 1996. — V. 50. — P. 311–14.
- Singer N.G., Scalzi L.V. Remittive agents in pediatric rheumatology // Curr. Opin. Rheumatol. — 2004. — V. 16. — P. 571–576.

18. Mier R., Lovell D., Bowyer S., et al. Medication choices in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 1996. — V. 2. — P. 262–267.
19. Giannini E.H., Cassidy J.T., Brewer E.J., et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Semin. Arthr. Rheum.* — 1993. — V. 23(1). — P. 34–46.
20. Speckmaier M., Findeisen J., Woo P., et al. Low-dose methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1989, Nov–Dec. — V. 7, № 6. — P. 647–650.
21. Wallace C.A., Bleyer W.A., Sherry D.D., Salmonson K.L., Wedgwood R.J. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1989, Jun. — V. 32, № 6. — P. 677–681.
22. Rose C.D., Singsen B.H., Eichenfield A.H., et al. Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1991 Jun. — V. 118, № 6. — P. 992–993.
23. Halle F., Prieur A.M. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype // *Cl. Exp. Rheumatol.* — 1991. — V. 9. — P. 297–302.
24. Wallace C.A., Sherry D.D. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1992. — V. 19. — P. 1604–1607.
25. Wallace C.A., Sherry D.D., Mellins E.D., et al. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment // *J. Rheumatol.* — 1993. — V. 20, № 1. — P. 118–122.
26. Harel L., Wagner-Weiner L., Posnanski A.K., et al. Effects of methotrexate on radiologic progression in juvenile rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1993. — V. 36, № 10. — P. 1370–1374.
27. Ravelli A., Ramenghi B., Di Fuccia G., et al. Factors associated with response to methotrexate in systemic onset juvenile chronic arthritis // *Acta Paediatr.* — 1994, Apr. — V. 83, № 4. — P. 428–432.
28. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B., et al. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1995, Aug. — V. 22, № 8. — P. 1574–1576.
29. Reiff A., Shaham B., Wood B.P., et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1995 Jan–Feb. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
30. Kiss M.N.B., Silva C.A.A., Miranda L. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. 4Th European conference on pediatric rheumatology. Abstract. — 1996. — P. 74
31. Brik R. Methotrexate treatment in refractory juvenile rheumatoid arthritis // *Harefuah.* — 1998, Dec. — V. 135, № 11. — P. 509–511.
32. Ravelli A., Gerloni V., Corona F. et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998 Mar–Apr. — V. 16, № 2. — P. 181–183.
33. Lin Y.H., Tsai M.J., Wang L.H., et al. Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Formos Med. Assoc.* — 2000 Aug. — V. 99, № 8. — P. 623–629.
34. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed responds to standard doses of methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2004. — V. 50. — P. 2191–201.
35. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1997 Nov. — V. 23, № 4. — P. 739–755.
36. Dupuis L.L., Koren G., Silverman E.D., et al. Influence of on the bioavailability of oral methotrexate in children // *J. Rheumatol.* — 1995 Aug. — V. 22, № 8. — P. 1570–1573.
37. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. С-Петербург: Фолиант, 2001. — С. 103.
38. Albertioni F., Flato B., Seideman P., et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Evidence of age dependent pharmacokinetics // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — V. 47, № 6. — P. 507–511.
39. Ravelli A., Gerloni V., Corona F., et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — V. 16. — P. 181–183.
40. Balis F.M., Mirro J.U., Reaman G.H., et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V. 6. — P. 1882–1886.
41. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D., Tucker L., Petty R., Malleon P. The Role of Subcutaneous Administration of Methotrexate in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis who have failed oral methotrexate // *J. Rheumatol.* — 2004. — V. 31. — P. 179–182.
42. Punaro L.G. Methotrexate in systemic JIA. *Ann. Rheum. Dis. Annal European Congress of Rheumatology EULAR. Stocholm, 2002.* — 61 suppl 1, Abstract. — P. 313.
43. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M., et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43. — P. 1849–1857.
44. Balis F.M., Mirro J.Jr., Reaman G.H., et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — V. 6, № 12. — P. 1882–1886.
45. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V., et al. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — V. 61. — P. 60.
46. Wallace C.A., Sherry D.D. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the tretment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1997. — V. 40, № 10. — P. 1854–1855.
47. Job-Deslandre, Chkirate B. Treatment of refractory juvenile systemic arthritis (JSA) with cyclosporin A and methotrexate: an open study et 5 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — V. 59, № 9. — P. 744.
48. Ravelli A., Moretti C., Temporini F., et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — V. 20, № 4. — P. 569–572.
49. Panaviene V., Garhauskiene A., Jakutoviche M. Methotrexate combined with sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. 4Th European conference on pediatric rheumatology. 1996. — P. 76.
50. Ravelli A., Viola S., Ramenghi B., et al. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. — *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133. — P. 262–265.
51. Wallace C.A., Sherry D.D., Mellins E.D., et al. Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment // *J. Rheumatol.* — 1993. — V. 20, № 1. — P. 118–122.
52. Gottlieb B.S., Keenan G.F., Lu T., et al. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis // *Pediatrics.* — 1997. — V. 100, № 6. — P. 994–997.
53. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et al. The Russian version of the Childhood Health Assesment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — V. 19 (suppl. 23). — P. 131–135.
54. Graham L.D., Myones B.L., Rivas-Chacon R.F., et al. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 120, № 3. — P. 468–473.
55. Kugathasan S., Newman A.J., Dahms B.B. et al. Liver biopsy findings liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 128, № 1. — P. 149–151.
56. Hunt P.G., Rose C.D., Mc Ilvain-Simpson G., et al. The effects of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study // *J. Rheumatol.* — 1997. — V. 24, № 11. — P. 2230–2232.
57. Ravelli A., Migliavacca D., Viola S., et al. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — V. 17, № 5. — P. 625–627.
58. Cron R.Q., Sherry D.D., Wallace C.A.. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1998. — 132, № 5. — P. 901–902.
59. Muzaffer M.A., Scheider R., Cameron B.J., et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis // *J. Pediatr.* — 1996. — V. 128, № 5. — P. 698–700.
60. Falcini F., Taccetti G., Ermini M., et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. — *Arthr. Rheum.* — 1997. — V. 40, № 1. — P. 175–178.
61. Grunnet E., Nyfors A., Hansen K.B. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics // *Dermatologica.* — 1977. — V. 154, № 2. — P. 78–84.

А.Н. Бойко<sup>1</sup>, Е.И. Гусев<sup>1</sup>, О.В. Быкова<sup>2</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>2</sup>, О.И. Маслова<sup>2</sup>

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

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

## Ацетазоламид в детской неврологической практике: история и перспективы практического применения

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТКРЫВАЮТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДАВНО ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. БОЛЕЕ 50 ЛЕТ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИМЕНЯЮТ СИСТЕМНЫЙ ИНГИБИТОР КАРБОАНГИДРАЗЫ — АЦЕТАЗОЛАМИД. ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ СДЕЛАЛИ ЭТОТ ПРЕПАРАТ НЕЗАМЕНИМЫМ ДЛЯ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ, ОДНАКО ИСТИННЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ДИАПАЗОН АЦЕТАЗОЛАМИДА ЗНАЧИТЕЛЬНО ШИРЕ, ЧЕМ ОБЛАСТЬ ЕГО ТРАДИЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ. НАСТОЯЩИЙ ОБЗОР ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ АНАЛИЗ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА В РАЗЛИЧНЫХ СФЕРАХ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ, ПРИ КОТОРЫХ ЭТОТ ПРЕПАРАТ ТРАДИЦИОННО ПРИМЕНЯЮТ, А ТАКЖЕ АНАЛИЗ НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АЦЕТАЗОЛАМИД, КАРБОАНГИДРАЗА, ДЕТИ, СИНДРОМ АПНОЭ ВО СНЕ, ГЛАУКОМА, ГИДРОЦЕФАЛИЯ, АТАКСИЯ ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ II ТИПА, МИГРЕНЬ ГЕМИПЛЕГИЧЕСКАЯ, ГИПЕРТЕНЗИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ.

### Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 134-04-09  
Статья поступила 05.04.2006 г., принята к печати 18.05.2006 г.

С середины XX в. и до наших дней ацетазоламид применяют в качестве системного ингибитора карбоангидразы, позволяющего длительно компенсировать хронические расстройства ликворообращения. На этом фармакологическом действии основывается многолетняя успешная практика применения ацетазоламида для лечения гидроцефалии у детей. Тем не менее, изучение спектра фармакологического действия ацетазоламида открывает всё новые свойства этого препарата, позволяющие расширить область его применения в детской неврологической практике. Цель данного обзора — систематизация научных и клинических данных об истории изучения и применения ацетазоламида, а также анализ дальнейших перспектив его использования в различных областях детской неврологии.

### ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

С тех пор, как N.U. Meldrum и F.W.J. Roughton в 1932 г. выделили карбоангидразу, полный спектр функций этого фермента не определён [1]. Ацетазоламид впервые синтезировали R.O. Roblin at al. в 1950 г., описавшие его как специфический неконкурентный ингибитор карбоангидразы [2].

A.N. Boyko<sup>1</sup>, Y.I. Gusev<sup>1</sup>, O.V. Bykova<sup>2</sup>, L.M. Kuzenkova<sup>2</sup>, O.I. Maslova<sup>2</sup>

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

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

## Acetazolamide in pediatric neurology: history and perspective of clinical use

RESUME THE UP-TO-DATE PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL FINDINGS HAVE REVEALED NEW OPPORTUNITIES FOR THE USE OF KNOWN FOR A LONG TIME PHARMACEUTICAL AGENTS IN VARIOUS FIELDS OF PRACTICAL MEDICINE. FOR MORE THAN 50 YEARS ACETOZOLAMIDE, SYSTEMIC CARBONIC ANHYDRASE INHIBITOR, HAS BEEN USED IN NEUROLOGY TO CORRECT LIQUORODYNAMIC DISORDERS. HIGH CLINICAL EFFICACY AND GOOD TOLERABILITY IN LONG-TERM USE HAS MADE ACETOZOLAMIDE AN ESSENTIAL AGENT IN PEDIATRIC NEUROLOGY, ALONG WITH THIS THE TRUE THERAPEUTIC APPLICATION OF ACETOZOLAMIDE IS MUCH WIDER THAN IT WAS TRADITIONALLY THOUGHT. THIS REVIEW ANALYZES THE EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF THE DRUG IN DIFFERENT BRANCHES OF PEDIATRIC NEUROLOGY, INCLUDING THOSE WHERE ACETOZOLAMIDE HAS BEEN TRADITIONALLY USED ALONG WITH NOVEL APPLICATIONS TO ADMINISTRATION OF THE DRUG IN CHILDREN.

**KEY WORDS:** ACETOZOLAMIDE, CARBOANHYDRASE, CHILDREN, SLEEP APNEA SYNDROME, GLAUCOMA, HYDROCEPHALY, EPISODIC ATAXIA TYPE II, MIGRAINE, INTRACRANIAL IDIOPATHIC BENIGN HEMIPLEGIC HYPERTENSION.



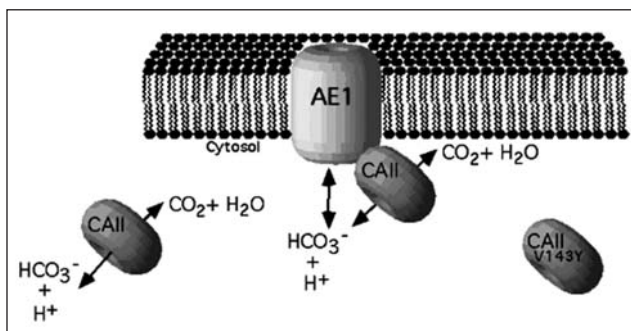
Ацетазоламид, блокируя активность карбоангидразы на уровне проксимального отдела нефрона, приводит к уменьшению образования в клетках канальцев угольной кислоты, вследствие чего уменьшается поступление в кровь иона  $\text{HCO}_3^-$ , служащего для пополнения щелочных резервов, и поступление в мочу иона  $\text{H}^+$ , обменивающегося на  $\text{Na}^+$  [3, 4]. В результате увеличивается экскреция натрия с мочой в виде гидрокарбонатов. Реабсорбция хлора изменяется мало, что в сочетании с уменьшением образования и поступления в кровь гидрокарбонатного иона приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза [4]. В дистальных канальцах и собирательных трубках из-за снижения интенсивности обмена  $\text{H}^+$  на  $\text{Na}^+$  усиливается экскреция  $\text{K}^+$  в качестве адаптивного механизма, направленного на компенсацию потери  $\text{Na}^+$  с мочой. Это приводит к развитию гипокалиемии, реакция мочи становится щелочной, что сопровождается увеличением экскреции кальция. Увеличение экскреции  $\text{Na}^+$  обуславливает повышение диуреза. Кроме того, повышение градиента  $\text{Na}^+$  в дистальных канальцах, в которых он обменивается на  $\text{K}^+$ , сопровождается потерями последнего. Толерантность к ацетазоламиду развивается быстро, так как длительная потеря бикарбонатов сопровождается метаболическим ацидозом, в результате чего и без участия карбоангидразы в канальцевую жидкость поступает достаточное количество ионов  $\text{H}^+$ . В этот период диуретическое действие прекращается, поэтому ингибиторы карбоангидразы эффективны только при лечении прерывистыми курсами; в качестве салуретиков их не применяют [3, 4].

Карбоангидраза — фермент, относящийся к цинкопротеинам и участвующий в процессе гидратации и дегидратации угольной кислоты. Этот фермент сосредоточен в клеточных элементах, в тканевых жидкостях его не обнаруживают. На сегодняшний день доказано существование не менее четырёх изоферментов карбоангидразы. Наиболее широко в организме человека данный фермент представлен двумя изоферментами — карбоангидраза I и карбоангидраза II, которые присутствуют в эритроцитах, клетках поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка, околоушной слюнной железы, почках, ресничного тела глаза, сосудистых сплетений желудочков головного мозга [6].

В эритроцитах взрослого человека изоферменты карбоангидразы I и II присутствуют в достаточно высоких концентрациях, причём концентрация изофермента I приблизительно в семь раз превышает таковую изофермента II. Изофермент II, в свою очередь, является самой широко представленной в организме изоформой карбоангидразы, его наследственная недостаточность приводит к развитию синдрома остеопороза с почечным канальцевым ацидозом (одна из форм болезни Альберса-Шёнберга или мраморной болезни). Дефицит изофермента I, насколько известно, не вызывает у человека какой-либо клинической патологии. Изофермент карбоангидразы III преимущественно располагается в мышечной ткани. Изофермент карбоангидразы IV предположительно является поверхностным мембранным белком в лёгочной ткани. Возможно, он также располагается в проксимальных отделах почечных канальцев. Все изоформы карбоангидразы катализируют схожие биохимические реакции, однако известно, что изофермент карбоангидраза II взаимодействует с  $\text{CO}_2$  и угольной кислотой быстрее, чем остальные формы этого фермента. До недавнего времени считали, что в центральной нервной системе карбоангидраза представлена только в клетках глии, однако исследования, проведённые в 90-х годах XX в., показали наличие высокой концентрации этого фермента в эндотелии сосудов мозга, а также в нейронах мозжечка [7].

Угольные ангидразы — широко распространённое семейство ферментов, катализирующих обратимую двухэтапную реакцию:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ . I реакция — превращение углекислого газа в угольную кислоту ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$ ); последняя впоследствии диссоциирует на гидроксильный ион и бикарбонат (II реакция:  $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ ). карбоангидразы не только способствуют синтезу иона  $\text{HCO}_3^-$  для транспорта через мембрану, но также утилизируют уже прошедший через мембрану ион  $\text{HCO}_3^-$ . Таким образом, эта группа ферментов играет ключевую роль в обеспечении транспорта ионов  $\text{HCO}_3^-$  через клетки и эпителиальные стенки. Белки анионного обмена плазматической мембраны, транспортирующие хлорид и бикарбонат через большинство мембран, представляют собой модель для понимания транспортных процессов иона  $\text{HCO}_3^-$ . Недавно было экспериментально доказано, что один из белков анионного обмена (AE1), обнаруженный в эритроцитах и почках, связывает изофермент карбоангидразы II своим цитоплазматическим С-хвостом. Детали физиологического взаимодействия между AE1 и карбоангидразы I можно проиллюстрировать на примере обмена  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  в клетках. Воздействие на AE1-клетки ингибитора карбоангидразы ацетазоламида полностью подавляет анионный обмен, что показывает значимость активности эндогенной карбоангидразы II в транспортных процессах [7, 8] (рисунок).

**Рис.** Модель взаимодействия карбоангидразы II (CAII) с цитоплазматическим С-хвостом белка анионного обмена AE1. Карбоангидраза II катализирует обратимое превращение  $\text{CO}_2$  и воды в  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}^+$ , тогда как AE1 переносит  $\text{HCO}_3^-$  в обмен на  $\text{Cl}^-$  через плазматическую мембрану. После активации  $\text{HCO}_3^-$ , карбоангидраза II вырабатывает субстрат для транспорта AE1, в процессе которого потребляется  $\text{HCO}_3^-$ . Модель показывает, что карбоангидраза II может существовать как в комплексе с плазматической мембраной, так и в свободном состоянии в цитозоле. Карбоангидраза II V143Y — каталитически бездействующая мутантная форма фермента [10].



#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЦЕТАЗОЛАМИДА

Ацетазоламид — N-[5-(Аминосульфонил)-1,3,4-тиадиазол-2]ацетамид — ингибитор карбоангидразы, обладающий относительно слабым диуретическим действием. После приёма внутрь, ацетазоламид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его максимальная концентрация в крови после приёма 500 мг достигается через 1–3 ч и составляет 12–27 мкг/мл; определяемая концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч после приёма препарата. Ацетазоламид проникает через плацентарный барьер, а также, в небольших количествах, — в грудное молоко. При применении ацетазоламида в терапевтических концентрациях препарат в высокой степени связывается с белками плазмы (> 96%). Выведение из организма происходит за счёт активной секреции в проксимальных

канальцах почек. Препарат не накапливается в тканях. Диуретический эффект основан на угнетении активности карбоангидразы в почках и изменении кислотно-основного состояния в организме. Угнетение карбоангидразы приводит к уменьшению образования угольной кислоты и снижению реабсорбции бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, повышается выделение с мочой ионов натрия и бикарбоната, в связи с чем увеличивается выделение воды, pH мочи повышается. Увеличения выделенных хлоридов не происходит. В экспериментальных исследованиях на человеке было показано, что применение ацетазоламида сопровождается прямым сосудорасширяющим действием, которое обусловлено активацией калиевых каналов, регулируемых кальцием (K/Ca каналы) [11].

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Физиологические эффекты ацетазоламида отчётливы и легко поддаются количественной оценке. Один из наиболее значимых физиологических и клинических эффектов препарата — способность быстро увеличивать скорость церебрального кровотока при внутривенном введении [8]. Ангиографические исследования, проведённые в 90-е годы XX в. показали, что через 3 мин после внутривенной инъекции 1000 мг ацетазоламида скорость церебрального кровотока возрастает на 50%, а через 20 мин — на 60% по сравнению с исходным, без изменения при этом уровня церебральной оксигенации [13, 14]. Этот эффект быстрой дилатации церебральных сосудов используют для оценки гемодинамической значимости стеноза или окклюзии артерий у пациентов с патологией интра- и экстракраниальных артерий [15].

Длительное применение ацетазоламида вызывает снижение гематокрита на 10%, не влияя при этом на концентрацию гемоглобина, за счёт перераспределения жидкости из эритроцитов в плазму крови. Даже через 7 дней после отмены ацетазоламида его обнаруживают в высоких концентрациях в эритроцитах, что объясняет пролонгированный эффект снижения гематокрита, сохраняющийся после прекращения терапии.

### ОБЛАСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Длительную терапию ацетазоламидом практикуют для предупреждения и лечения острой горной болезни, вызываемой высотной гипоксией. Это состояние развивается у неадаптированных лиц на высоте, превышающей 3000 м, особенно при быстром подъёме на неё и высоком напряжении. Симптомы могут варьировать по выраженности от тошноты, слабости и головной боли до отёка мозга и лёгких. На большой высоте гипервентиляция в ответ на снижение парциального давления кислорода уменьшается вследствие развивающегося алкалоза. Возникающий при приёме ацетазоламида метаболический ацидоз повышает активность дыхательного центра, что позволяет под-

держивать достаточную оксигенацию [16, 17]. Несколько позже ацетазоламид стали успешно применять в комплексной терапии хронической дыхательной недостаточности с гипоксией и гиперкапнией. В этих случаях положительное действие ацетазоламида, вероятно, обусловлено стимуляцией дыхания за счёт метаболического ацидоза, который возникает при подавлении почечной карбоангидразы. Тем не менее, считают, что применение ацетазоламида как стимулятора дыхания при хронических обструктивных заболеваниях лёгких должно ограничиваться редкими случаями острой гиперкапнии [18].

Широкое клиническое применение ацетазоламид нашёл в офтальмологии, как препарат снижающий внутриглазное давление при лечении глаукомы. Это действие не связано с мочегонным эффектом, так как некоторые диуретики (тиазиды) могут даже несколько повышать внутриглазное давление. Образование внутриглазной жидкости — процесс активный, для него необходимы ионы бикарбоната, которые обеспечиваются карбоангидразой. Её ингибирование сопровождается уменьшением образования внутриглазной жидкости и снижением внутриглазного давления. Это действие местное и не зависит от изменений кислотно-основного равновесия в других средах организма. Толерантности к этому эффекту не развивается [3].

Доказана эффективность ацетазоламида при семейных гемиплегических мигренях и эпизодических атаках II типа, ассоциированных с мутацией нейронального гена кальциевых каналов *CACNA1A*. Субклиническое нарушение нервно-мышечной передачи, связанное с дисфункцией кальциевых каналов двигательных аксонов, контролирующей уровень выброса ацетилхолина, может быть выявлено с помощью одноканальной электромиографии у всех пациентов с мигренью. Назначение ацетазоламида в таких ситуациях приводит к уменьшению частоты и интенсивности приступов мигрени и нормализации электромиографической картины [19].

Для лечения эпилепсий ацетазоламид начали применять в 1952 г. Ряд авторов считают ацетазоламид препаратом третьей очереди выбора при некоторых резистентных формах эпилепсии, включая таковые с парциальными приступами, абсансами, генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими пароксизмами, а также препаратом второй очереди выбора при катамениальной эпилепсии [20]. Механизмы действия ацетазоламида, обеспечивающие его противосудорожный эффект, остаются дискуссионными, наиболее значимые из них представлены в таблице.

Широкое применение ацетазоламида в детской неврологической практике связано с влиянием препарата на хориоидальные сплетения желудочков мозга. Снижение активности карбоангидразы в эндотелиальных клетках сплетений приводит к уменьшению секреции и улучшению оттока спинномозговой жидкости и таким образом, к снижению ликворного давления [21]. Идиопатическая доброкачественная внутричерепная гипертензия (*pseudotumor*

**Таблица.** Основные механизмы действия ацетазоламида при пароксизмальных состояниях

Уменьшение внеклеточной концентрации основных «электрогенных» ионов ( $K^+$ , $Na^+$ , $Ca^{2+}$ )	Увеличение мембранного потенциала покоя, увеличение порога возбуждения нейрона при сниженных градиентах основных ионов, ответственных за генерацию потенциала действия
Сдвиг pH в сторону ацидоза	Облегчение реализации эффекта тормозных синапсов (преимущественно ГАМК-эргических)
Умеренный ацидоз	Увеличение сродства гемоглобина к кислороду на тканевом уровне, в том числе в ЦНС, что является одним из механизмов адаптации метаболизма патологического нейрона

*cerebri*) — синдром внутричерепной гипертензии, сочетающийся с нормальным составом ликвора и отсутствием изменений при нейровизуализации мозговых структур и ликворной системы (размеры желудочков мозга могут быть нормальными или слегка увеличенными). Синдром специфической этиологии чаще диагностируют у детей до 6 лет, тогда как идиопатические формы наблюдаются у детей старше 11 лет и у взрослых. К наиболее частым причинам доброкачественной внутричерепной гипертензии относят перенесённый средний отит, черепно-мозговую травму, применение некоторых лекарственных препаратов (тетрациклин, налидиксовая кислота, гормоны щитовидной железы, пероральные контрацептивы). Основные клинические проявления синдрома — головная боль, рвота, диплопия; при осмотре выявляют поражение отводящего нерва и отёк диска зрительного нерва. Для лечения *pseudotumor cerebri* применяют ацетазоламид в дозе 10 мг/кг в сут, при необходимости комбинируя его с дексаметазоном и люмбальными пункциями [11].

Для лечения гидроцефалии ацетазоламид был впервые применен A.R. Elwidge et al. в 1957 г. С тех пор ацетазоламид остаётся ведущим препаратом консервативной терапии этой патологии [23, 24]. По эпидемиологическим данным, частота гидроцефалии составляет 4–10 случаев на 1000 новорождённых. В 50% случаев родовая черепно-мозговая травма осложняется развитием водянки мозга. Стойкие расстройства ликворообращения и расширение ликворосодержащих полостей наблюдают у 20–94% пациентов с опухолями головного мозга, а при цереброваскулярной патологии — у 5–30%. Постнатальная черепно-мозговая травма становится причиной гидроцефалии в 10–40% случаев [25]. Воспалительные заболевания нервной системы обуславливают возникновение ликворной гипертензии у 5–60% больных. Развитие гидроцефалии, как правило, отягощает течение основного заболевания и ухудшает прогноз. Выбор метода лечения гидроцефалии зависит от её этиологии и формы, а также от сроков манифестации, хотя и не всегда определяется только этими факторами. Лечение прогрессирующей гидроцефалии во всех случаях следует начинать с консервативных методов, и лишь при их безуспешности и отсутствии противопоказаний прибегают к оперативному вмешательству. В тех случаях, когда гидроцефалия развивается вследствие текущего патологического процесса в головном мозге (менингоэнцефалит, черепно-мозговая травма), лечение её необходимо проводить на фоне терапии основного заболевания [26]. Консервативное лечение гидроцефалии зависит от течения процесса. При остром прогрессировании водянки с быстрым нарастанием внутричерепной гипертензии назначают препараты, с помощью которых снижение давления достигается в максимально сжатые сроки. К ним в первую очередь относятся гиперосмотические средства и салуретики. Главная цель терапии гидроцефалии при её хроническом течении — угнетение секреции ликвора и усиление его резорбции, основу патогенетического лечения в таких случаях составляет применение ацетазоламида [23].

#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Детям в возрасте до 1 года ацетазоламид назначают в дозе 70–80 мг/кг в сут в 2–3 приёма. Детям второго года жизни дозу снижают до 50 мг/кг в сут. Максимальная доза в последующем не должна превышать 750 мг/сут. При де- и субкомпенсации гидроцефалии ацетазоламид принимают непрерывно до достижения компенсации заболевания. При компенсированной гидроцефалии, в случае присоединения интеркуррентных заболеваний,

# Диакarb

АЦЕТАЗОЛАМИД  
ТАБЛЕТКИ 250 МГ, №24

## УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

- Терапия ликвороциркуляторных расстройств
- Лечение эпилепсии (в составе комбинированной терапии)



За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

 polpharma

115477, г. Москва, ул. Кантемировская, д. 58  
Тел.: (495) 231-79-76. Тел./факс: (495) 231-26-94  
E-mail: info@polpharma.ru www.polpharma.ru

препарат назначают курсами на 2–3 нед в возрастных дозировках.

Следует помнить, что ацетазоламид нецелесообразно назначать при острой внутричерепной гипертензии, обусловленной отёком мозга. Усугубляя и без того выраженный тканевый ацидоз, он в таких случаях может ухудшить состояние больного [28].

У детей первых месяцев жизни с органическим поражением ЦНС, с синдромами дисгенезий головного мозга, с анамнестическими указаниями на последствия внутриутробной инфекции при параклиническом обследовании выявляют вентрикуломегалию в сочетании с другими значимыми неврологическими расстройствами, но без клинических симптомов, характерных для повышения ликворного давления. Данное состояние является последствием перенесённого воспалительного процесса и, по определению В.Р. Пурина и Т.П. Жуковой, расценивается как гидроцефалия нормотензивная (пассивная или «ex vaso»). Больным с изолированным синдромом вентрикуломегалии, при отсутствии симптомов внутричерепной гипертензии, дегидратирующая терапия не показана [23, 29].

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЦЕТАЗОЛАМИДА

Побочные реакции при терапии ацетазоламидом возникают нечасто, к ним можно отнести одышку, слабость, сонливость, утомляемость, снижение аппетита, рвоту, парестезии. Ацетазоламид может вызывать явления внутричерепной гипотензии в случаях, если его назначают больным с гидроцефалией и нормальным внутричерепным давлением.

Ацетазоламид относится к малотоксичным препаратам и хорошо переносится даже при длительном приёме. Тем не менее, следует учитывать, что длительное применение ацетазоламида нередко приводит к развитию метаболического ацидоза. При этом среди больных с исходными признаками ацидоза отмечена тенденция к более высокому содержанию ацетазоламида в крови, ультрафильтрате плазмы и эритроцитах по сравнению с больными без ацидоза. В связи с калийурическим действием ацетазоламида и развитием ацидоза при его применении необходима коррекция калиевого обмена, а при возникновении одышки — назначение бикарбоната натрия.

Применение ацетазоламида у больных с нарушенной функцией почек может вызывать спутанность сознания. Один случай синдрома Герстмана (частичное нарушение схемы тела) описан и у больного с нормальной функцией почек. Описаны тяжёлые токсические эффекты при применении ацетазоламида на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетические исследования у добровольцев показали, что применение ацетазоламида на фоне длительного приёма ацетилсалициловой кислоты сопровождается статистически значимым снижением связывания препарата с белками плазмы и его почечного клиренса. Внутриклеточный ацидоз, развивающийся вследствие терапии ацетазоламидом, может сопровождаться гипоцитратурией, что повышает риск образования почечных камней. Существуют данные, что применение ацетазоламида может усугублять гипергликемию у больных с сахарным диабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе, но, вероятно, не приводит к повышению концентрации глюкозы в крови у здоровых лиц.

По мнению В.Р. Пурина и соавт., ацетазоламид лучше переносится именно в раннем детском возрасте. Тем не менее, следует подчеркнуть, что назначение ацетазоламида новорождённым не оправдано в связи с малой активностью карбоангидразы в первую неделю жизни [23].

Некоторые побочные эффекты ацетазоламида применяют как терапевтические. В частности, ацетазоламид назначают для достижения ацидоза, что оказывает благоприятное воздействие при абсансах, кроме того, его калийурическое свойство применяют при гиперкалиемической форме периодического паралича (болезнь Гамсторпа) — аутосомно-доминантном наследственном заболевании, связанным с мутацией гена натриевых каналов, который картирован на хромосоме 17q23–25. Паралитические атаки при этом заболевании могут варьировать по тяжести, частоте и продолжительности. Во время приступа содержание калия в сыворотке крови резко повышено, а в мышцах — снижено. Независимо от тяжести и частоты паралитических атак, на их фоне у многих пациентов развивается прогрессирующая миотония [30].

### ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТАЗОЛАМИДА В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Результаты клинических исследований, проведённых в течение последнего десятилетия, позволили рассматривать ацетазоламид как стимулятор дыхательной функции для длительного применения у взрослых без патологии лёгких, страдающих от синдрома апноэ во сне [32, 33].

В педиатрической практике синдром апноэ во сне — весьма распространённое патологическое состояние, его частота достигает 2–4% в общей популяции. Под термином «детское апноэ во сне» подразумевают апноэ центрального или обструктивного характера, возникающее у детей во время сна. Выделяют 4 варианта данного синдрома: апноэ у недоношенных, очевидный жизнеугрожающий эпизод (apparent lifethreatening event), апноэ раннего детского возраста, синдром обструктивного апноэ во сне. Синдром апноэ проявляется остановкой дыхания продолжительностью более физиологической нормы (патологическим считают сонное апноэ продолжительностью 9–12 сек). Также патологическими считают:

- часто возникающие физиологические апноэ;
- сочетание апноэ (физиологических и патологических) с периодическим дыханием (3 и более эпизода остановки дыхания продолжительностью 3 сек и более, чередующиеся с периодами нормального дыхания, продолжительностью 20 сек и менее);
- сочетание апноэ с поверхностным дыханием (гиповентиляция, сочетающаяся с брадикардией); апноэ с учащённым дыханием (гипервентиляцией);
- апноэ с длительным периодическим дыханием (более 12–15% времени сна у недоношенных и более 2–3% у доношенных).

У недоношенных эпизоды апноэ во сне связаны с незрелостью дыхательной системы. У 50–80% недоношенных, родившихся на 31-й неделе гестации, отмечают эпизоды апноэ во сне. Возникновение апноэ у новорождённых также обусловлено пониженной чувствительностью к углекислому газу. В развитии «очевидного жизнеугрожающего эпизода» и апноэ у детей раннего детского возраста решающую роль играет недостаточная зрелость центральной регуляции дыхания. Эпизоды апноэ у детей раннего возраста могут провоцировать такие факторы, как резкое запрокидывание головы, кормление, рвота, болезненные внешние раздражители. Апноэ у детей проявляется признаками гиповентиляции (бледность кожных покровов или цианоз, мышечная гипотония). При часто повторяющихся эпизодах возможно развитие лёгочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка, в отдельных случаях — увеличение эритропоэза в печени.

Наиболее распространённые подходы к лечению апноэ сна у детей включают улучшение сердечной функции, ингаляции кислорода в ночное время и дыхание под повышенным давлением. Эффект стимуляции лёгочной вентиляции за счёт метаболического ацидоза, вызываемого ацетазоламидом, позволил предположить, что применение этого препарата будет эффективным у детей при нарушениях дыхания во время сна. Опубликованный в литературе опыт использования ацетазоламида для коррекции дыхательных расстройств сна у детей позитивен, однако, к сожалению, пока представлен лишь единичными исследованиями [34].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meldrum N.U., Roughton F.W.J. Some properties of carbon anhydrase, the carbon dioxide enzyme present in blood // *J. Physiol. Lond.* — 1932. — V. 75. — P. 15.
2. Roblin R.O., Clapp J.W. The preparation of heterocyclic sulfonamides // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — V. 72. — P. 4890.
3. Rassam S.M., Patel V., Kohner E.M. The effect of acetazolamide on the retinal circulation // *Eye.* — 1993. — V. 7. — P. 697–702.
4. Kiss B., Dallinger S., Findl O. et al. Acetazolamide-induced cerebral and ocular vasodilation in humans is independent of nitric oxide // *Am. J. Physiol.* — 1999. — V. 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45). — R1661–R1667.
5. Friberg L., Kastrup J., Rizzi D. et al. Cerebral blood flow and end-tidal PCO<sub>2</sub> during prolonged acetazolamide treatment in humans // *Am. J. Physiol.* — 1998. — V. 258 (Heart Circ. Physiol. 27). — H954–H959.
6. Loeschcke H.H., Ahmad H.R. Transients and steady state of chloride-bicarbonate relationship of brain extracellular fluid / In: *Biophysics and Physiology of Carbon Dioxide*, edited by C. Bauer, G. Gross, and H. Bartesl. — Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1980. — P. 439–448.
7. Whitney P.L., Briggie T.V. Membrane-associated carbon anhydrase purified from bovine lung // *J. Biol. Chem.* — 1982. — V. 257. — P. 1256–1259.
8. Vanwallegem, De Reuck J., Hemelsoet D., De Weweire M., Strijckmans K., Lemahieu I. Blood flow and acetazolamide vasoreactivity in post-hypoxic-ischaemic amnesia: a positron emission tomographic study *European Journal of Neurology*, 2002; 9 (2), P. 56–62.
9. Lyons M.K., Meyer F.B. Cerebrospinal Fluid Physiology and the Management of Increased Intracranial Pressure // *Mayo Clinic Proceedings.* — 1990 — V. 65 — P. 684–707.
10. Tashian R.E., Carter N. D. Biochemical genetics of carbon anhydrase // *Adv. Hum. Genet.* — 1996. — V. 7. — P. 1–56.
11. Griggs R.C., Nutt J.G. Episodic ataxias as channelopathies // *ANN Neurol.* — 1955. — V. 37. — P. 260–264.
12. Klinge P., Berding G., Brinker T., Schuhmann M., Knapp W.H., Samii M. PET-studies in idiopathic chronic hydrocephalus before and after shunt-treatment: the role of risk factors for cerebrovascular disease (CVD) on cerebral hemodynamics. *Acta Neurochir Suppl.* 2002; 81:43–5.
13. Piepgras A., Schmiedek P., Leindinger G. et al. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide // *Stroke.* — 1990. — V. 20. — P. 45–52.
14. Dallinger S., Bobr B., Findl O. et al. Effects of acetazolamide on choroidal blood flow // *Stroke.* — 1998. — V. 29. — P. 997–1001.
15. Prior M.J., Cooper K.M., May L.G. et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Cephalalgia.* — 2002. — V. 22(9). — P. 740–748.
16. Hackett P.H., Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness // *Lancet.* — 1976. — 1. — P. 1149–1154.
17. Dumont L., Mardirosoff C., Tramer M.R. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review // *BMJ.* — 2000. — V. 321(7256). — P. 267–272.
18. DeBacker W.A., Verbraecken J., Willemen M. et al. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 151 (1). — P. 87–91.
19. Ambrosini A., Pierelli F., Schoenen J. Acetazolamide acts on neuromuscular transmission abnormalities found in some migraineurs // *A. Clin. Infect. Dis.* — 2002. — 35(6). — P. 769–772.
20. Pack A.M., Morrell, M.J. Treatment of Women With Epilepsy // *Semin. Neurol.* — 2002. — V. 22(3). — P. 289–298.
21. Микелл Т.Д., Вард Д.Д. Количественная оценка внутричерепной гипертензии и её лечение / Неотложная неврологическая помощь в детском возрасте: ред. Дж. Пеллок, Э.К. Майер — М.: Медицина, 1988. — С. 101–148.
22. Mathews M.K., Sergott R.C., Savino P.J. Pseudotumor cerebri // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2003. — 14(6). — P. 364–370.
23. Пурин В.Р., Жукова Т.П. Врождённая гидроцефалия — М.: Медицина, 1974 — 214 с.
24. Elwidge A.R., Branch C.H., Thompson G.B. Observation on a case of hydrocephalus treated with diamox // *J. Neurosurg.* — 1957. — V.14 — P. 628–629.
25. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых. — СПб.: Питер, 2001 — 219 с.
26. Chumas P., Tyagi A., Livingston J. Hydrocephalus -what's new? // *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed.* — 2001 — V. 85 — P. 149–154.
27. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорождённых — СПб.: СОТИС, 1993 — 374 с.
28. Современная терапия в неонатологии; пер. с англ., под ред. Н.П. Шбалова — М.: МЕДпресс, 2000. — 261 с.
29. Amiel-Tison C., Grenier A. Neurological Assessment During the First Year of Life — N.Y.: Oxford University Press, 1986 — 197 p.
30. Bradwell A.R., Dykes P.W., Coote J.H. Effects of acetazolamide on exercise performance and muscle mass at high altitude // *Lancet.* — 1986. — 1. — P. 1001–1005.
31. Alm P., Berggren L., Hartvig P., Roosdorph M. Monitoring acetazolamide treatment // *Acta Ophthalmol.* — 1982. — V. 60. — P. 24–34.
32. Smith I., Lasserson T.J., Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnea in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — № 19, № 2. — CD003002.
33. White D.P., Zwillich C.W., Pickett C.K. et al. Central sleep apnea Improvement with acetazolamide therapy // *Arch. Intern. Med.* — 1982. — V. 142, № 10. — P. 1816–1819.
34. Philippi H., Bieber I., Reitter B. Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea // *J. Child. Neurol.* — 2001. — V. 16, № 8. — P. 600–603.

П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

## Воспаление

В ЛЕКЦИИ ДАЁТСЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИИ И КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛЕНИЯ; АНАЛИЗИРУЮТСЯ СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О РОЛИ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ, АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА, ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, ЦИТОКИНОВ И ДРУГИХ МЕДИАТОРОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ; ОБОСНУЮТСЯ ПРИНЦИПЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВОСПАЛЕНИЕ, ФЛОГОГЕННЫЕ АГЕНТЫ, АЛЬТЕРАЦИЯ, МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ.

### Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич,  
член-корреспондент РАМН,  
доктор медицинских наук,  
заведующий кафедрой патофизиологии  
Московской медицинской  
академии им. И.М. Сеченова  
Адрес: 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8,  
тел. (495) 248-01-81  
Статья поступила 21.02.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

46

**Воспаление — закономерный компонент механизма развития многих заболеваний.** Как правило, оно является первым и одним из основных интегративных звеньев в цепи изменений после воздействия на организм патогенного фактора.

Воспаление представляет собой системную, тонко скоординированную ответную реакцию организма на повреждение тканей и органов. **Биологическое «предназначение» воспаления** (как эволюционно выработанного процесса) заключается в локализации, уничтожении и/или удалении из организма его причины; в ограничении и уменьшении последствий его патогенного влияния в организме, а также — в обеспечении процессов последующей репарации [1]. Важно, что действие повреждающего фактора на организм и развитие в нем воспаления характеризуется закономерным формированием как патогенных, так и адаптивных реакций; сопровождается альтерацией и гибелью клеток, разрушением неклеточных структур в очаге воспаления [2, 3]; расстройством жизнедеятельности организма в целом.

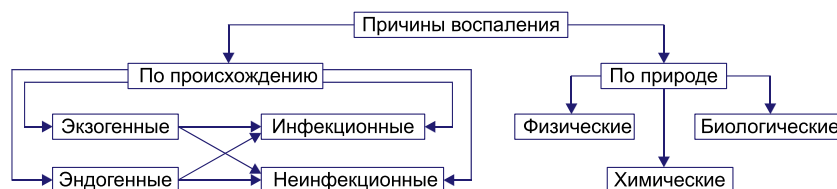
### ЭТИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

#### Причины воспаления

Группы причин воспаления, в зависимости от их происхождения и природы, приведены на рис. 1. По природе причинные факторы воспаления (флогогенные агенты) разделяют на физические, химические и биологические.

Наиболее частые физические факторы: механическая травма тканей, длительно действующая высокая или низкая внешняя температура, воздействие лучистой энергии, внедрение в ткань инородного тела и т.п.

**Рис. 1.** Причины воспаления



К химическим факторам, являющимся причинами воспаления относятся: экзо- и эндогенные органические или неорганические кислоты (например, молочная или пировиноградная кислоты и их соли) и щёлочи; избыток в тканях органических соединений: продуктов метаболизма, экскретов, компонентов биологических жидкостей (жёлчи; мочи; мочевины; солей кальция и др.); лекарственные средства, вводимые в ткани (в частности — гипертонические

P.F. Litvitsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Inflammation

IN THE ARTICLE THE CHARACTERISTIC OF ETHIOLOGY AND KEY PARTS OF PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IS GIVEN; MODERN DATA ON THE ROLE OF ADHESIVE MOLECULES, ACTIVE FORMS OF OXYGEN, LIPOPEROXIDATION PROCESSES, CYTOKINES AND OTHER MEDIATORS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC INFLAMMATION ARE ANALYZED; THE PRINCIPLES OF ITS TREATMENT ARE SUBSTANTIATED.

**KEY WORDS:** INFLAMMATION, PHLOGOGENIC AGENTS, ALTERATION, ADHESION MOLECULES.

растворы хлористого кальция, хлорида калия, натрия, карбонатов, камфара, некоторые витамины) и др.

Биологические агенты — наиболее распространённая причина воспаления. К ним относятся: возбудители инфекций (вирусы, риккетсии, бактерии, одно- и многоклеточные паразиты, грибы); иммуноаллергические факторы (комплексы антиген — антитело; антигено- и генетически чужеродные структуры, например, денатурированные белки или погибшие участки ткани; инфицированные вирусом или опухолевые клетки; аутоантитела); токсины насекомых, животных, растений.

По происхождению причинные факторы воспаления подразделяют на экзогенные и эндогенные. В свою очередь, в каждой из этих групп выделяют инфекционные и неинфекционные агенты.

Экзогенными причинами воспаления чаще всего бывают биологические агенты — возбудители болезней (бактерии, риккетсии, вирусы, паразиты, микоплазмы, патогенные грибы); токсины растений, насекомых и животных; чужеродная плазма крови, сыворотка (попадающая в организм, например, при вакцинации) или цельная кровь; взвеси клеток; трансплантированные ткани или органы.

Эндогенные причины воспалительного процесса обычно являются биологическими агентами: продуктами деструкции повреждённых или погибших тканей (например, в результате их ушиба, ожога, отморожения или нарушения кровотока в них); активировавшейся условно-патогенной микрофлорой; иммуноаллергическими комплексами «антиген + антитело + комплемент»; эндогенными химическими агентами (в частности — продуктами нормального или нарушенного метаболизма, если они не выводятся из организма с экскретами). Так, при почечной недостаточности в тканях может накапливаться мочевая кислота и её соли, мочевины и другие продукты азотистого обмена. Это сопровождается развитием воспаления — артритов, артрозоартритов, бронхитов, гастритов, энтероколитов, дерматитов. При нарушении функции печени, расстройстве обмена жёлчных пигментов компоненты жёлчи могут в избытке накапливаться в различных тканях, в том числе — суставов, кожи и слизистых, приводя к развитию их воспаления.

Выраженность провоспалительного эффекта флогенных факторов зависит не только от его природы или происхождения, но и от интенсивности действия: чем она выше, тем, как правило, более остро протекает воспалительная реакция.

#### **Условия реализации действия причины воспаления**

Возможность возникновения и характер развития воспаления определяется рядом условий, при которых реализуется действие причинного агента. К числу наиболее значимых условий относят реактивность организма и регионарные особенности тканей.

*Реактивность организма* на момент развития воспаления может быть нормальной, повышенной или пониженной.

При нормальной реактивности организма характер воспаления адекватен по выраженности, масштабу и другим признакам свойства фактора, вызвавшего его. В этом случае говорят о нормергическом течении воспаления.

При повышенной или качественно изменённой реактивности (например, при сенсибилизации аллергеном) нередко наблюдается бурная воспалительная реакция со значительным повреждением тканей. Такой характер воспаления обозначают как гиперергический.

При пониженной реактивности (например, у детей первых недель и месяцев жизни или перенёсших хронические заболевания) воспалительная реакция может быть выражена незначительно. В таком случае её обозначают гипоергической. Своеобразие развития воспаления, его острое или хроническое течение в большой мере зависят от генетических особенностей организма. Так, макромолекула HLA-DR8\*0801 ассоциирует с ранним началом олигоартрита, а уровень HLA-B27 увеличивается при артритах, развивающихся в препубертатном возрасте, чаще — до 10–13 лет. Важно также, что в зависимости от возраста при воспалении выявляются различные комбинации медиаторов воспаления, характер и выраженность иммунного ответа, что существенно зависит от генетических особенностей организма.

*Регионарные особенности* тканей и органов, подвергшихся воздействию флогенного агента, важны для возникновения (или невозникновения), динамики, интенсивности и характера развития воспаления. Так, хроническая локальная травматизация суставов (например, при повторных ушибах, использовании тесной обуви или одежды), дистрофические процессы в них или нарушения кровообращения, сниженная активность механизмов иммунной и неиммунной резистентности облегчают реализацию действия патогенного фактора и нередко усугубляют повреждение тканей в очаге воспаления.

#### **МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ**

Возникнув под влиянием повреждающего фактора, воспаление характеризуется развитием динамичного комплекса изменений в очаге воспаления и, что весьма важно — в организме в целом [1]. Вместе с тем, учитывая, что воспаление в большинстве случаев является звеном патогенеза разных болезней, характер и динамика воспалительных изменений при разных заболеваниях и у различных пациентов имеют специфику.

Закономерная динамика воспаления определяется тем, что в основе механизма его развития находится несколько общих и взаимосвязанных компонентов (альтерация, сосудистые реакции, экссудация, фагоцитоз, пролиферация). Каждый из компонентов патогенеза воспаления, в свою очередь — сложный динамический комплекс взаимозависимых реакций, процессов и факторов. Как правило, при развитии острого или вторичного хронического воспаления преимущественно альтеративные изменения в очаге воспаления сменяются преимущественно экссудативными и далее — преимущественно пролиферативными.

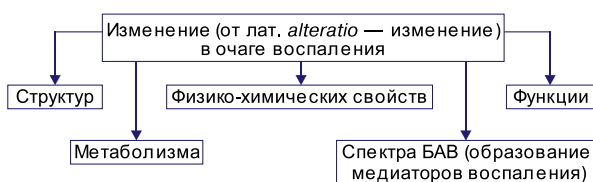
В большинстве случаев, особенно при значительной площади острого воспаления и/или при его хроническом течении, даже в соседних участках очага воспаления одновременно выявляются признаки различных компонентов патогенеза воспалительной реакции — и альтерации, и сосудистых реакций, и экссудации, и фагоцитоза и пролиферации. Определённая пространственная и временная мозаика этих компонентов в очаге воспаления обуславливает, с одной стороны, закономерный характер его развития и проявлений, а с другой — своеобразие его течения у каждого конкретного пациента.

Выделяют несколько характерных компонентов механизма развития воспаления: 1) альтерацию; 2) сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения; 3) экссудацию жидкой фракции и выход форменных элементов крови (ФЭК); 4) пролиферацию клеточных элементов тканей [1].

**Альтерация — первое и непосредственное следствие повреждающего действия флогенного фактора и инициальное звено механизма развития воспаления.**

Альтерация — сложный комплекс изменений в очаге воспаления (рис. 2).

Рис. 2. Альтерация как компонент воспаления



**Зоны первичной и вторичной альтерации.**

В очаге локального воспаления выделяют регионы первичной и вторичной альтерации. Их характеристики приведены в табл. и подробнее рассмотрены ниже.

**Зона первичной альтерации.**

Причиной формирования этой зоны является флогогенный фактор, действующий на ткань.

Локализуется зона первичной альтерации в месте непосредственного контакта причины воспаления с тканью (эпицентр очага воспаления).

Основными механизмами формирования зоны первичной альтерации являются:

- повреждение мембранных структур и внутриклеточных ферментов, а также структур межклеточного вещества;
- расстройства энергетического обеспечения функций и пластических процессов в повреждённой ткани;
- нарушения трансмембранного переноса и градиента ионов, соотношения их между собой, содержания жидкости внутри и за пределами клетки и в зоне альтерации в целом.

Характеризуется зона первичной альтерации расстройством функции повреждённых, но ещё жизнеспособных участков ткани вне зоны некроза, а также различными формами дистрофии, наличием некротических участков ткани и значительными физико-химическими изменениями в ней.

Время начала развития указанных изменений колеблется в широком диапазоне и определяется особенностями причинного фактора, ткани или органа, подвергшегося его воздействию, а также реактивности организма. Тем не менее, первые изменения выявляются сразу после воздействия причины воспаления на ткань.

**Зона вторичной альтерации.**

Причиной её формирования являются, с одной стороны, действие самого флогогенного агента (хотя за пределами эпицентра очага воспаления эффективность его патогенного воздействия значительно ниже), а с другой — влияние факторов, вторично формирующихся в зоне первичной альтерации в связи с образованием медиаторов воспаления, развитием метаболических, физико-химических и дистрофических изменений.

Локализуется зона вторичной альтерации как в месте контакта флогогенного агента с тканью (там, где сила его воздействия была минимальной), так и, в основном, вокруг области первичной альтерации. Обычно площадь зоны вторичной альтерации значительно больше площади первичной.

Механизмы развития изменений в зоне вторичной альтерации включают:

- расстройство местной нервной регуляции в связи с повреждением тел нейронов, нервных стволов и/или их окончаний, синтеза, накопления и высвобождения из них нейромедиаторов;
- нарушение выброса нейромедиаторов (норадреналина, ацетилхолина и др.) из нервных терминалей симпатической и парасимпатической систем в очаге воспаления, а также стадийные изменения чувствительности тканей к нейромедиаторам в этом очаге;
- расстройства аксонного транспорта трофических и пластических факторов (углеводов, липидов, белков, адениннуклеотидов, нуклеиновых кислот, БАВ, ионов и других агентов) от тел нейронов к соматическим клеткам;
- стадийные изменения тонуса сосудов микроциркуляторного русла и в связи с этим расстройства кровообращения;
- действие БАВ, поступающих в зону вторичной альтерации из зоны первичной альтерации, а также образующихся за пределами очага воспаления. В совокупности указанные изменения обуславливают расстройства обмена веществ, значительные физико-химические сдвиги в зоне вторичной альтерации, развитие в ней различных видов дистрофий и даже участков некроза.

Проявляются изменения в зоне вторичной альтерации обычно обратимыми нарушениями структуры клеток и межклеточного вещества, обмена веществ, умеренными отклонениями физико-химических параметров (рН, осмолальности жидкости, температуры тканей, трансмембранного распределения ионов и др.), обратимыми изменениями функций тканей и органов.

Таблица. Характеристика зон первичной и вторичной альтерации в очаге воспаления

Зона первичной альтерации	Зона вторичной альтерации
<b>Причина</b>	
Флогогенный агент	Флогогенный агент; физико-химические и метаболические изменения в зоне первичной альтерации; медиаторы воспаления
<b>Локализация</b>	
Место непосредственного действия флогогенного агента	Периферия места действия флогогенного агента, больший или меньший регион вокруг зоны первичной альтерации
<b>Механизмы формирования</b>	
Повреждение и разрушение структур тканей, нарушение метаболизма (преобладание катаболизма), значительные физико-химические нарушения	Расстройства: нервной регуляции, аксонного транспорта трофических и пластических факторов, тонуса стенок сосудов и кровотока; действие медиаторов воспаления
<b>Время начала формирования</b>	
Сразу после действия флогогенного фактора	Через несколько секунд–минут после воздействия флогогенного фактора
<b>Проявления</b>	
Грубые, часто необратимые	Разной степени выраженности, как правило, обратимые



Начало изменений в зоне вторичной альтерации сдвинуто во времени (секунды–минуты) по сравнению со сроками формирования зоны первичной альтерации.

Интенсивность формирования различных зон альтерации, выраженность изменений в них и соотношение их размеров существенно различаются в каждом конкретном случае и зависят от причины воспаления, структурных и функциональных особенностей ткани или органа, в котором развивается воспаление, реактивности организма и других условий.

Далее анализируется спектр изменений при развитии острого воспаления, в основном в зоне вторичной альтерации. Последнее объясняется тем, что при большинстве форм воспаления именно эта зона доминирует как по занимаемой ею площади, так и по своему значению [1].

*Морфологические изменения в зоне вторичной альтерации воспаления*

Причинами изменений структуры клеток и других гистологических элементов являются факторы двух категорий:

- прямое, первичное действие патогенного агента (преимущественно на раннем этапе воспаления);
- влияние производных (вторичных) причин: метаболических, физико-химических, микроциркуляторных и регуляторных расстройств (на более поздних этапах).

Основные механизмы, приводящие к морфологическим изменениям, заключаются в нарушении процессов энергетического обеспечения пластических процессов, дисбалансе ионов и жидкости, в повреждении клеточных мембран и ферментных систем, разрушении и ремоделировании тканевого матрикса, нарушении местных (клеточных и органно-тканевых) механизмов регуляции.

Проявляются развивающиеся в тканях (как в паренхиматозных клетках, так и в стромальных элементах) морфологические изменения в широком диапазоне: от минимальных морфологических отклонений до деструкции и некроза тканей. Для клеток при воспалительной альтерации характерны изменения в цитозоле, плазмолемме, мембранах органелл: митохондрий, лизосом, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и других. В связи с этим меняется форма, размеры, число, а также функции не только отдельных органелл, но клетки и ткани в целом [2, 3].

Существенную роль в потенцировании повреждения клеточных и неклеточных структур тканей играют: избыток активных радикалов и липопероксидов, металлопротеиназ, простагландинов и лейкотриенов, ферментов лизосом (протеаз, липаз, фосфолипаз, эластаз, коллагеназ и др.). Источником названных факторов являются клетки поврежденной ткани, находящиеся в ней лейкоциты, а при септическом воспалении ещё и микроорганизмы.

*Изменения обмена веществ*

В очаге воспаления развиваются закономерные стадийные изменения метаболизма. Их вызывают, с одной стороны, сам причинный фактор, а с другой — вторичные расстройства в тканях: изменения местных механизмов нервной и гуморальной регуляции, микроциркуляции, физико-химические сдвиги.

На начальном этапе воспаления в ткани (как зоны первичной так и вторичной альтерации) преобладают катаболические реакции, затем, при развитии артериальной гиперемии и активации процессов пролиферации, как правило, начинают доминировать анаболические процессы. Указанные изменения метаболизма способствуют энергетическому и пластическому обеспечению местных адаптивных реакций в очаге воспаления, направленных на локализацию, уничтожение и элиминацию причинного агента, а также на ликвидацию патогенных последствий его воздействия.

## УГЛЕВОДЫ

В очаге воспаления метаболизм углеводов претерпевает характерные изменения. Они заключаются в активации реакций гликолиза и развитии ацидоза при преобладании альтеративных и экссудативных процессов.

Причинами этого являются:

- повреждение мембранного аппарата и митохондриальных ферментов под влиянием как причинного агента, так и других факторов, активирующихся или образующихся в ходе воспалительной реакции. К последним относятся свободные радикалы и перекисные соединения, вещества с детергентным действием (ВЖК, гидроперекиси липидов), гидролазы лизосом, высокое содержание ионов  $H^+$  и других факторов;
- избыток  $Ca_2^+$ , оказывающего (наряду с жирными кислотами) разобщающее действие на процесс окислительного фосфорилирования;
- увеличение в клетках содержания АДФ, АМФ и неорганического фосфата, что активирует лимитирующие ферменты гликогенолиза и гликолиза. Именно в связи с этим в очаге воспаления и возрастает удельный вес гликолитического ресинтеза АТФ.

Проявляются расстройства метаболизма углеводов комплексом изменений:

- увеличением поглощения тканью кислорода при одновременном снижении эффективности окисления глюкозы в процессе тканевого дыхания;
- активацией гликогенолиза и гликолиза;
- уменьшением уровня АТФ в ткани;
- накоплением избытка лактата и пирувата. Образующаяся в процессе гликолиза АТФ, хотя и в недостаточной мере, но, тем не менее, обеспечивает поддержание энергозависимых процессов в клетках, особенно транспорта ионов и сокращения миофибрилл, сохранение жизнеспособности и жизнедеятельности гистологических элементов. Это ограничивает нарастание степени и масштаба альтерации тканей в очаге воспаления.

Активация гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избытка промежуточных продуктов этого процесса, в том числе — пировиноградной, молочной и других кислот. Это обуславливает формирование метаболического ацидоза.

На этапе доминирования пролиферативных процессов в очаге воспаления восстанавливается оптимальное соотношение реакций тканевого дыхания и гликолиза.

## ЛИПИДЫ

Обмен липидов при воспалении характеризуется преобладанием процесса липолиза над реакциями их синтеза при развитии альтеративных и экссудативных процессов.

Причиной этого является активация патогенным агентом ферментативной и неферментативной деструкции мембранных фосфолипидов, липопротеидов, гликолипидов и других липидсодержащих соединений с высвобождением из них высших жирных кислот (ВЖК), свободных липидов, а также — образованием кетокислот.

Основным механизмом липолиза в очаге воспаления является интенсификация гидролиза липидов и их комплексов с другими веществами в результате повышенного высвобождения липаз и фосфолипаз из поврежденных клеток, а также из лейкоцитов, в большом количестве накапливающихся в очаге воспаления. Помимо увеличения содержания липаз и фосфолипаз, в зоне воспаления отмечается значительное повышение их активности. Последнее связано с тем, что оптимум каталитической активности большинства липаз и фосфолипаз наблюдает-

ся в кислой среде. А в очаге воспаления, как известно, быстро развивается метаболический ацидоз.

Другим важным механизмом деструкции липидов является интенсификация реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) [1]. В очаге воспаления усиление липопероксидных процессов связано, во-первых, со снижением активности антиоксидантных ферментов, во-вторых, с увеличением содержания агентов с прооксидантным действием (катехоламинов, гистамина, серотонина, ионов железа, высвобождающихся при разрушении миоглобина, гемоглобина, кининов и других соединений), в — третьих, с повышением уровня субстратов перекисного окисления липидов, главным образом — полиненасыщенных ВЖК: арахидоновой, линоленовой и других. Активация липопероксидации сопровождается образованием цитотоксических продуктов — гидроперекисей липидов.

Проявляются нарушения липидного обмена накоплением избытка продуктов липолиза, в том числе — неметаболизируемых соединений (гидроперекисей липидов и др.), обладающих выраженным деструктивным эффектом в отношении органических соединений.

Последствия изменённого метаболизма липидов в очаге воспаления представлены на рис. 3. Они включают:

- чрезмерную активацию лизосомальных, а также мембраносвязанных липаз и фосфолипаз, что приводит к отщеплению от липидов ВЖК и накоплению их избытка. Последние оказывают в очаге воспаления разобщающий эффект и снижают эффективность тканевого дыхания в митохондриях. Детергентное действие ВЖК на клеточные мембраны сопровождается образованием каналов в мембранах, нерегулируемым транспортом по ним ионов, молекул органических и неорганических соединений, как в клетку, так и из неё, что завершается, как правило, её гибелью;
- накопление избытка токсичных кетокилот (ацетоуксусной, бета-оксимасляной, бета-кетоглутаровой и других) является результатом нарушения окисления ВЖК в очаге воспаления. Эти кетокилоты обуславливают дополнительную альтерацию в очаге воспаления;
- повреждение указанными выше факторами клеток организма и самого флогогенного агента при наличии в его составе липидов;
- дисрегуляторные расстройства в очаге воспаления в связи с неконтролируемым накоплением в нём (в ходе деструкции фосфолипидов) простагландинов и лейкотриенов, обладающих многочисленными регуляторными эффектами [1].

## БЕЛКИ

Метаболизм белков характеризуется преобладанием реакций протеолиза над процессами протеосинтеза при развитии альтеративных и экссудативных процессов. Главными причинами этого являются:

- прямое патогенное действие агента вызвавшего воспаление (в том числе — активация под его влиянием ферментативного протеолиза);
- массивное выделение из повреждённых паренхиматозных и стромальных клеток, а также из лейкоцитов протеолитических ферментов. Их активность весьма значима, так как каталитический оптимум большинства протеаз находится в «кислом диапазоне» рН (что и наблюдается в очаге воспаления);
- активация свободнорадикальных и липопероксидных реакций, сопровождающихся деструкцией липопротеинов и высвобождением из них белковых соединений, которые разрушаются и/или денатурируются.

Проявляются указанные процессы накоплением избытка продуктов протеолиза, денатурацией молекул белка, образованием аутоантигенов и, нередко, развитием иммунопатологических состояний и реакций.

Последствиями указанных процессов в самом очаге воспаления могут быть:

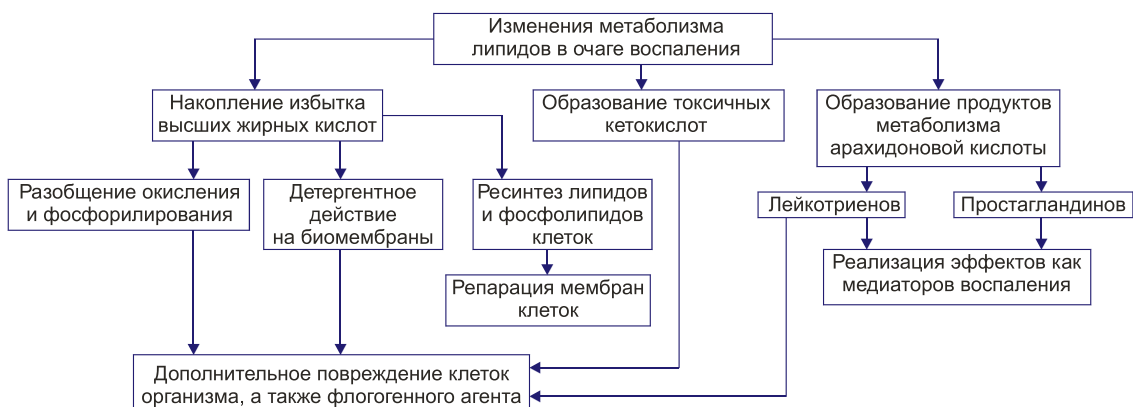
- деструкция мембран клеток, повреждённых флогогенным фактором;
- разрушение белковых структур и клеток флогогенного агента, когда им являются микроорганизмы, одно- и многоклеточные паразиты, а также белоксодержащие агенты (вирусы, антитела, комплексы антиген–антитело, токсины и другие соединения);
- развитие иммунопатологических реакций, процессов и состояний (аллергических реакций, патологической толерантности, состояний иммунной аутоагрессии и др.);
- синтез клеточных структур взамен повреждённых с использованием продуктов протеолиза. На этапе пролиферации начинают доминировать процессы протеосинтеза.

## ИОНЫ И ЖИДКОСТЬ

Для ионов и жидкости характерно развитие трансмембранного дисбаланса, характеризующегося увеличением внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}_2^+$ , внеклеточного уровня  $\text{K}^+$  и  $\text{Mg}_2^+$ , а также гипергидратация клеток и формирование отёка в очаге воспаления.

Главными причинами этого являются:

Рис. 3. Изменения метаболизма липидов в очаге воспаления



- прямое повреждающее действие патогенного агента на мембраны клеток;
- нарушение энергетического обеспечения селективного переноса катионов — расстройство работы ионообменных механизмов ( $H^+$ ,  $Ca_2^+$ ;  $Na^+$ ,  $Ca_2^+$ ;  $H^+$ ,  $K^+$ );
- снижение активности катион-зависимых мембранных АТФаз ( $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы;  $Ca_2^+$ ,  $Mg_2^+$ -АТФазы);
- нарушение физико-химического состояния и микро-структуры клеточных мембран.

Проявляются указанные отклонения стадийным увеличением или снижением степени «жесткости» клеточных мембран, а, следовательно, и их проницаемости для ионов; дефектами цитоскелета (микрофиламентов, микротрубочек, промежуточных нитей, связанных со структурными элементами клеточных мембран); образованием микро-разрывов (микробрешей, простейших транспортных каналов) в плазмолемме и мембранах клеточных органелл [2]. В совокупности, эти изменения сопровождаются потерей клетками ионов  $K^+$ ,  $Mg_2^+$  и ряда микроэлементов, увеличением их концентрации на внешней поверхности клеточной мембраны и в межклеточной жидкости. Одновременно с этим повышается внутриклеточное содержание  $Na^+$  и  $Ca_2^+$ , а также воды, нарушается соотношение между

отдельными ионами как в клетке, так и вне клетки в результате расстройства механизмов трансмембранного переноса ионов. Это, в свою очередь, обуславливает значительное увеличение осмотического давления внутри клеток, набухание их и их органелл, перерастяжение и разрыв мембран и, в конце концов — гибель клеток. В сохранившихся жизнеспособных клетках нарушается формирование потенциалов покоя и действия; отмечается стойкая деполяризация мембран возбудимых клеток (особенно нейронов и кардиомиоцитов). Это сочетается со снижением их функций и, как правило, болевой чувствительности (в зоне первичной альтерации). По периферии воспаленной ткани (в зоне вторичной альтерации), как правило, регистрируются более или менее сниженный уровень деполяризации мембран, повышенная возбудимость клеток и высокая болевая чувствительность. Названные выше механизмы дисбаланса ионов и жидкости действуют не только на клетки организма, но и на флогогенный фактор, что может привести к его повреждению.

**Расстройства обмена веществ закономерно сопровождаются физико-химическими сдвигами в очаге воспаления.**

*Продолжение публикации — в следующем номере.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воспаление. — В кн.: Литвицкий П.Ф. — Патофизиология. — 2 изд. — М.: ГЭОТАР МЕД., 2003. — Т. 1. — С. 142–200.
2. Acute and Chronic Inflammation. — in Cotran R., Kumar V., Collins T. — Robbins Pathologic basis of disease. — 1999. — 6th

- Edition. — Chapter 3. — P. 31–49. — W.B. Saunders Company.
3. Rheumatology and bone disease in Kumar P., Clark M. — Clinical Medicine. — 2002. — 5th Edition. — Chapter 10. — P. 511–586. — W.B. Saunders Company.

# Дипроспан®

бетаметазон фосфат + бетаметазон дипропионат

## Привычное движение

- Фармакоэкономическое преимущество<sup>1</sup>
- Быстрый и пролонгированный эффект<sup>3</sup>
- Введение без анестетика<sup>2</sup>
- Безопасность при периартикулярном введении<sup>4</sup>
- Отсутствие местно-дистрофического действия<sup>3</sup>

1. Лиля А.М. Фармакоэкономическое сравнение дипроспана и кеналого-40 при использовании их в комплексном лечении больных остеоартрозом. **Аптека для вас, 2001-№18-стр. 4-5**

2. Бельков А. В., Вавулов Ю.А. Сравнительная оценка глюкокортикоидных препаратов в локальной терапии воспалительно-дегенеративных заболеваний опорнодвигательного аппарата.

**Военно-медицинский журнал, 2001-№9-стр.58-61.**

3. Условия и требования к внутрисуставному и периартикулярному введению глюкокортикостероидных препаратов. **Методические указания МЗ РФ № 2001/25. М., 2001**

4. Семинар хирургов амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга

«Лечение заболеваний суставов в амбулаторных условиях», докл. проф.

**Мазурова В.И. Амбулаторная хирургия, 2001-№2-стр. 67-69.**



**Шеринг-Плау**

За дополнительной информацией обращаться в представительство Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ: 119048 Москва, ул. Усачева, 33, стр. 1. Тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94

**П.Л. Щербаков**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Синдром раздражённого кишечника у детей и подростков

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ОДНОМУ ИЗ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА — СИНДРОМУ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА. ОПИСАНЫ ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА, ПРИНЦИПЫ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ДИАРЕИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА, ДИАРЕЯ, ДИОКТАЭДРИЧЕСКИЙ СМЕКТИТ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ.

**Контактная информация:**

Щербаков Петр Леонидович,  
доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий эндоскопическим  
отделением Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-04-12  
Статья поступила 16.03.2006 г.,  
принята к печати 17.05.06 г.

52

Абдоминальные боли, сопровождающиеся нарушениями стула (запорами или, наоборот, диареей), появляющиеся без каких-либо явных органических причин, в настоящее время очень распространены как среди взрослых, так и среди детей. По данным статистики, распространённость таких нарушений функций кишечника составляет приблизительно 20–25% в популяции, в то время как за медицинской помощью обращаются не более двух третей пациентов. Пик заболеваемости этим недугом, получившим название «синдром раздражённого кишечника» (СРК) приходится на возраст 21–40 лет, причём женщины страдают им в 1,5 раза чаще мужчин.

СРК представляет собой комплекс функциональных нарушений работы кишечника. Отдельные проявления этого синдрома в разное время назывались по-разному, а именно синдром раздражённой толстой кишки, кишечная колика, дискинезия толстой кишки, невроз кишечника, слизистая колика, спастический колит, функциональная колопатия, нервная диарея и т.д. Столь большое разнообразие названий одного и того же состояния приводило к неправильной трактовке понятий, сущности процесса поражения у гастроэнтерологов различных школ. Для решения возникающих разногласий и стандартизации в медицинской терминологии в 1998 г. в Риме прошло совещание Международной группы по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. На этом совещании, получившем в дальнейшем название «Римские критерии синдрома раздражённого кишечника», впервые официально был утверждён термин «синдром раздражённого кишечника», даны его определение и разработаны критерии постановки диагноза [1, 2].

В настоящее время диагноз СРК имеет международный статус и классифицируется в МКБ-10 (табл. 1).

В 1999 г. Международная рабочая группа по изучению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта пересмотрела критерии, дополнила их и приняла «Римские критерии II» [3, 4], которые включают следующие рубрики — табл. 2.

В том же 1999 г. были определены и рубрики, объединяющие функциональные гастроинтестинальные нарушения у детей, которые представлены в табл. 3.

**P.L. Shcherbakov**

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

## Irritable bowel syndrome in children and adolescents

THE ARTICLE IS DEDICATED TO ONE OF THE MOST WIDESPREAD FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT — IRRITABLE BOWEL SYNDROME. ETHIOLOGY, PATHOGENESIS, MODERN CLASSIFICATION OF THE SYNDROME, PRINCIPLES AND METHODS OF TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH DIARRHEA USUALLY PREDOMINATING ARE DESCRIBED.

**KEY WORDS:** IRRITABLE BOWEL SYNDROME, DIARRHEA, DIOSMEKTITE, CHILDREN, ADOLESCENTS.

**Таблица 1.** Рубрикатор функциональных поражений кишечника МКБ-10

Классификатор	Рубрики
K58	Синдром раздражённого кишечника
K58.0	Синдром раздражённого кишечника с диареей
K58.9	Синдром раздражённого кишечника без диареи
K59	Другие функциональные кишечные нарушения
K59.0	Запор
K59.1	Функциональная диарея
K59.2	Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицированная в других рубриках

**Таблица 2.** Рубрикатор функциональных поражений кишечника II пересмотра (Римские критерии II, 1999)

Классификатор	Рубрики
C.	Функциональные кишечные расстройства
C1.	Синдром раздражённого кишечника
C2.	Функциональный метеоризм
C3.	Функциональные запоры
C4.	Функциональная диарея

**Таблица 3.** Рубрикатор функциональных поражений кишечника у детей (1999)

Классификатор	Рубрики
G1	Рвота
G1a	Регургитация
G1b	Синдром руминации
G1c	Синдром циклической рвоты
G2	Абдоминальные боли
G2a	Функциональная диспепсия
G2b	Синдром раздражённого кишечника
G2c	Функциональные абдоминальные боли
G2d	Абдоминальная мигрень
G2e	Аэрофагия
G3	Функциональная диарея
G4	Расстройства дефекации
G4a	Детская дисchezия
G4b	Функциональный запор
G4c	Функциональная задержка стула
G4d	Функциональный энкопроз

Наибольшая частота проявлений СРК у детей приходится на возраст 14–17 лет. В настоящее время происходит постепенное сглаживание между двумя пиками заболеваемости — детским и взрослым. Возраст пациентов, заболевших СРК, составляет от 14 лет до 41 года, с пока ещё заметными усилениями в 17–18 и 23–28 лет. Распространённость СРК среди детей оказалась ничуть не меньше, чем у взрослых. Так, по данным О.В. Решетникова и соавт., функциональные заболевания кишечника часто наблюда-

ют у подростков, особенно у девочек, их распространённость сходна с таковой среди взрослого населения развитых стран. Функциональные заболевания кишечника становятся причиной как снижения качества жизни пациентов, так и значительных затрат на их лечение. Эти данные основываются на результатах обследования 340 детей. Соотношение между мальчиками и девочками подростками повторяет таковое у взрослых. Распространённость СРК среди детей составляет 24% у девочек и 14% у мальчиков [5].

Согласно Римским критериям, под СРК понимают устойчивую совокупность функциональных расстройств продолжительностью не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес, проявляющуюся болью и/или дискомфортом в животе, которые уменьшаются или проходят после дефекации и сопряжены с изменением консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее, чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника — изменениями частоты стула (больше 3 раз в день или менее 3 раз в неделю), его консистенции (от комковатого и плотного до неоформленного и даже водянистого), самого акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом [6].

У детей диагностические критерии СРК менее строгие и несколько отличаются от таковых у взрослых. Так, в частности, к ним относятся наличие в течение 12 нед (необязательно последовательных) за последние 12 мес следующих признаков.

1. Абдоминальный дискомфорт или боли в сочетании с двумя из следующих трёх признаков:

- купируются после акта дефекации; и/или
- их начало ассоциируется с изменением частоты стула; и/или
- их начало ассоциируется с изменением формы каловых масс.

2. Отсутствие структурных или метаболических нарушений, позволяющих объяснить данные симптомы.

В соответствии с Римскими критериями различают три вида клинических проявлений СРК, при которых абдоминальная боль может сочетаться либо с диареей, либо с запором, либо одновременно и с запором и с диареей.

Причины развития СРК до конца не изучены, однако известно, что его проявление напрямую зависит от состояния высшей нервной деятельности и типа личности. По характеру выраженности нервно-психических реакций больные с СРК занимают промежуточное место между нормой и патологией [7, 8]. Один из пусковых механизмов развития СРК — стресс. Стресс глубоко подавляет вторую фазу моторной активности дуоденоjejunalного мигрирующего моторного комплекса [9]. В результате стресса происходит холинергическая стимуляция системы «головной мозг — кишка», что, в свою очередь изменяет моторику кишечника, и, замыкая порочный круг, приводит к гиперреакции кишечника и головного мозга. В развитии СРК значительную роль играют опиоидные пептиды — энкефалины, регулирующие чувство голода и аппетита и влияющие на моторную и секреторную активность кишечника, а так же вазоактивный интестинальный полипептид, холецистокинин и мотилин [10]. Кроме того, нарушение режима и ритма питания может оказывать прямое влияние на формирование СРК. Отказ от полноценного завтрака или других приёмов пищи, спешка во время еды, различные отвлекающие факторы (чтение, просмотр телепередач, дополнительные занятия с репетиторами у абитуриентов, углублённые учебные программы в старших классах школ и ли-

цеев, компьютерные игры, особенно незадолго до сна и пр.) могут приводить к подавлению нормального желудочно-толстокишечного рефлекса. Происходит либо полное угасание данного рефлекса (при пропуске приёма пищи), либо его значительное снижение (при наличии различных отвлекающих факторов), что в итоге приводит к появлению запоров и формированию СРК.

Замедление или усиление двигательной активности кишечника, нарушение ферментной системы приводят к дисбалансу в работе всей системы пищеварения. В результате этого изменяется баланс между газопродуцирующей и газопоглощающей микрофлорой, развивается дисбиоз, усугубляющий состояние больного, появляются абдоминальные боли, диарея или запор.

Очень часто СРК сочетается с различной степени выраженности психоневрологическими синдромами, такими как истерические реакции, депрессии, канцерофобия, чувство страха, ипохондрические проявления и даже суицидальные попытки.

При развитии СРК с преобладанием диареи больные часто жалуются на интермиттирующее нарушение стула, проявляющееся в течение нескольких недель, а иногда и нескольких лет. При этом диарея часто появляется только по утрам. После 3–4-кратного отхождения неоформленных каловых масс состояние больного остаётся удовлетворительным в течение всего дня. Именно этим во многом и объясняется то, что большинство пациентов не обращаются к врачу. Больные зачастую относят свой недуг к индивидуальным особенностям организма, привыкают к своеобразному режиму утреннего многократного разжиженного стула и не обращаются за медицинской помощью, так как их общее состояние в течение длительного времени сохраняется неизменным. В то же время постоянная диарея может приводить к большому выделению клетками эпителия слизистой оболочки кишечника слизи. Вместе со слизью в просвет кишечника зачастую выделяются и различные микроэлементы, натрий, хлор, бикарбонаты, увеличивается потеря воды, снижается активность ферментов. Всё это может со временем приводить к формированию органического поражения слизистой оболочки кишечника [6].

В случае протекания СРК с преимущественным преобладанием запоров, или сочетанием запоров и диареи в клинической картине у больных можно определить циклический вариант течения, состоящий из нескольких фаз. В первой фазе (фаза А) частота и объём стула не изменены. Больные не предъявляют никаких жалоб. Через некоторое время, обычно 2–10 дней (в зависимости от индивидуальных особенностей), процесс переходит во вторую фазу (фазу В). Эта фаза характеризуется уменьшением частоты стула и объёма каловых масс с формированием запора, продолжительностью от 1–2 дней и более. При этом стул может быть ежедневным или через день с постепенным уменьшением объёма каловых масс. Каловые массы твёрдые. Дефекация сопровождается выраженной флатуленцией. После акта дефекации зачастую остаётся чувство неполного опорожнения кишечника. Фаза С — фаза быстрой эвакуации («выброса»). Эта фаза характеризуется метеоризмом, выраженной флатуленцией. Во время дефекации начальная порция плотных, иногда даже твёрдых каловых масс сменяется мягким, иногда даже водянистым стулом. При этом больные часто жалуются на схваткообразные боли в животе. Третью фазу часто наблюдают у детей и подростков. Её формирование иногда обусловлено социальными факторами, либо происходит при отвлечении ребёнка какими-либо занятиями — играми, просмотром интересных передач и пр. При наполне-

нии ампулы прямой кишки каловыми массами, раздражаются рецепторы слизистой оболочки прямой кишки и в головной мозг поступает сигнал на «желание» и «готовность» к дефекации. Однако, многие дети, особенно во время занятий в школе (когда они стесняются отпроситься с урока в туалет, или стесняются сходить в туалет во время перемены из-за выраженного метеоризма и флатуленции, сопровождающих дефекацию), произвольно зажимают анальный сфинктер. В это время происходит интенсивное всасывание жидкости в ампуле прямой кишки, каловые массы уплотняются, а их объём уменьшается, вследствие чего позыв на дефекацию проходит. Закрепление такого поведения в привычку может привести к формированию в дальнейшем постоянных нарушений, приводящих к развитию СРК.

Диагностика СРК достаточно сложна и требует от врача внимательнейшего отношения к анамнестическим данным. СРК характеризуется, в первую очередь, хроническим течением интермиттирующего характера. При этом на протяжении длительного времени (нескольких недель или даже лет) отсутствуют признаки сколько-нибудь заметного прогрессирования ухудшения общего состояния. У больных отсутствуют очевидные органические аномалии, пороки развития или признаки поражения различных органов и систем. Обычно удаётся проследить чёткую взаимосвязь между клиническими проявлениями СРК и различными внешними (эмоциональными) воздействиями. Следует отметить, что клинические проявления СРК могут отмечаться как при отрицательных (различные переживания, стресс), так и при чрезмерных положительных эмоциях. Поскольку СРК не является органической патологией, то для постановки диагноза необходимо исключить все другие заболевания органов пищеварения. Существуют так называемые «симптомы тревоги», наличие которых у пациента значительно уменьшает вероятность СРК и обуславливает необходимость исключения более тяжёлой органической патологии (вплоть до онкологических заболеваний). В частности, «к симптомам тревоги» можно отнести такие признаки как необъяснимое снижение массы тела (особенно значительное, за короткое время), наличие ночной симптоматики, онкологические заболевания кишечника у родственников больного, лихорадка, увеличение печени или селезёнки, изменение лабораторных показателей (анемия, повышение СОЭ и др.), появление крови в кале.

Диагностика СРК основывается на оценке стойкой совокупности клинических симптомов — боли внизу живота в сочетании с нарушениями функции дистальных отделов кишечника, которые не удаётся объяснить известными морфологическими и метаболическими нарушениями. Абдоминальная боль — обязательная часть клинической картины СРК. Она может быть разной интенсивности: от лёгкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной и даже нестерпимой, имитирующей картину кишечной колики. Для больных СРК характерно появление боли сразу после еды, что сопровождается вздутием живота. Боли, как правило, стихают после дефекации и прохождения газов.

Значительную помощь для педиатра при постановке диагноза СРК может оказать наличие жалоб на неврологические и вегетативные расстройства (мигрень, боли в поясничной области, чувство кома в горле, сонливость или, наоборот, бессонницу, дизурию, нарушение менструального цикла у девочек), которые присутствуют более чем у половины больных. Как правило, более чем у 80% больных с СРК могут быть симптомы сопутствующих функциональных нарушений деятельности органов пищеварения (тош-

нота, отрыжка, рвота, боли в правом подреберье) при отсутствии клинических, инструментальных или лабораторных признаков органического поражения различных органов и систем. Кроме того, у 15–30% пациентов выявляют различные признаки психопатологических расстройств (депрессия, симптомы тревоги, фобии, истерии, панические атаки).

Завуалированность клинических проявлений СРК, симптомы, сходные с некоторыми болезнями органов пищеварения обуславливают необходимость тщательного исследования и анализа каждого из них для постановки правильного диагноза. При лечении СРК педиатру приходится устранять или уменьшать воздействие на ребёнка большого количества неблагоприятных факторов самого различного характера. При подозрении на СРК целесообразно придерживаться следующего диагностического алгоритма, включающего несколько этапов.

◆ Этап 1 — предварительный диагноз: проводят анализ анамнестических данных, исключают явные органические нарушения.

◆ Этап 2 — выделение доминирующего симптома для определения клинической формы СРК. При СРК практически всегда доминируют абдоминальные боли. Изучение характера болей, их связи с приёмом пищи, временем суток позволят ориентировать врача на наличие или отсутствие СРК. Клиническую форму СРК определяют при анализе характера и частоты стула.

◆ Этап 3 — исключение «симптомов тревоги».

◆ Этап 4 представляет наибольшие технические сложности, так как необходимо проводить дифференциальную

диагностику СРК с различными органическими поражениями кишечника или других органов желудочно-кишечного тракта. Как уже отмечалось выше, при СРК не выявляют сколько-нибудь заметных изменений показателей лабораторных исследований. Тем не менее, исключение изменений в клинических, биохимических, копрологических анализах не всегда позволяет утверждать о наличии или отсутствии СРК. Проведение ультразвукового исследования позволяет исключить поражение паренхиматозных органов. Грубую органическую патологию, онкологические заболевания можно исключить при проведении иригографии или иригоскопии. Тем не менее, непосредственно оценить состояние кишки можно только при визуальном осмотре слизистой оболочки во время проведения ректороманоскопии или колоноскопии. Эндоскопическое исследование позволяет в большинстве случаев провести дифференциальную диагностику между органическим поражением слизистой оболочки кишечника и СРК, однако программа дифференциальной диагностики должна быть более широкой, поскольку клинические проявления, наблюдаемые при СРК, могут сопровождать и другие функциональные и органические заболевания. К ним, в частности, можно отнести следующие.

— Нарушения диеты, которые включают как несоблюдение режима питания (даже однократный пропуск обеда может вызывать спастические боли), так и употребление некоторых продуктов питания, способствующих развитию метеоризма, или стимулирующих перистальтику кишечника, и провоцирующих появление диареи (квас, бобовые, редька, виноград, баранина и др.).



ОДОБРЕНО СОЮЗОМ  
ПЕДИАТРОВ РОССИИ

# СМЕКТА



СМЕКТА - ПОБЕДИТЕЛЬ  
ПРОГРАММЫ  
«СУПЕРБРЕНД-2005»



- Эффективна при диарее любого генеза
- Назначается с первых дней жизни
- Не имеет противопоказаний

## При диарее СМЕКТА для быстрого эффекта

Полную информацию о препарате, побочных действиях и противопоказаниях смотрите в инструкции по применению



Бюфур Ипсен Интернасьональ – Россия – 109147 Москва  
ул. Таганская, 19 – Тел.: + 7 495 258 54 00 – Факс: + 7 495 258 54 01

- Применение некоторых лекарственных препаратов может приводить к повреждению слизистой оболочки и развитию абдоминального синдрома (например, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).
- Предменструальный период у девочек.
- Длительное психоэмоциональное и интеллектуальное перенапряжение. Клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта часто отмечают у подростков в период подготовки к экзаменам, при сильных эмоциональных переживаниях или при длительных компьютерных играх (особенно аркадные с большим количеством сцен насилия, экстремальные автосимуляторы и т.п.).
- Органические заболевания кишечника. Многие органические поражения слизистой оболочки кишечника клинически проявляются сходными с признаками СРК. Такие тяжёлые поражения как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в дебюте часто не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, позволяющими легко поставить диагноз. Дифференциальной диагностике в этом случае помогает эндоскопическое или видеокапсульное исследование.
- Различные нейроэндокринные опухоли, например гастринома, или хористома, также могут обуславливать клинические симптомы, присущие СРК. Выявить подобные новообразования можно с помощью радиоизотопного исследования, эндоскопии.
- Гинекологические заболевания, например эндометриоз, могут вызывать выраженные боли в животе, сходные с таковыми при СРК. Для исключения гинекологических заболеваний обязателен осмотр гинеколога.
- Некоторые эндокринные заболевания, например тиреотоксикоз, сахарный диабет, также могут стать причиной болей в животе, нарушений стула.
- ◆ Этап 5: после проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, и исключения симптомов «тревоги», последним этапом, подтверждающим диагноз СРК, является проведение первичного (пробного) курса лечения, продолжительностью 6–8 нед. Курс терапии включает в себя коррекцию индивидуальных привычек питания, подбор диеты и проведение необходимой лекарственной коррекции. Если во время проведения предварительной терапии отмечают положительный эффект, лечение продолжают в течение 2–3 мес. При отсутствии эффекта на фоне проводимого лечения, продолжают диагностический поиск.

Один из важнейших терапевтических подходов к лечению СРК — правильное питание, подразумевающее под собой регулярность и использование специальной диеты с применением продуктов, стимулирующих перистальтику (при СРК с преобладанием запоров) или, наоборот, с закрепляющим действием. Питание — наиболее важный фактор для нормального функционирования кишечника. Любое резкое изменение характера питания может привести к появлению дисфункции кишечника, одним из проявлений которой является запор. Отказ от завтрака, нерегулярность и торопливость приёма пищи, обильный поздний приём пищи, недостаточное употребление воды, злоупотребление высококалорийной, малообъёмной пищей (икра, шоколад, мучные продукты) может способствовать появлению запоров. Существуют продукты, обладающие закрепляющим действием (крепкий кофе и чай, какао, творог, рис, гранаты, груши, айва, вяжущие продукты, шоколад, мучное), которые рекомендуют при СРК с преобладанием диареи.

Немаловажным представляется и отказ от вредных привычек, в частности от курения, поскольку никотин и другие

компоненты табачного дыма также могут оказывать значительное влияние на перистальтику кишечника.

В большинстве случаев одной только одной коррекцией питания излечить СРК не удаётся, поэтому необходимо проведение и лекарственной терапии. При СРК, протекающей с преобладанием абдоминальных болей, применяют спазмолитики, например, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид и др.

При преобладании в поведении больных с СРК тревожной депрессии после консультации с психиатром или психоневрологом следует назначать антидепрессанты или психостимуляторы.

При СРК, протекающей с выраженным метеоризмом и флатуленцией, помимо физических страданий больные испытывают ещё и сильный социальный дискомфорт: дети становятся предметом насмешек сверстников, замыкаются в себе, что ещё больше усугубляет их состояние; взрослые также испытывают определённые неудобства, особенно работая в коллективе. Таким больным, кроме диеты и препаратов, нормализующих перистальтику кишечника, необходимы адсорбенты (активированный уголь, диоктаэдрический смектит) и пеногасители. Следует помнить, что для наступления терапевтического эффекта необходимо довольно большое количество активированного угля (по сравнению с другими адсорбентами), причём длительный приём любых препаратов подобного действия может привести к выведению из организма вместе со шлаками и газами микроэлементов и витаминов. В этом случае более предпочтительно назначение препарата Смекта (Бофур Ипсен Интернасьональ, Франция), который, благодаря селективности действия, не выводит микроэлементы и витамины. Целесообразно применение и пеногасителей на основе силиконового масла (симетикон).

Лечение СРК с преобладанием диареи основывается на диете с исключением продуктов, содержащих большое количество грубых растительных волокон, бобовых, продуктов, вызывающих бродильные процессы. В лекарственную терапию целесообразно включить традиционные фитопрепараты (черёмуха, лапчатка, черника). С учётом длительного интермиттирующего характера диареи при СРК постоянное употребление опиоидных препаратов, таких как лоперамид, может привести к стойкому ослаблению перистальтики, что, в свою очередь, стимулирует процессы всасывания шлаков и токсинов, образующихся в процессе пищеварения. Последнее, в свою очередь, вызывает усиление интоксикации организма и усугубление процесса. Препараты выбора при СРК с преобладанием диареи — адсорбенты-цитомукопротекторы (Смекта). При СРК, протекающей с преобладанием диареи, практически всегда развивается дисбиоз толстой кишки различной степени выраженности. Применение про- и пребиотиков при диареях, сопровождающих СРК, с целью нормализации микробиоценоза, как правило не приносит ожидаемых результатов. Это происходит из-за того, что при диареях нарушается защитный мукозный слой слизистой оболочки, в толще которого обитают микроорганизмы. Поэтому заселение лишённой слизи поверхности кишечника микроорганизмами оказывает лишь временный эффект (только в период приёма препаратов, содержащих микроорганизмы). В лечении СРК необходимо комплексное воздействие на слизистую оболочку — наряду с удалением шлаков и токсинов необходимо восстанавливать слизистый слой кишки. Доказанным комбинированным адсорбирующим и цитомукопротективным действием обладает препарат Смекта. Субъединицы препарата, объединяясь между собой, покрывают значительную часть поверхности



слизистой оболочки кишки, оказывая тройное воздействие на кишку. На пластинах препарата осаждаются простые ионы, соляная кислота, газы. Между пластинами Смекта сорбирует небольшие молекулы различных химических препаратов, желчные кислоты, на периферии осаждаются крупные молекулы и бактерии. Свободные ковалентные связи обеспечивают длительный контакт со слизистой оболочкой, препарат, подобно защитному щиту, ограждает её от агрессивного воздействия содержимого кишки. Под слоем препарата в течение короткого времени восстанавливается слизеобразующая функция мукоцитов — поверхность слизистой оболочки вновь покрывается защитным слизистым слоем. Именно в это время рационально присоединять к комплексной терапии пробиотики для заселения слизистой оболочки мик-

роорганизмами, обеспечивающими нормальный микробиоценоз.

Смекту выпускают в виде порошков для приготовления суспензии. Препарат можно назначать детям с первых дней жизни. Для лечения СРК у детей 10–18 лет рекомендуют назначать 2–3 порошка в сутки. Если предварительный курс лечения (6–8 нед) позволил достичь хороших клинических результатов, назначают основной курс, продолжительностью 1–6 мес.

Важно помнить, что даже при хорошем эффекте проведённой терапии необходимо постоянное наблюдение за пациентом, как в период обострения, так и в период ремиссии. Для профилактики развития СРК очень важно нормализовать образ жизни с максимальным исключением психоэмоциональных перегрузок.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chiba N., Bernard L., O'Brien B.J. et al. A Canadian physician survey of dyspepsia management // *Can J Gastroenterol.* — 1998. — 12. — P. 83–90.
2. Talley N.J., Silverstein M., Agreus L. et al. Technical review. Evaluation of dyspepsia // *Gastroenterology.* — 1998. — 114. — P. 582–595.
3. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gut.* — 1999. — 45. — P. 1137–1142.
4. Clouse R.E., Richter J.E., Heading R.C. et al. In: Drossman D.A., Corazziari E., Talley N.Y., et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed., McLean VA: Degnon Associates, 2000.
5. Решетников О.В., Курилович С.А., Денисова Д.В. и др. Распространённость и факторы риска развития синдрома раздражённого кишечника у подростков: популяционное исследование // *Терапевтический архив.* — 2001. — № 2. — С. 24–29.
6. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Rome II: A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders // *Gut.* — 1999. — 45(Suppl. II). — P. II43–II48.
7. Ивашкин В.Т. Синдром раздражённой кишки. Практическое руководство для врачей. — М.: РГА., 1999.
8. Шептулин А.А. Синдром раздражённой кишки: современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, лечении // *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 1997. — 5. — С. 88–90.
9. Kellow J.E., Delvaux M., Azpiroz F. et al. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation // *Gut.* — 1999. — 45. — P. II17–II24.
10. Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology // *Gut.* — 1999. — 45. — P. II6–II16.

Н.Д. Сорока<sup>1</sup>, С.П. Гомозова<sup>1</sup>, И.В. Ильина<sup>2</sup>, Е.А. Кречмар<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург

## Клиническая эффективность азитромицина в лечении пневмоний у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ОПРЕДЕЛЕНО ЗНАЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА. ОБОСНОВАНА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ МАКРОЛИДОВ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕД, ПЛИВА) В ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЁЛЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ. ОТМЕЧЕНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЗИТРОМИЦИНА КАК СТАРТОВОГО И АЛЬТЕРНАТИВНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА, ПРИ НЕТЯЖЁЛЫХ ВАРИАНТАХ АМБУЛАТОРНЫХ ПНЕВМОНИЙ. ПОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ТЯЖЁЛЫХ ВАРИАНТАХ БОЛЕЗНИ. ОТМЕЧЕНА БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПНЕВМОНИЯ, ДЕТИ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, АЗИТРОМИЦИН.

58

### Контактная информация:

Сорока Наталья Дмитриевна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры педиатрии № 1  
Санкт-Петербургской медицинской  
академии последипломного образования  
Адрес: 193036, Санкт-Петербург,  
Лиговский проспект, д. 8,  
тел. (812) 717-77-28  
Статья поступила 21.03.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

Среди заболеваний, характерных для детского возраста, болезни органов дыхания занимают лидирующее положение. По официальным данным их доля в структуре общей заболеваемости составляет 50% [1]. Ежегодно бронхолегочные заболевания регистрируются более чем у 600 000 детей, причём многие имеют несколько эпизодов респираторных заболеваний в течение года. Ведущее место (80%) в структуре болезней органов дыхания принадлежит инфекционному заболеванию (острым, затяжным и хроническим) верхних и нижних дыхательных путей (рис. 1). Они могут иметь неблагоприятный исход и в большинстве случаев обуславливают необходимость назначения антибактериальной терапии. Особенно важным представляется вопрос об адекватной антибактериальной терапии пневмоний.

Актуальность проблемы пневмоний в детском возрасте очевидна и обусловлена следующими факторами:

- ◆ Значительной распространённостью этого заболевания среди детского населения.
- ◆ Особенности течения современных пневмоний — склонностью к затяжному, рецидивирующему, осложнённому течению [1].
- ◆ Высокой потребностью в госпитализации — до 37% всех зарегистрированных случаев (по данным медицинской статистики по Санкт-Петербургу, 2004).
- ◆ Сохраняющейся летальностью.
- ◆ Риском формирования хронических форм заболеваний и инвалидизации (в случаях длительного, незавершённого, деструктивного бронхолегочного процесса).

**N.D. Soroka<sup>1</sup>, S.P. Gomozova<sup>1</sup>, I.V. Ilyina<sup>2</sup>,  
E.A. Krechmar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> K.A. Rauchfuss Children's Municipal Hospital № 19, St. Petersburg

**Clinical effectiveness  
of azithromycin  
in the treatment  
of pneumonia in children**

IN THE ARTICLE THE DATA ON THE MORBIDITY OF RESPIRATORY DISEASES (RD) IN THE CHILDREN OF SAINT PETERSBURG ARE PRESENTED, THE SIGNIFICANCE OF RD IN CHILDREN'S PATHOLOGY IS ESTIMATED. THE EXPEDIENTY OF APPLICATION OF MACROLIDES IN THE TREATMENT OF OUTPATIENT PNEUMONIA IS SUBSTANTIATED. THE DATA ON POSTMARKETING CLINICAL RESEARCH OF THE AZITHROMYCIN («SUMAMED») EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF MODERATE SEVERE PNEUMONIA IN OUTPATIENT CHILDREN ARE PRESENTED. HIGH EFFECTIVENESS OF AZITHROMYCIN AS A STARTING ANTIBACTERIAL DRUG IS POINTED, AS WELL AS AN ALTERNATIVE MEANS FOR MODERATE SEVERE VARIANTS OF OUTPATIENT PNEUMONIA. HIGH EFFICIENCY OF THE COMBINED ANTIBACTERIAL THERAPY WITH THE APPLICATION OF AZITHROMYCIN IN SEVERE VARIANTS OF DISEASE IS REVEALED. SAFETY OF AZITHROMYCIN USAGE IN FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH CONCOMITANT PEDIATRIC PATHOLOGY IS NOTED.

**KEY WORDS:** PNEUMONIA, CHILDREN, ANTIBACTERIAL THERAPY, AZITHROMYCIN

- ◆ Ростом стоимости лечения вследствие потребности в использовании новых антибактериальных препаратов и других лекарственных средств.

Пневмониям принято относить к управляемым инфекционным заболеваниям, основой лечения которых является адекватно подобранная антибиотикотерапия. Однако, несмотря на большой арсенал антибактериальных препаратов, разработанных и внедрённых в практику в последние годы, лечение пневмоний у детей продолжает быть чрезвычайно актуальной проблемой. Это связано с ростом резистентности микроорганизмов к традиционным антибактериальным препаратам, появлением новых видов патогенных штаммов; ограниченным арсеналом лекарственных препаратов, разрешённых к применению в педиатрической практике.

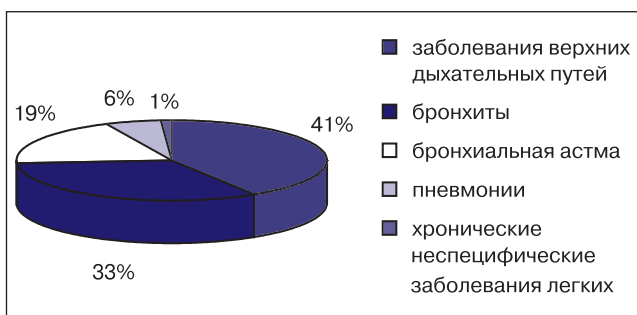
В связи с трудностями проведения рутинных бактериологических исследований по идентификации возбудителей выбор антибиотика для лечения приходится проводить эмпирически, основываясь на сведениях о наиболее частых возбудителях болезней органов дыхания и их чувствительности к определённым классам антибактериальных средств [1]. Эти сведения, как правило, основываются на результатах бактериологических исследований, проведённых в крупных центрах страны.

В этиологической структуре не зоокомиальных инфекций нижних дыхательных путей у детей Санкт-Петербурга по сводным данным различных центров преобладают грамположительные кокки (45–55%), из них лидирующее место принадлежит пневмококкам (30–40%). Существенно реже встречаются другие виды стрептококков (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* — 5–10%), гемофильная палочка (12%) и стафилококки (2%). Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о существенном вкладе в этиологию пневмоний у детей (особенно младшего возраста) атипичных возбудителей — хламидийной и микоплазменной инфекции. По данным литературы (Г.А. Самсыгина и соавт., 1998, 2004), частота встречаемости микоплазменной и хламидийной инфекций у детей составляет 14,3 и 7,1% соответственно и существенно возрастает (до 30%) в холодное время года [1–3].

Кроме этого, микробиологи указывают на всё возрастающее этиологическое значение ассоциаций внутриклеточных патогенов с кокковой флорой (в частности со *Streptococcus pneumoniae*), особенно при пневмониях тяжёлого течения [4, 5]. Бактериальные ассоциации снижают эффективность традиционного антибактериального лечения, увеличивают сроки разрешения бронхолёгочных процессов. Этот факт следует учитывать при назначении антибактериальных средств.

В отличие от взрослых, у детей выбор препаратов при респираторных инфекциях атипичной этиологии ограничен из-за возможных нежелательных эффектов. Практически, таковыми могут быть только макролиды.

**Рис. 1.** Структура заболеваний органов дыхания у детей Санкт-Петербурга (2004 г.)



Макролиды можно отнести к одной из наиболее популярных групп антибактериальных препаратов среди врачей-педиатров. Данное утверждение базируется на многолетнем опыте их успешного применения в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей [1, 3]. Популярность макролидов обусловлена следующими факторами:

- ◆ Широким спектром действия: препараты этой группы эффективны при инфекциях, вызванных ведущими возбудителями бронхолёгочных заболеваний у детей и, прежде всего, внутриклеточными патогенами;
- ◆ Актуальностью внутриклеточных патогенов, как причинно-значимых возбудителей бронхолёгочных заболеваний у детей разных возрастных групп;
- ◆ Высокой биодоступностью и объёмом распределения [5];
- ◆ Безопасностью применения за счёт низкой токсичности и слабого алергизирующего действия;
- ◆ Хорошей переносимостью [1];
- ◆ Иммуномодулирующим эффектом, доказанным для 14- и 15-членных препаратов этой группы [6];
- ◆ Возможностью комбинированного применения с другими группами антибактериальных препаратов при необходимости.

В последние годы в педиатрической пульмонологии предпочтение отдают азитромицину (Сумамед, Плива Хрватска д.о.о, Республика Хорватия, регистрационный номер 015662/01, дата регистрации 17.05.2004) первому представителю новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. Замещение одного атома углерода на атом азота в макроциклическом лактамном кольце позволило получить ряд важных фармакокинетических особенностей по сравнению с другими макролидами:

- ◆ Способностью к более быстрому и интенсивному проникновению в естественные секреты, клетки и интерстициальную ткань бронхолёгочных структур [4];
- ◆ Способностью создавать высокие, бактерицидные концентрации в лёгочной паренхиме (в 8–10 раз превышающие концентрацию в крови) и в альвеолярных макрофагах (в 800–1000 раз превышающие аналогичные показатели в крови), что увеличивает эффективность препарата и позволяет успешно конкурировать с другими антибиотиками по подавлению ведущих причинно-значимых респираторных патогенов (грамположительных, некоторых грамотрицательных, и особенно внутриклеточных) [4, 5, 7];
- ◆ Наиболее продолжительному периоду полувыведения и длительному постантибиотическому эффекту (до 90 ч), позволяющему уменьшить кратность приёма до 1 раза в день, сократить продолжительность курса лечения до 3–5 дней, одновременно повысив его эффективность [8];
- ◆ Иммуномодулирующему эффекту, связанному с уникальным бифазным действием: стимуляцией дегрануляции нейтрофилов и оксидантного взрыва, оптимизирующих функциональную активность защитных механизмов в первую фазу воспаления, и уменьшением продукции интерлейкина-8 и стимуляцией апоптоза нейтрофилов, способствующих подавлению воспаления в его вторую фазу [9, 10];
- ◆ Отсутствием метаболизма системой цитохрома Р-450 печени, что обеспечивает минимальный риск побочных эффектов, связанных непосредственно с применением азитромицина, а также лекарственных взаимодействий при комбинированном лечении (с антибиотиками разных фармакологических групп, бронходилататорами, антигрибковыми и другими препаратами) [11];
- ◆ Отсутствием влияния на нормальную микрофлору полости рта и глотки, биоценоз кишечника [12];
- ◆ Выпуск препарата в двух лекарственных формах (таблетированной и парентеральной) позволяет проводить

ступенчатую терапию, которая разрешена у детей старше 16 лет при тяжёлых формах бронхолёгочных заболеваний и имеет доказанный фармакоэкономический эффект [13]. С целью оценки клинической эффективности макролидно-антибиотика азитромицина в комплексном лечении среднетяжёлых внебольничных пневмоний, нами проведён анализ течения заболевания по единому протоколу у 40 детей (16 девочек, 24 мальчика) в возрасте от 9 мес до 17 лет, лечившихся в пульмонологическом отделении детской городской больницы № 19 им. К.А. Раухфуса Санкт-Петербурга.

У большинства пациентов (95%) пневмонии были диагностированы в амбулаторных условиях на 3–7-й день заболевания (которое в дебюте расценивалось как ОРВИ или бронхит) на основании типичных клинических проявлений — общетоксического синдрома, симптомов дыхательной недостаточности, локальных физикальных изменений. У всех пациентов к 4–10-му дню болезни имелось рентгенологическое подтверждение диагноза (очагово-сливные или сегментарные инфильтративные изменения в лёгочной паренхиме, реже — долевыми инфильтратами). В пользу бактериальной природы бронхолёгочного процесса свидетельствовали и лабораторные данные (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево). В нескольких случаях (5%) диагноз пневмонии был установлен после госпитализации, в первые дни болезни, по типичным клинико-рентгенологическим проявлениям заболевания и лабораторным признакам активности воспалительного процесса.

В амбулаторных условиях было проведено комплексное лечение в течение 1 или 2 нед, которое включало антибактериальную терапию с 3–8-го дня болезни (по мере установления диагноза) пенициллинами (ампициллин, амоксициллин, ампициллин + оксациллин — 61%) или цефалоспорины I–II поколения (цефалексин, цефаклор — 39%). Несмотря на проведённое лечение, все дети были госпитализированы в связи с отсутствием или неполным эффектом от терапии. Показания к госпитализации носили индивидуальный характер, однако к общей непосредственной причине госпитализации можно было отнести недостаточный эффект проводимой антибиотикотерапии (рис. 2).

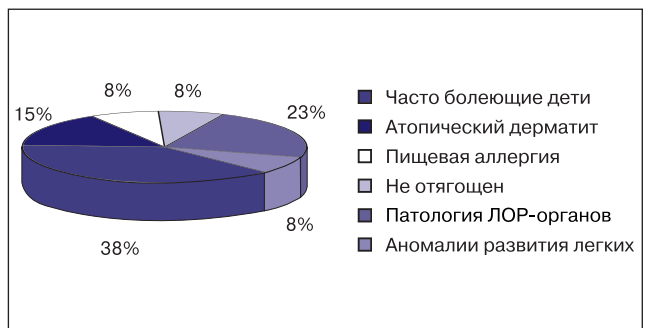
На момент госпитализации заболевание имело среднетяжёлое течение у 95% больных и сопровождалось умеренно выраженными явлениями интоксикации (длительная волнообразная температурная реакция — выше 38°C преимущественно во 2-ю половину суток, слабость, снижение аппетита и др.), дыхательной недостаточностью (в пределах I степени), продуктивным кашлем, а у 10% детей раннего возраста — синдромом бронхиальной обструкции преимущественно за счёт явлений дискринии.

У большинства детей (65%), бронхолёгочный процесс протекал на неблагоприятном преморбидном фоне (рис. 3).

**Рис. 2.** Основные причины госпитализации детей с амбулаторными пневмониями в пульмонологическое отделение



**Рис. 3.** Характеристика преморбидного фона у наблюдаемых детей



По данным анамнеза были констатированы патология ЛОР-органов, атопический дерматит, пищевая аллергия и другие заболевания. Практически всех пациентов можно было отнести к группе часто болеющих детей.

Пневмония у большинства больных (75%) имела затяжное течение, причём средняя продолжительность заболевания к моменту госпитализации составляла 14,2 дня.

На основании типичной клинико-рентгенологической картины заболевания у 75% больных была диагностирована очагово-сливная бронхопневмония, у 25% детей старшего возраста — сегментарная пневмония с преимущественной локализацией процесса в базальных сегментах лёгких, у 40% детей имели место осложнения бронхолёгочного процесса в форме ателектазов.

Бактериологическое исследование мокроты до начала антибиотикотерапии в стационаре удалось провести у 60% пациентов: у 20% выделен *Streptococcus pneumoniae*, у 10% — *Haemophilus influenzae*, у остальных больных результаты посева мокроты были отрицательны или высевалась полимикробная флора. Определить чувствительность микрофлоры к азитромицину методом наложения дисков удалось лишь в 25% образцов мокроты обследованных больных, повторить бактериологическое исследование к 10-му дню болезни — в 30%.

Выбор азитромицина в качестве антибактериального препарата для лечения детей в условиях стационара был обусловлен:

- отсутствием эффекта от стартовых антибиотиков;
- неблагоприятным аллергологическим фоном пациентов;
- бактериологическим подтверждением чувствительности микрофлоры к азитромицину;
- подозрением на хламидийную или микоплазменную этиологию пневмонии;
- в 20% случаев выбор препарата произведён эмпирически в связи с его фармакологической привлекательностью.

Азитромицин назначали 1 раз в сут в течение 5 дней в таблетках по 125 мг, в капсулах по 250 мг или в виде сиропа 100 мг/5 мл в зависимости от возраста ребёнка (курсовая доза — 60 мг/кг). У детей старшего возраста (5%) с тяжёлой пневмонией проведено лечение с использованием комбинации препаратов группы пенициллинов (амоксициллин + клавулановая кислота в дозе 60 мг/кг в сут) или цефалоспоринов (цефазолин по 100 мг/кг в сут) парентерально в сочетании с приёмом азитромицина *per os*. Одновременно с антибактериальной терапией проводили патогенетическую и симптоматическую терапию как пневмонии, так и сопутствующих заболеваний и состояний.

Эффект препарата оценивали по следующим показателям:

- обратному развитию клинической симптоматики (улучшению самочувствия, исчезновению симптомов ин-

**Сумамед<sup>®</sup>**  
азитромицин

— ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ  
ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ



**ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ**

**Сумамед<sup>®</sup> в лечении внебольничных  
инфекций респираторного тракта у детей**

**PLIVA**  antibiotics

токсикации и дыхательной недостаточности, исчезновению продуктивного кашля и др.);

- нормализации физикальных данных со стороны бронхолёгочной системы;
- динамике лабораторных и рентгенологических показателей.

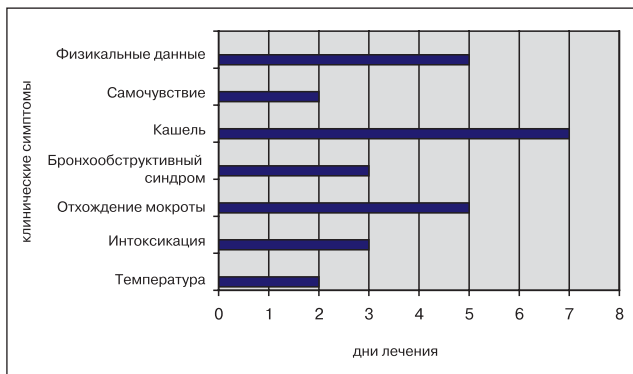
Характеристика обратной динамики клинических проявлений пневмонического процесса на фоне лечения азитромицином представлена на рис. 4. Уже ко 2-му дню лечения азитромицином у 80% больных нормализовались такие показатели как самочувствие ребёнка, температура тела. Явления интоксикации и бронхообструктивный синдром полностью исчезали к 3-му дню лечения. Нормализация данных физикального обследования у 95% больных произошла на 5-й день. Наиболее устойчивым к терапии был кашель, который прекратился у 90% больных к 7-му дню от начала лечения.

Клиническое выздоровление к 10-му дню от начала лечения достигнуто у 90% детей. У 10% детей, с неблагоприятными фоновыми состояниями (аномалии развития лёгких, атопические заболевания) выздоровление было неполным из-за наличия нечастого сухого кашля, который потребовал дополнительной симптоматической терапии. Ни в одном случае не возникла потребность в дополнительном курсе антибактериальной терапии.

Нормализация лабораторных показателей к 10-му дню наблюдения констатировали у 75% детей, у остальных до 15-го дня СОЭ оставалась повышенной.

При контрольном рентгенологическом исследовании, проведённом на 10-й день от начала лечения азитромицином, у всех детей зарегистрировано исчезновение ин-

**Рис. 4.** Обратная динамика клинических проявлений пневмонического процесса на фоне лечения азитромицином



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. — М.: Союз педиатров России, 2004. — 68 с.
2. Самсыгина Г.А., Брашнина Н.П., Выхристюк О.Ф. Антибактериальная терапия заболеваний дыхательных путей у детей // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 54–58.
3. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день — 2005 (Краткий справочник по лекарственному лечению). — М., 2005. — С. 132–137.
4. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 138–141.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002. — С. 79–84.
6. Карпов О.И. Перспективы применения современных макролидов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2005. — № 1. — С. 23–28.
7. Parnham M. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2005. — № 18. — P. 125–131.

фильтративных изменений в лёгочной паренхиме, однако изменение лёгочного рисунка (усиление, избыточность, нечёткость, деформация в зоне бывшего пневмонического фокуса) сохранялись у 50% детей до момента выписки. Эрадикация возбудителя достигнута у всех повторно обследованных больных.

Переносимость препарата у 95% детей была оценена как отличная и хорошая. Большинство пациентов старшего возраста отметили явное удобство применения препарата (приём 1 раз в сут). У 3 детей с отличной клинико-рентгенологической динамикой заболевания зафиксирована умеренная преходящая эозинофилия, которая не потребовала дополнительного лечения.

Побочные эффекты, непосредственно связанные с приёмом препарата, зарегистрированы у 2 (5%) пациентов. В одном случае приём азитромицина прекращён на 4-й день лечения из-за болей в эпигастрии, тошноты, однократной рвоты, не обильного носового кровотечения, которые было расценены как «возможное воздействие препарата». Эти симптомы сохранялись в течение 1 сут на фоне хорошей клинико-рентгенологической динамики бронхолёгочного процесса и не потребовали специального лечения. У второго ребёнка приём азитромицина прекращён на 2-й день лечения из-за болей в животе, тошноты. Проведена замена препарата.

Таким образом, результаты наших наблюдений позволяют сделать заключение, что азитромицин является эффективным, нетоксичным, низкоаллергенным и удобным в применении (за счёт низкой кратности приёма) антибактериальным препаратом для лечения нетяжёлых внебольничных пневмоний у детей. Препарат можно эффективно использовать как в качестве стартового антибактериального препарата при подозрении на бронхолёгочный процесс, вызванный атипичными возбудителями, так и как альтернативный антибиотик при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии. Антибактериальный эффект усиливается при комбинированном применении азитромицина и антибиотиков других фармакологических групп (пенициллинов, цефалоспоринов и др.). Азитромицин не усугубляет течение сопутствующих заболеваний, прежде всего болезней аллергической природы (атопический дерматит, бронхиальная астма и др.). Препарат может быть рекомендован как препарат выбора для лечения пневмоний, протекающих на фоне аллергических заболеваний у детей. Азитромицин относится к относительно безопасным препаратам для детской практики с небольшим количеством побочных эффектов.

8. Ушаков Е.А. Короткие курсы антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей // Фарматека. — 2004. — № 3-4. — С. 39–44.
9. Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy subjects // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — V. 450. — P. 277–289.
10. Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей // Рос. мед. вести. — 2004. — № 2. — С. 16–22.
11. Белоусов Ю.Б. Дженераки — мифы и реальность // Remedium. — 2003. — № 7–8. — С. 4–9.
12. Schurnik C.A. et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effect of a 3-course of azithromycin with a 7-day course of clarithromycin on normal oropharyngeal and bowel microflora in healthy volunteers. ICMAS-KO 6, 2002.
13. Карпов О.И. Сравнительная клинико-экономическая эффективность макролидов при остром синусите // Клини. фармакол. тер. — 2004. — № 1. — С. 23–26.

Е.С. Нишева<sup>1,2</sup>, И.А. Звягина<sup>2</sup>, Л.Г. Валетова<sup>1</sup>, Н.Б. Платонова<sup>1</sup>, Т.Г. Бутырина<sup>1</sup>, А.В. Аввакумова<sup>2</sup>, Н.Н. Каплин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Влияние цетиризина на концентрацию sCD14 в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом

С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЦЕТИРИЗИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ sCD14 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ ОБСЛЕДОВАНО 66 ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 ГОДА ДО 2 ЛЕТ И 21 РЕБЕНОК КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, У КОТОРЫХ НИ В АНАМНЕЗЕ, НИ НА МОМЕНТ ОБСЛЕДОВАНИЯ НЕ ВЫЯВЛЕНО НИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НИ ОТЯГОЩЁННОГО СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА. У 33 ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ИМЕЛИСЬ УКАЗАНИЯ НА ПЕРЕНЕСЁННЫЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ БРОНХИТЫ В АНАМНЕЗЕ. ДЕТИ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ БЫЛИ РАСПРЕДЕЛЕНЫ НА 3 ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО РАВНЫЕ ГРУППЫ — ПЕРВАЯ ГРУППА ПОЛУЧАЛА ЦЕТИРИЗИН В ТЕЧЕНИЕ 2 НЕД, ВТОРАЯ ГРУППА — В ТЕЧЕНИЕ 4 МЕС, ТРЕТЬЯ ГРУППА ЦЕТИРИЗИН НЕ ПОЛУЧАЛА. УРОВЕНЬ sCD14 ОПРЕДЕЛЯЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДО ЛЕЧЕНИЯ, СРАЗУ И ЧЕРЕЗ 2 МЕС ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕТИРИЗИНОМ. У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ УРОВЕНЬ sCD14 БЫЛ НА 50% НИЖЕ, ЧЕМ У ДЕТЕЙ БЕЗ АЛЛЕРГИИ. КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ЦЕТИРИЗИНОМ (ЗИРТЕКОМ) НА НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ УМЕНЬШАЛ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, НО НЕ ВЛИЯЛ НА СОДЕРЖАНИЕ sCD14. ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЗИРТЕКОМ НЕ ТОЛЬКО УЛУЧШАЛА СОСТОЯНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, НО И НЕСКОЛЬКО УМЕНЬШАЛА ЧАСТОТУ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ, А ТАКЖЕ ПРИВОДИЛА К ЗНАЧИТЕЛЬНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ sCD14 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭТИХ ДЕТЕЙ. МЫ ПРЕДПОЛАГАЕМ, ЧТО ЛЕЧЕБНЫЙ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЗИРТЕКА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВО МНОГОМ ОБУСЛОВЛЕН ЕГО СПОСОБНОСТЬЮ УЛУЧШАТЬ ФУНКЦИИ МАКРОФАГОВ В ОТВЕТ НА ИНФЕКЦИОННЫЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** sCD14, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЦЕТИРИЗИН, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

### Контактная информация:

Нишева Елена Семеновна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая аллергологической  
лабораторией детской городской  
больницы № 1 Санкт-Петербурга  
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,  
ул. Авангардная, д. 14,  
тел. (812) 735-93-61  
Статья поступила 02.05.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

Гистамин является ключевым медиатором при аллергических заболеваниях, поэтому использование препаратов, блокирующих действие этого биогенного амина, является существенным звеном терапии. Цетиризин — антигистаминный препарат 2-го поколения проявил себя как один из наиболее эффективных препаратов этой группы [1]. Он обладает не только противоаллергическим, но и противовоспалительным действием, чем и объясняют его клинический эффект при ряде аллергических заболеваний, в патогенезе которых главную роль играет хроническое воспаление. Цетиризин используется для лечения аллергических дерматитов, крапивницы, аллергических заболеваний респираторного тракта. Длительный приём цетиризина (Зиртека) предотвращает или отдалает развитие бронхиальной астмы у детей с атопическим дерма-

E.S. Nisheva<sup>1,2</sup>, I.A. Zvyagina<sup>2</sup>, L.G. Valetova<sup>1</sup>,  
N.B. Platonova<sup>1</sup>, T.G. Butyrina<sup>1</sup>, A.V. Avvakumova<sup>2</sup>,  
N.N. Kaplin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Children's Municipal Hospital № 1, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

## The influence of cetirizine on the concentration of sCD14 in blood of the children with atopic dermatitis

66 CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AGED 1-2 YEARS AND 21 CHILDREN AS A CONTROL GROUP WERE EXAMINED IN AN EFFORT TO STUDY THE IMPACT OF CETIRIZINE ON THE CONCENTRATION OF sCD14 IN CASE OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN. 33 CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS HAD REFERENCES IN ANAMNESIS ON OBSTRUCTIVE BRONCHITIS. CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS WERE DIVIDED INTO 3 APPROXIMATELY EQUAL GROUPS — THE FIRST GROUP TOOK CETIRIZINE DURING 2 WEEKS, THE SECOND GROUP — DURING 4 MONTHS, FOR THE THIRD GROUP CETIRIZINE WAS NOT GIVEN. THE LEVEL OF sCD14 WAS DETERMINED IN CHILDREN'S BLOOD BY IMMUNOENZYME ANALYSIS METHOD BEFORE TREATMENT, DIRECTLY AFTER TREATMENT WITH CETIRIZINE AND IN 2 MONTHS AFTER IT. IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES THE LEVEL OF sCD14 WAS 50% LOWER THAN IN CHILDREN WITHOUT ALLERGY. THE SHORT COURSE OF CETIRIZINE TREATMENT TRANSIENTLY REDUCED CLINICAL PRESENTATIONS OF ATOPIC DERMATITIS, BUT DIDN'T HAVE EFFECT ON sCD14 CONTENT. PROLONGED THERAPY WITH CETIRIZINE NOT ONLY IMPROVED THE CONDITION OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND DECREASE THE OCCURRENCE OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN THESE CASES, BUT ALSO RESULTED IN CONSIDERABLE INCREASE IN THE CONCENTRATION OF sCD14 IN BLOOD OF THESE PATIENTS. WE PRESUME THE THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECTS OF CETIRIZINE IN ALLERGIC DISEASES IN MANY RESPECTS ARE CONDITIONED BY ITS CAPACITY TO IMPROVE FUNCTIONS OF MACROPHAGES IN RESPONSE TO INFECTIOUS AND ALLERGIC STIMULI.

**KEY WORDS:** sCD14, ATOPIC DERMATITIS, CETIRIZINE, CHILDREN, TREATMENT.

титом [2]. Препарат подавляет немедленные и отсроченные клинические проявления IgE-зависимых аллергических реакций в коже и в дыхательных путях [3, 4].

Изучение эффекта действия цетиризина на многие клетки, участвующие в аллергическом воспалении (тучные клетки, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты), и высвобождаемые ими медиаторы позволило выявить следующие механизмы противовоспалительного действия препарата:

- уменьшение проницаемости капилляров и спазма гладкой мускулатуры, предупреждение развития отёка тканей;
- предупреждение накопления провоспалительных медиаторов;
- стабилизация мембраны тучных клеток;
- снижение экспрессии молекул адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1, которые являются маркерами аллергического воспаления и, в частности, способствуют миграции эозинофилов в очаг воспаления;
- торможение поздней фазы миграции клеток, участвующих в воспалительной реакции эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, в органы-мишени;
- снижение адгезии ФАТ-индуцированных эозинофилов на эндотелиальных клетках;
- снижение супероксидного потенциала эозинофилов.

Мы неоднократно публиковали работы, указывающие на сложность патогенеза аллергических заболеваний, и на возможную центральную роль дисфункций макрофагов, поскольку именно макрофаги определяют дифференцировку так называемых нулевых Т-хелперов (Th0) в Th1, отвечающих за реакции гиперчувствительности замедленного типа, или Th2, отвечающих за реакции немедленного типа и гиперпродукцию IgE [5, 6]. Наша гипотеза о ведущей роли макрофагов в возникновении дисбаланса между хелперами 1-го и 2-го типа при аллергических заболеваниях получила подтверждение в ряде работ зарубежных исследователей [7, 8].

Интерес к изучению роли макрофагов возрос после появления так называемой гигиенической гипотезы развития аллергических заболеваний, объясняющей рост их распространённости в последние десятилетия. Согласно этой гипотезе низкая частота инфекционных заболеваний и западный образ жизни приводит к увеличению частоты аллергических заболеваний из-за того, что инфекционные антигены, в частности эндотоксины бактерий, воздействуют на макрофаги и приводят к увеличению синтеза интерлейкина-12, который, в свою очередь, способствует дифференцировке Th0 в Th1 и, таким образом, подавляет синтез IgE. На многих миелоидных клетках, главным образом, моноцитах, имеются рецепторы к эндотоксину (CD14). Эти рецепторы могут отщепляться от поверхности клеток и в виде растворимых CD14 (soluble CD14 — sCD14) способствовать взаимодействию клеток, не обладающих CD14-рецепторами, например, эпителиальных и дендритных клеток, с эндотоксинами [9]. Возможно, sCD14 обладает и дополнительными иммуномодулирующими свойствами, поскольку показана способность sCD14 подавлять продукцию интерлейкина-4 и IgE независимо от действия эндотоксинов [10]. Имеются сведения о том, что низкая концентрация sCD14 в грудном молоке ассоциировалась с развитием экземы у грудных детей [11]. У детей с atopическими заболеваниями и рецидивирующим бронхообструктивным синдромом содержание sCD14 было достоверно ниже, чем у детей без аллергических заболеваний [12, 13]. Работ о влиянии цетиризина на концентра-

цию sCD14 у пациентов с аллергическими заболеваниями нам не встретилось.

Цель нашего исследования состояла в изучении влияния цетиризина (Зиртека) на концентрацию sCD14 у детей младшего возраста с atopическими заболеваниями.

Исследование проводилось в осенне-зимний период, в нем приняло участие 66 детей в возрасте от 1 до 2 лет, страдающих atopическим дерматитом. Контрольную группу составил 21 ребёнок того же возраста, у которых ни в анамнезе, ни на момент обследования не выявлено ни аллергических заболеваний, ни отягощённой аллергическими заболеваниями наследственности. Все дети с atopическим дерматитом с грудного возраста наблюдались в аллергологическом центре при детской больнице № 1 Санкт-Петербурга и получали лечение, соответствующее тяжести заболевания. Диагноз atopического дерматита устанавливался на основании критериев Hanifin и Rajka [14]. У 33 детей с atopическим дерматитом в анамнезе зарегистрировано по 1–2 эпизода бронхообструктивного синдрома, развившегося у большинства из них на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Возможно, бронхообструктивный синдром был первым проявлением респираторной аллергии у этих детей, поскольку у всех определялся специфический IgE к одному или нескольким аэроаллергенам, имелись клинические признаки сопутствующего аллергического ринита, а проявления бронхиальной обструкции купировались ингаляционными адреномиметиками и глюкокортикостероидами.

Дети с atopическим дерматитом были распределены на 3 группы методом случайного отбора: 1-я группа (23 ребёнка) получали цетиризин (Зиртек) в дозе 0,25 мг на кг массы тела 2 раза в сут в течение 2 нед. Дети 2-й группы (18 человек) получали Зиртек в той же дозе в течение 4 мес. Пациенты 3-й группы (25 детей) препарат не получали. Все изучаемые группы и контрольная группа достоверно не различались между собой по возрасту, полу, а группы детей с atopическим дерматитом не различались между собой по тяжести atopического дерматита, спектру используемых медикаментов и частоте эпизодов бронхообструкции в анамнезе.

При обследовании детей использовались клинические, клинико-лабораторные и лабораторные аллергологические методы исследования. Концентрацию sCD14 в венозной крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, Эбингтон, Великобритания).

У всех детей с atopическим дерматитом оценивалось клиническое состояние ребёнка и концентрация sCD14 в венозной крови до назначения цетиризина, сразу и через 2 мес после окончания лечения препаратом. У детей с atopическим дерматитом, не получавших цетиризин, уровень sCD14 определялся до исследования, через 4 и через 6 мес от начала исследования. У детей контрольной группы уровень sCD14 определялся однократно по мере включения детей в исследование. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 5.1.

Концентрация sCD14 в сыворотке крови детей страдающих atopическим дерматитом колебалась от 608 до 1456 нг/мл и составляла в среднем 1204 нг/мл. У детей из контрольной группы уровень sCD14 был почти на 50% выше, чем у детей с аллергией и равнялся 1968 нг/мл (колебания от 1110 до 2358 нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Наши данные согласуются с данными литературы о сниженном, по сравнению со здоровыми детьми, уровне sCD14 у паци-



ентов с атопией [12, 13]. Предполагается, что сниженный уровень sCD14 при атопии может быть обусловлен генетическими факторами, в частности вариациями в промоторном участке 159 пары оснований гена, кодирующего CD14. Так, у ТТ-гомозигот уровень sCD14 был выше, а концентрация IgE и частота положительных результатов кожных проб с аллергенами ниже, чем у СС-гомозигот [15, 16].

Влияние цетиризина на уровень sCD14 представлено в табл. 1. У детей, получавших препарат, уровень sCD14 повышался наиболее значительно при приёме препарата в течение 4 мес. После отмены препарата его уровень в сыворотке крови постепенно снижался, но даже через 2 мес после окончания лечения цетиризином концентрация sCD14 была выше у детей, длительно принимавших Зиртек (4 мес). При кратковременном приёме препарата (2 нед) уровень sCD14 повышался незначительно и быстро снижался до исходных цифр после окончания лечения.

Именно длительный приём препарата сопровождался и наиболее значимыми клиническими изменениями у детей с атопическим дерматитом — стойким улучшением кожного синдрома, что подтверждается значениями индекса SCORAD у наблюдаемых детей (табл. 2).

Среди детей с атопическим дерматитом и эпизодами бронхиальной обструкции в анамнезе за 6 мес наблюдения из 10 детей, получавших Зиртек в течение 4 мес, только у 1 ребёнка был эпизод обструктивного бронхита (10%), в то время как из 12 детей, не принимавших цетиризин, обструктивный бронхит за тот же срок наблюдения перенесли 4 (33,3%) ребёнка. Однако вероятно в связи с небольшим числом наблюдений, различия оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты подтверждаются данными литературы о благоприятном лечебном и возможном профилактическом эффекте длительных курсов лечения Зиртеком при атопических заболеваниях у детей [1, 2]. Вероятно, при кратковременном приёме цетиризина преобладают эффекты, обусловленные его антигистаминными свойствами, а при его длительном приёме проявляется противовоспалительный эффект. Полученные результаты позволяют предположить, что противовоспалительный эффект Зиртека обусловлен его влиянием на макрофаги.

Наше исследование продемонстрировало способность Зиртека восстанавливать сниженный уровень sCD14 у детей с аллергическими заболеваниями почти до нормальных значений. В литературе имеются сведения не только о том, что высокий уровень sCD14 коррелирует с низкой концентрацией IgE, т.к. sCD14 участвует в регуляции уровня IgE, но и о том, что CD14 непосредственно принимает участие в реакции макрофага на аллерген [17, 18]. Зарубежными учеными получены чрезвычайно интересные данные, свидетельствующие о том, что Зиртек не только подавляет аккумуляцию эозинофилов и нейтрофилов при кожной реакции на аллергены, но и способствует аккумуляции моноцитов [19]. О благоприятной роли макрофагов при аллергии говорят и данные, полученные при исследовании корреляции количества различных клеток в грудном молоке с развитием аллергических заболеваний у детей [20]. Процент макрофагов был значительно меньше в грудном молоке у матерей детей с аллергией к белку коровьего молока. Тенденцию к уменьшению частоты обструктивных бронхитов на фоне и после лечения Зиртеком у наблюдавшихся нами детей можно объяснить его благоприятным эффектом на макрофаги. В частности, способностью Зир-



## Абсолютный контроль над аллергией



# Зиртек®



**SOLVAY  
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10  
E-mail: [info@solvay-pharma.ru](mailto:info@solvay-pharma.ru)  
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)  
<http://www.allergosite.ru>

**Таблица 1.** Уровень sCD14 в сыворотке крови у наблюдаемых детей, нг/мл (M [min–max])

Время проведения исследования	Дети с atopическим дерматитом			Контрольная группа
	получавшие цетиризин в течение 2 нед	получавшие цетиризин в течение 4 мес	не получавшие цетиризин	
До лечения	1195* (627–1417)	1256* (619–1456)	1175* (608–1436)	1968 (1110–2358)
Сразу после окончания лечения цетиризином (у детей, не получавших препарат — через 4 мес после первого исследования)	1318** (642–1510)	1885 (780–2189)	1210** (612–1517)	–
Через 2 мес после окончания лечения цетиризином (у детей, не получавших препарат — через 6 мес после первого исследования)	1280** (638–1486)	1650* (723–1982)	1235** (604–1498)	–

Примечание:

\* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой;

\*\* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой и группой детей, получавших цетиризин в течение 4 мес.

**Таблица 2.** Значение индекса SCORAD у детей с atopическим дерматитом в наблюдаемых группах, баллы (M [min–max])

Время проведения исследования	Дети с atopическим дерматитом		
	получавшие цетиризин в течение 2 нед	получавшие цетиризин в течение 4 мес	не получавшие цетиризин
До лечения	47 (26–64)	51 (33–72)	49 (25–69)
Сразу после окончания лечения цетиризином (у детей, не получавших препарат — через 4 мес после первого исследования)	25* (13–46)	14* (6–29)	37 (23–62)
Через 2 мес после окончания лечения цетиризином (у детей, не получавших препарат — через 6 мес после первого исследования)	36 (20–55)	24* (12–37)	41 (26–64)

Примечание:

\* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой детей, не получавших цетиризин.

тека повышать концентрацию sCD14, который стимулирует Th1 и повышает продукцию интерферона- $\gamma$ , осуществляющего противовирусную защиту [13]. Возможно также опосредованное влияние Зиртека за счёт его способности подавлять экспрессию ICAM-1/CD54 на клетках носового эпителия и стромальных клетках, поскольку ICAM/CD54 является главным рецептором для риновирусов, и снижение его экспрессии на клетках носового эпителия препятствует возникновению риновирусной инфекции [21].

Таким образом, у детей с аллергическими заболеваниями снижена концентрация в крови sCD14 — молекулы, которая участвует в механизмах противoinфекционной и противоаллергической защиты. Длительная терапия Зиртеком не только улучшает состояние детей с аллергическими заболеваниями, но и приводит к нормализации уровня sCD14. Мы предполагаем, что лечебный и профилактический эффект цетиризина при аллергических заболеваниях во многом обусловлен его способностью улучшать функции макрофагов в ответ на инфекционные и аллергические стимулы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diepgen T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 month // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — V. 13. — P. 278–286.
2. Walsh G.M. Anti-inflammatory properties of antihistamines: an update // *Clinical & Experimental Allergy Reviews.* — 2005. — V. 5. — 21 p.
3. Michel L., De Vos C., Jean-Louis F., Dubertret L. Cetirizine effects on IgE-dependent reaction in human skin. 11-Oct-1991;4. 2ND Congr. Of the Eur. Academy of Dermatology and Venerology: skin inflammation, cells and mediators. 11-Oct-1991. Athens. Greece.
4. Wasserfallen J.B., Leuenberger P., Pecoud A. Effect of cetirizine, a new h1 antihistamine, on the early and late allergic reactions in a bronchial provocation test with allergen // *J. Allergy Clin. Immunology.* — 1993. — V. 91. — P. 1189–1197.
5. Нишева Е.С. Патогенетическая гетерогенность пищевой аллергии у детей как основа для совершенствования диагностики и терапии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб. — 1996. — 51 с.
6. Нишева Е.С. с соавт. Исследование механизмов хронического воспаления при аллергических заболеваниях у детей // *Педиатрия.* — 2001. — Т. 5. — С. 9–14.
7. Holt P.G., Stumbles P.A. Regulation of immunological homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 105. — P. 421–429.
8. Von Bubnoff D., Scheler M., Hinz T. et al. Comparative immunophenotyping of monocytes from symptomatic and asymptomatic atopic individuals // *Allergy.* — 2004. — V. 59. — 933 p.

9. Frey E.A., Miller D.S., Jahr T.J. et al. Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide // *J.Exp.Med.* — 1992. — V. 176. — P. 1665–1671.
10. Arias M.A., Rey Nores J.E., Vita N. et al. Human B cell function is regulated by interaction with soluble CD14: opposite effects on IgG1 and IgE production // *J. Immunol.* — 2000. — V. 164. — P. 3480–3485.
11. Jones C.A., Holloway J.A., Poppelwell E.J. et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluids and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109. — P. 858–866.
12. Zdosek H.A., Jenmalm M.C.. Reduced levels of soluble CD14 in atopic children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — V. 34. — P. 532–539.
13. Guerra S., Lohman I.C., Halonen M. et al. Reduced interferon production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 169. — P. 70–76.
14. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Dermatol Venerol.* — 1980. — Suppl. 92. — P. 44–47.
15. Baldini M., Lohman C., Halonen M. et al. A polymorphism in the 5 flanking region of the CD14 gene is associated with total serum immunoglobulin E // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1999. — V. 20. — P. 976–983.
16. Koppelman G.H., Reijmerink N.E., Stine C.O. et al. Association of promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 163. — P. 965–969.
17. Baldini M., Vercelli D., Martinez F.D. Review article CD14: an example of gene by environment interaction in allergic disease // *Allergy.* — 2002. — V. 57. — P. 188–196.
18. Liu D.C.-F., Chen Y.-L., Chang W.T. et al. Mite allergen induces nitric oxide production in alveolar macrophage cell lines via CD14/njll-like receptor 4, and is inhibited by surfactant protein D // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — V. 35. — P. 1615–1621.
19. Fadel R., Herpin-Richard N., Rihoux J.P., Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2hcl on eosinophil migration in vivo. Cetirizine is a new era in allergotherapy. Brussels, Belgium. — 1987. — P. 31–36.
20. Jarvinen K.-M., Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — V. 13. — P. 244–254.
21. Mincarini M., Cagnoni F., Canonica G.W. et al. Quantitative flow cytometric analysis of the effects of cetirizine on the expression of ICAM1/CD54 on primary cultured nasal cells // *Allergy.* — 2000. — V. 55. — P. 226–232.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории педиатрии 2006 года\*



**Н.П. Гундобин**

**25 лет** — Постановление Совета Министров СССР и ВЦСПС «О порядке введения частично оплачиваемого отпуска по уходу за ребёнком до достижения им возраста 1 года и других мероприятий по усилению государственной помощи семьям, имеющим детей» (1981).

\*\*\*

**125 лет** — метод профилактики новорождённых от гонорейного поражения глаз (K. Crede, 1881).

**125 лет** — описание тяжёлых нарушений нервной системы у детей

(болезнь Тея-Сакса, W. Tay, 1881, B. Sachs, 1887).

**100 лет** — открытие палочки коклюша (J. Bordet, O. Gengou, 1906).

\*\*\*

**125 лет** — «Клинические лекции о распознавании и лечении катаров кишок у детей, в особенности у грудных» (Н.Ф. Филатов, 1881).

**100 лет** — «Особенности детского возраста. Основные факты к изучению детских болезней» (Н.П. Гундобин, 1906).

**100 лет** — «Handbuch der Kinderheilkunde» («Руководство по педиатрии»: Тт. 1-5 (M. Pfaundler, A. Schlossmann, 1906).

**75 лет** — «Практическая гематология детского возраста» (А.Ф. Тур, 1931).

\*\*\*

**75 лет** первой кафедре детской хирургии с клиникой при детской больнице им. Н.Ф. Филатова (II Московский медицинский институт. Москва, 1931).

**75 лет** педиатрическому факультету Омского медицинского института — единственному в течение ряда лет на территории Урала, Сибири, Дальнего Востока (1931).



**А.Ф. Тур**

**100 лет** Комиссии по борьбе с детской смертностью в Москве при Обществе русских врачей в память Н.И. Пирогова (1906).

**100 лет** I Всероссийскому съезду по педагогической психологии (Петербург, 1906).

\* Составители: Н.П. Воскресенская, Е.Н. Былинский (Отдел истории медицины и здравоохранения Национального НИИ общественного здоровья РАМН).

В.А. Ревякина, О.Ф. Лукина, Н.И. Студеникина, Н.А. Арсентьева, Л.Л. Виленчик

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ, ПОДРОБНО ОПИСАНА ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ МЕСТНЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ИССЛЕДОВАНО СОСТОЯНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ОБСУЖДЕНЫ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЗЕЛАСТИН, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

### Контактная информация:

Ревякина Вера Афанасьевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая аллергологическим отделением  
№ 2 Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-24-21  
Статья поступила 30.03.2006 г.,  
принята к печати 18.05.2006 г.

68

Многие практикующие врачи сталкиваются с проблемой аллергического ринита, тяжёлое течение которого существенно отражается на повседневной активности ребёнка, влияет на успеваемость в школе, нарушает сон, ограничивает занятия физкультурой и спортом. Многие годы врачи различных специальностей пытаются оказать влияние на течение заболевания, однако не всегда добиваются желаемого эффекта. Несмотря на большое количество лекарственных средств, применяемых для лечения аллергического ринита, проблема терапии этого заболевания у детей далека от полного разрешения [1, 2]. Весь комплекс современных терапевтических мероприятий, включающих элиминацию причинно-значимых аллергенов, применение фармакологических препаратов с различными точками приложения, проведение специфической иммунотерапии (аллерговакцинации) и обучение пациентов и их родителей, не всегда приводит к желаемому результату [3]. Возникают новые проблемы, связанные с индивидуальной чувствительностью организма к аллергенам и фармакологическим препаратам, с психологическими факторами, влияющими на эффективность терапии, течение и исход болезни.

В связи с этим, актуальным остаётся изучение особенностей клинического течения аллергического ринита у детей и повышение эффективности терапии. Кроме того, актуальным представляется выявление детей с высоким риском развития бронхиальной астмы среди пациентов с аллергическим ринитом.

Задачами исследования явились:

1. изучение особенностей клинического течения аллергического ринита у детей в зависимости от спектра сенсibilизации и определение её влияния на характер симптомов и тяжесть течения болезни;
2. исследование функционального состояния лёгких с оценкой степени бронхиальной реактивности у детей с аллергическим ринитом;
3. изучение влияния различных видов терапии на течение аллергического ринита и реактивность бронхов.

Под наблюдением находились 80 детей (50 мальчиков, 30 девочек), страдающих аллергическим ринитом в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст —  $10,3 \pm 2,9$  года). Контрольную группу составили 40 детей в возрасте от 5 до 15 лет с неотягощённым анамнезом по аллергическим болезням и не имеющих заболеваний органов дыхания.

V.A. Revyakina, O.F. Lukina, N.I. Studenikina, N.A. Arsenyeva, L.L. Vilenchik

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

### Allergic rhinitis as a risk factor of the development of bronchial asthma in children

IN THE ARTICLE THE PROBLEMS OF CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN ARE VIEWED, THE THERAPY WITH LOCAL ANTIHISTAMINES IS DETAILED. THE STATE OF BRONCHIAL REACTIVITY IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS HAS BEEN STUDIED, THE METHODS OF THE PROPHYLAXIS OF BRONCHIAL ASTHMA PROGRESS ARE DISCUSSED.

**KEY WORDS:** ALLERGIC RHINITIS, BRONCHIAL ASTHMA, AZELASTINE, CHILDREN, TREATMENT.

Клиническую диагностику аллергического ринита проводили на основании характерных жалоб и симптомов у ребёнка (ринорея, зуд в носу, чихание, заложенность носа) с балльной оценкой выраженности основных симптомов (0 баллов — симптомы определяются, но не приносят беспокойства; 1 балл — симптомы чётко определяются, приносят минимальное беспокойство; 2 балла — симптомы чётко определяются, умеренно выражены, не нарушают активность пациента; 3 балла — симптомы ярко выражены, значительно нарушают активность, повседневную деятельность и сон).

Классификация аллергического ринита, помимо учёта периода возникновения симптомов (сезонный или круглогодичный), в соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ (2003) в программе «ARIA», предусматривает определение выраженности симптомов и степень снижения качества жизни. На основании данных критериев выделено «лёгкое», «среднетяжёлое» и «тяжёлое» течение заболевания. Определение «лёгкое течение» означает, что у пациента присутствуют незначительные клинические признаки, не нарушающие дневную активность и/или сон. При среднетяжёлом течении симптомы нарушают сон пациента, препятствуют учёбе, занятиям спортом. В случае тяжёлого течения симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью, если не получает лечения. Всем детям, помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, было проведено ультразвуковое исследование придаточных пазух носа, определение концентрации общего IgE в сыворотке крови, сенсibilизации к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам; исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД), степени реактивности бронхов и назальной проходимости (риноманометрия).

Для определения реактивности дыхательных путей был применён «резервуарный» метод неспецифического провокационного тестирования (с дозированием количества провоцирующего агента) с использованием синтетического деривата ацетилхолина — метахолина. Обязательным условием для проведения исследования было отсутствие каких-либо симптомов острого респираторного заболевания за последние 6 нед. Для исследования использовали прибор «Парипровотест II» (Пари, Германия).

На начальном этапе оценивали исходную ФВД пациента. На следующем этапе (при нормальных показателях ФВД) проводили ингаляцию физиологическим раствором, а затем следовала серия из 5 ингаляций нарастающих объёмов аэрозоля метахолина неизменной концентрации (0,33% раствор). Каждая ингаляция завершалась исследованием показателей ФВД. Время экспозиции между ингаляцией и контролем ФВД не превышало 2 мин. В результате тестирования определяли кумулятивную дозу метахолина (ПД<sub>20</sub>), вызывающую снижение показателя объёма форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) на 20% от исходного значения. Степень реактивности бронхов расценивали как высокую если ПД<sub>20</sub> составляла до 30 мкг метахолина, среднюю — при ПД<sub>20</sub> 31–120 мкг, низкую — при ПД<sub>20</sub> 121–480 мкг.

Назальную проходимость оценивали методом активной передней риноманометрии с использованием компьютерного риноманометра «Риноскрин» (фирма «Егер», Германия).

В зависимости от вида сенсibilизации были выделены следующие клинические варианты аллергического ринита: сезонный — у 28 (35%) пациентов, круглогодичный — у 28 (35%), смешанный — у 24 (30%). У 34 (42,5%) детей те-

чение заболевания было лёгким, у 21 (26,2%) — среднетяжёлым, у 25 (31,3%) — тяжёлым.

При сезонном аллергическом рините симптомы заболевания были непостоянными и возникали только в период цветения растений, к аллергенам которых был чувствителен пациент. У этих больных чаще, чем у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, отмечались чихание, ринорея и зуд в полости носа. Заложенность носа присутствовала только у трети больных. Полный симптомокомплекс болезни наблюдали только при её среднетяжёлом и тяжёлом течении. Отмечено частое (в 89% случаев) сочетание сезонного аллергического ринита с аллергическим конъюнктивитом.

Симптомы круглогодичного аллергического ринита были периодическими или постоянными без выраженных колебаний на протяжении года. Наиболее часто наблюдалась заложенность носа, которая была единственным симптомом заболевания, даже при его тяжёлом течении. Зуд в полости носа наблюдали в 2,4 раза реже, чем при сезонном аллергическом рините. Характерным было редкое вовлечение в аллергический процесс конъюнктивы (у 7% больных).

Клиническая картина смешанной формы аллергического ринита характеризовалась более выраженной (по сравнению с круглогодичным аллергическим ринитом) заложенностью носа на протяжении года с присоединением симптомов пыльцевой аллергии в период цветения. Следует отметить, что большинство больных в дебюте заболевания имели только сезонные проявления ринита.

Диагноз сезонного аллергического ринита был установлен в первые 3 года заболевания у 85,7% детей, в то время как у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом — только в 35,7% случаев. Смешанную форму в указанный срок диагностировали у 62,5% пациентов.

Повышенная концентрация общего IgE в сыворотке крови выявлена у 78% детей, большинство из которых имели среднетяжёлое и тяжёлое течение аллергического ринита. Выявлена прямая корреляционная связь между давностью аллергического ринита и концентрацией общего IgE в сыворотке крови ( $r = +0,78$ ).

При ультразвуковом исследовании придаточных пазух носа у 61% детей выявлены явления риносинусита (симметричное утолщение слизистой оболочки носовых ходов, снижение воздушности или пристеночный отёк слизистой оболочки верхнечелюстных пазух), что свидетельствует о частом вовлечении в аллергический процесс придаточных пазух носа.

Результаты риноманометрического исследования детей представлены в табл. 1. Снижение суммарного воздушного потока через нос ниже 80% от должных значений в период обострения отмечено у 76,2% больных с аллергическим ринитом. У 20 (20%) пациентов значения суммарного воздушного потока находились в пределах 70–80% от должных значений. Статистически значимых различий между пациентами с нормальной и сниженной проходимостью носовых ходов при различных клинических вариантах не выявлено. Нарушения назальной проходимости чаще выявляли при тяжёлой форме аллергического ринита (по сравнению с лёгкой,  $p < 0,05$ ).

Все показатели ФВД у детей с различными клиническими формами аллергического ринита были в пределах нормы. При первичном обследовании тест на гиперреактивность бронхов с метахолином был положительным у 52 детей (65%), отрицательным — у 28 (35%). В группе детей с положительным тестом у 1 ребёнка гиперреактивность бронхов была высокой степени, у 20 детей — средней, у 31 — низкой. У всех 40 пациентов контрольной группы

**Таблица 1.** Показатели риноманометрии у детей с различными клиническими вариантами ринита

Показатели	Группа 1, сезонный аллергический ринит (n = 28)	Группа 2, круглогодичный аллергический ринит (n = 28)	Группа 3, смешанный аллергический ринит (n = 24)	Значение p
Воздушный поток справа [M( $\delta$ )], мл/с	265,2 (136,4)	235,6 (108,8)	284,4 (235,8)	> 0,05
Сопrotивление справа [M( $\delta$ )], Па/см/с	0,74 (0,46)	0,79 (0,45)	2,86 (1,3)	> 0,05
Воздушный поток слева [M( $\delta$ )], мл/с	257,5 (102,2)	225,2 (107,3)	324,5 (267,2)	> 0,05
Сопrotивление слева [M( $\delta$ )], Па/см/с	0,67 (0,28)	0,91 (0,76)	0,81 (0,75)	> 0,05
Суммарный воздушный поток [M( $\delta$ )], мл/с	522,2 (176,3)	482,5 (182,5)	592,3 (381,2)	> 0,05
Суммарный воздушный поток [медиана], % должных значений	89,6	83,2	81,3	< 0,05

провокационный тест был отрицательным. Таким образом, для большинства детей с аллергическим ринитом характерна пороговая чувствительность к метахолину, более высокая по сравнению с пациентами без аллергических заболеваний. Тест с метахолином чаще был отрицательным при сезонном аллергическом рините (57%), чем при круглогодичном и смешанном варианте (21 и 25% соответственно).

При сравнительном анализе средних значений ПД<sub>20</sub> у детей с положительным провокационным тестом (табл. 2), статистически значимых различий между различными клиническими вариантами аллергического ринита не обнаружено. Тем не менее, при низкой степени гиперреактивности бронхов более высокие значения ПД<sub>20</sub> отмечены у детей с сезонным аллергическим ринитом, чем при круглогодичном.

Корреляционной связи между продолжительностью болезни и степенью гиперреактивности бронхов установлено не было. Обнаружена прямая корреляционная связь между значениями ПД<sub>20</sub> и концентрацией общего IgE в сыворотке крови у детей с аллергическим ринитом ( $r = 0,5$ ). Более высокие концентрации общего IgE в сыворотке крови выявлены у пациентов со средней степенью гиперреактивности бронхов по сравнению с больными с отрицательным метахолиновым тестом или низкой степенью гиперреактивности бронхов.

Анализ предшествующей терапии показал, что у наблюдаемых детей лечение аллергического ринита проводили лишь в 62,5% случаев. Курсовое использование традиционного лечения отмечено у 51,2% детей, эпизодическое — у 11,3%. Выполнение общепринятых стандартов лечения аллергического ринита с учётом остроты и тяжести клинических проявлений, а также возраста ребёнка зафиксировано только у 27,5%. Чаще всего для купирования симптомов обострения применяли деконгестанты, у 31,5% детей это был единственный вид лекарственной терапии. Местные кромоны применяли для купирования острых проявлений аллергического ринита, а не для базисной противо-

воспалительной терапии. В 6,3% случаев назначали топические глюкокортикоиды. Практически не назначали местные антигистаминные препараты. В 42,5% применяли системные антигистаминные препараты. По-прежнему, предпочтение отдаётся лечению антигистаминными препаратами первого поколения, назначаемых короткими курсами (по 7 дней). Специфическую иммунотерапию пыльцевыми аллергенами проводили только у 14 пациентов, хороший терапевтический эффект был достигнут у 85,7% детей.

Таким образом, анализ предшествующей терапии показал, что даже при своевременно установленном диагнозе, рекомендации по ступенчатому лечению аллергического ринита в педиатрической практике не выполняются. Наиболее часто ошибки допускались при назначении местных препаратов. Прослеживалось частое и неконтролируемое применение деконгестантов при отсутствии патогенетической терапии.

Лечение наблюдаемых пациентов было основано на принципах ступенчатого подхода, ориентированного на оценку степени тяжести течения аллергического ринита. У пациентов с лёгким течением в период обострения применяли топические и системные антигистаминные препараты, в качестве профилактического средства — местные кромоны длительными курсами.

Системным антигистаминным препаратам посвящены многочисленные обзоры и публикации. Они эффективны для купирования зуда, чихания и ринореи, но не действуют на заложенность носа, в связи с чем их часто применяют в составе комбинированной терапии.

В меньшей степени в отечественной литературе освещены вопросы применения местных антигистаминных препаратов у детей с аллергическим ринитом. Местные антигистаминные препараты, выпускаемые в виде назальных аэрозолей или капель, достаточно эффективны при аллергическом рините. Именно к этим препаратам в последние годы возрос интерес практических врачей. Их часто используют при лёгком и среднетяжёлом течении аллерги-

**Таблица 2.** Средние значения ПД<sub>20</sub> (мкг метахолина) у детей с различными клиническими вариантами аллергического ринита

Степень гиперреактивности бронхов	Группа 1, сезонный аллергический ринит (n = 28)	Группа 2, круглогодичный аллергический ринит (n = 28)	Группа 3, смешанный аллергический ринит (n = 24)	Значение p
Низкая [M( $\delta$ )]	327 (99)	221 (84)	284 (116)	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Средняя [M( $\delta$ )]	80 (25)	74 (32)	57 (15)	> 0,05
Средние значения ПД <sub>20</sub> , [медиана]	151	142	181	> 0,05

$p_1$  — при сравнении групп 1 и 2;  $p_2$  — при сравнении групп 1 и 3;  $p_3$  — при сравнении групп 2 и 3.

ческого ринита в качестве монотерапии. Особое место среди местных антигистаминных препаратов занимает азеластин (Аллергодил, Аста Медика АГ, Германия).

Азеластин обладает широким спектром противоаллергического действия. Он не только оказывает антигистаминный эффект, но и блокирует другие медиаторы, участвующие в развитии аллергического воспаления, оказывая противоаллергическое и противовоспалительное действие. Препарат выпускается в форме назального спрея и глазных капель, он предназначен для лечения и профилактики сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита. В качестве профилактического средства его можно назначать на протяжении от 3 до 6 мес.

Терапевтическое действие препарата начинается в течение первых 15 мин и продолжается 12 ч. Назальный спрей разрешён к применению у детей старше 6 лет, его вводят по одной дозе (0,14 мг/0,14 мл) в каждый носовой ход 2 раза в день. Препарат в форме глазных капель (0,05%, по 1–2 капли в каждый глаз 2 раза в день) можно применять у детей старше 4 лет. Эффект проявляется через 10 мин и сохраняется в течение 12 ч.

Изучение клинической эффективности азеластина (Аллергодил) у 37 детей в возрасте от 7 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом (в основном с лёгким и среднетяжёлым течением) показало, что у 29 (78,4%) из них отмечалась положительная динамика в виде уменьшения ринореи, чихания, и зуда в полости носа. До начала терапии средний балл выраженности симптомов сезонного аллергического ринита  $M(\delta)$  составил 3,75 (0,43), после окончания — 0,45 (0,21). Длительность лечения препаратом, который применяли в виде монотерапии, составила 28 дней. Переносимость азеластина (Аллергодил) оценивалась как самим пациентом или его родителями, так и лечащим врачом на протяжении всего периода наблюдения. Переносимость препарата в большинстве случаев была хорошей. Из побочных эффектов, отмечавшихся у 4 пациентов, зарегистрированы появление жжения в носу и горького привкуса во рту.

Наш опыт применения азеластина (Аллергодил) показал, что препарат является эффективным средством профилактики и лечения аллергического ринита у детей, особенно при необходимости быстрого купирования симптомов. В лёгких случаях допустима монотерапия, а в более тяжёлых препарат применяют в составе комбинированного лечения.

С целью изучения влияния патогенетической терапии на гиперреактивность бронхов наблюдаемые дети были разделены на две группы. Оказалось, что среди детей, получавших патогенетическую терапию аллергического ринита, отрицательные результаты теста наблюдались чаще, чем среди не лечившихся (табл. 3). Статистически значимых различий средних значений ПД<sub>20</sub> между двумя группами детей в зависимости от наличия терапии аллергического ринита не обнаружено, что можно объяснить преобладанием лёгких форм заболевания в группе пациентов, не получавших лечения.

В группе не лечившихся детей у 86,7% больных тест с метахолином был положительным. У 50% детей с положительным тестом патогенетическая терапия не проводилась. У всех пациентов, получавших длительные курсы пероральных антигистаминных препаратов второго поколения, тест с метахолином был отрицательный.

Результаты влияния различных видов терапии на гиперреактивность бронхов у детей с аллергическим ринитом представлены в табл. 4. В зависимости от проводимой терапии дети были разделены на три группы. В первой груп-

# Аллергодил®

назальный спрей



глазные капли

**Препарат первого выбора для  
лечения аллергического ринита  
и конъюнктивита**

▲ **Тройной механизм действия**

мембраностабилизирующий

антигистаминный

противовоспалительный

**Профилактика обострений  
и лечение аллергического ринита  
и конъюнктивита**

▲ **Немедленное облегчение симптомов**

▲ **Высокая эффективность без  
системного действия**



РУ №№: П № 012735/02-2001, П N012735/01

PLIVA allergy

круглый год

**Таблица 3.** Результаты теста с метахолином у детей с аллергическим ринитом в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Пациенты, не получающие лечение (n = 30)	Пациенты, получавшие лечение (n = 50)	Значение p
Отрицательный тест, %	13	48	< 0,001
Низкая степень гиперреактивности бронхов, %	54	30	< 0,01
Средняя степень гиперреактивности бронхов, %	33	20	< 0,05
Высокая степень гиперреактивности бронхов, %	0	2	–

**Таблица 4.** Динамика показателей средних значений ПД<sub>20</sub> у детей с аллергическим ринитом под влиянием различных видов терапии

ПД <sub>20</sub> , мкг метахолина	Специфическая иммунотерапия (n = 13)	Ингаляционные кромоны (n = 6)	Топические глюкокортикоиды (n = 9)
До лечения [M(δ)]	230 (163)	93 (50)*	115 (45)
После лечения [M(δ)]	325 (160)	229 (159)*	208 (143)
Средний прирост ПД <sub>20</sub>	95	135*	93

\* — статистически значимые различия (p < 0,05) при сравнении показателей до и после лечения.

пе дети получали специфическую иммунотерапию. Во вторую вошли дети с лёгким течением аллергического ринита в период ремиссии и низкими значениями ПД<sub>20</sub> (не более 160 мкг метахолина), получавшие ингаляционные кромоны (кромоглициевую кислоту, недокромил) в течение 3 мес. В третьей группе со среднетяжёлым и тяжёлым течением аллергического ринита применяли топические глюкокортикоиды. После проведения повторного тестирования снижение чувствительности бронхов в виде увеличения показателей ПД<sub>20</sub> отмечено у 17 (61%) больных. У 5 (18%) детей отмечено повышение гиперреактивности бронхов, у 6 (21%) пациентов тест остался отрицательным. После проведённой терапии увеличилось количество детей с отрицательным провокационным тестом и пациентов с низкой степенью гиперреактивности бронхов. Статистически значимый прирост значений ПД<sub>20</sub> после лечения получен только при использовании ингаляционных кромонов. У 62% детей, получавших специфическую иммунотерапию, тест с метахолином стал отрицательным.

За 2 года последующего наблюдения бронхиальная астма развилась у 8,75% наблюдаемых детей с аллергическим ринитом. У большинства детей с дебютировавшей бронхиальной астмой течение аллергического ринита было среднетяжёлым и тяжёлым, у всех пациентов результаты провокационного теста с метахолином были положительными. Сенсibilизация причинно-значимыми аллергенами у всех детей была сильной или очень сильной, концентрация общего IgE в сыворотке крови превышала 400 МЕ/мл. Большинству этих детей до госпитализации в наше отделение терапию аллергического ринита не проводили.

Таким образом, проведённые исследования показали целесообразность исследования реактивности дыхательных путей у детей, страдающих аллергическим ринитом для выявления группы риска по развитию бронхиальной астмы. Эти дети нуждаются в дальнейшем диспансерном наблюдении и подборе терапии, направленной на уменьшение гиперреактивности бронхов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергический ринит у детей: пособие для врачей. — М., 2002. — 80 с.
2. Гарщенко Т.И. Современная терапия аллергических ринитов у детей // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 5. — С. 273–278.
3. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 200) // Российская ринология. — 2000. — № 3. — С. 5–23.



О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Применение комбинированного препарата фенотерола и ипратропия бромида в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний лёгких у детей

В СТАТЬЕ РАССМОТРЕН СЛОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЁГКИХ У ДЕТЕЙ И ЕГО ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО БРОНХОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИЯ БРОМИД («БЕРОДУАЛ»); ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ПРЕПАРАТА  $\beta_2$ -АДРЕНОМИМЕТИК (ФЕНОТЕРОЛ) И АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО (ИПРАТРОПИЯ БРОМИД) ДОПОЛНЯЮТ БРОНХОРАСШИРЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА. ПРИВЕДЕНЫ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРИЁМА ПРЕПАРАТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХРОНИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ, БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ, БРОНХОДИЛАТАТОРЫ, ДЕТИ.

73

## Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна,  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник  
пульмонологического отделения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-93-31  
Статья поступила 06.03.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

Болезни органов дыхания у детей остаются на сегодняшний день самой частой педиатрической патологией, по официальным данным на них приходится в среднем 60% общей заболеваемости. Особую группу составляют хронические неспецифические заболевания лёгких, распространённость которых за последние годы увеличилась от 6 до 35%. Эта группа заболеваний отличается обычно тяжёлым течением, которое часто приводит к ранней инвалидизации детей и подростков. Среди них можно отметить хроническую пневмонию, врождённые пороки развития лёгких и бронхов, синдром Зиверта–Картагенера, синдром Уильямса–Кемпбелла, хронический бронхит, хронический бронхолит с облитерацией, муковисцидоз и др. [1, 2].

Хроническое воспаление в бронхолёгочной системе формируется на основе врождённых пороков развития лёгких и бронхов, сопровождающихся дискинезией бронхов, гиперсекрецией, нарушением дренажной функции бронхов, застоем бронхиального секрета и его инфицированием, которое в свою очередь приводит к развитию тяжёлого хронического бронхита, бронхоэктазов и бронхиальной обструкции [3–5].

Бронхообструктивный синдром — клинический симптомокомплекс, наблюдаемый у больных с генерализованным нарушением проходимости бронхиальных путей. Ведущие проявления бронхообструктивного синдрома — экспираторная одышка и приступы удушья. Бронхиальная обструкция способствует рецидивирующему течению инфекционного и воспалительного процесса и создаёт основу для его прогрессирования и распространения. Ей придают ведущее значение в развитии эмфиземы, бронхоэктазий, пневмосклероза [6].

## O.I. Simonova

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

**The value of the compound drugs formoterol and ipratropium bromide in complex treatment of chronic nonspecific lung diseases in children**

THE COMPLEX MECHANISM OF DEVELOPMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES IN CHILDREN AND ITS EFFECTIVE THERAPY WITH THE COMPOUND BRONCHODILATOR BERODUAL ARE DISCUSSED. BERODUAL COMPRISES  $\beta_2$ -ADRENORECEPTOR AGONIST — FENOTEROL AND ANTICHOLINERGIC DRUG — IPATROPIUM BROMIDE, THAT AMPLIFY BRONCHODILATORY ACTION OF EACH OTHER. INDICATIONS, CONTRAINDICATION AND INTAKE PECULIARITIES ARE ILLUSTRATED. **KEY WORDS:** CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES, BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME, BRONCHODILATORS, CHILDREN.

Восстановление бронхиальной проходимости составляет одну из главных задач лечения и реабилитации больных. При этом необходимо учитывать возможность преобладания различных патогенетических механизмов в формировании бронхиальной обструкции и их сочетаний. Механизмы нарушений можно разделить на две группы. Первая группа — обратимые: 1) воспалительный отёк и инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек; 2) нарушения мукоцилиарного транспорта, обтурация просвета бронхов вязким секретом; 3) бронхоспазм. Вторая группа — необратимые: 1) фибропластические изменения стенок бронхов; 2) стеноз, деформация и облитерация просвета бронхов; 3) экспираторный коллапс бронхов, наличие эмфиземы лёгких [7].

У детей термин «бронхообструктивный синдром» при воспалительных заболеваниях органов дыхания применяют часто. Бронхообструктивный синдром при хронических неспецифических заболеваниях лёгких у детей всегда имеет смешанный генез. Сложный механизм развития бронхиальной обструкции и его отличительные особенности создают серьёзные проблемы в проведении дифференциальной диагностики и терапии [8, 9].

К развитию бронхообструктивного синдрома у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких приводят следующие причины: стойкие морфологические изменения в лёгких (деформация бронхов, бронхомалация); хроническое воспаление, вызванное бактериальной флорой; мукостаз (увеличение количества и застой слизи в бронхиальном дереве, повышение её вязкости); воспалительные изменения стенок бронхов (отёк, клеточная инфильтрация). В 50% случаев присутствуют другие причины — рефлекторные и аллергические механизмы (бронхоспазм, особенно у детей с сопутствующей бронхиальной астмой или различными проявлениями аллергии — дерматит, ринит, пищевая и лекарственная аллергия). Существуют данные о связи бронхообструктивного синдрома с выделяемой из мокроты патогенной микрофлорой, например с *Moraxella catarrhalis*, грибами *Candida* (81%) [10].

Частота выраженных клинических признаков бронхообструкции у детей при хронических неспецифических заболеваниях лёгких по данным Е.В. Середы составляет 24%, а по данным функциональных исследований О.Ф. Лукиной — 40% [11]. Клинически бронхиальная обструкция проявляется следующими симптомами: удлинением фазы выдоха при спокойном и особенно при форсированном дыхании, свистящими хрипами на выдохе, которые хорошо слышны при форсированном дыхании и в положении лёжа, симптомами обструктивной эмфиземы лёгких. Для обструктивного синдрома при хроническом бронхите у детей характерен ряд особенностей. Одышка в покое бывает менее выраженной, отсутствуют характерные приступы затруднённого дыхания, удушья, при использовании бронходилататоров эффект наступает медленно [12, 13]. У детей с муковисцидозом бронхообструктивный синдром может быть в 5–15% случаев обусловлен бронхолёгочным аспергиллёзом, который проявляется типичными приступами затруднённого дыхания со спастическим кашлем [14].

Бронхиальная обструкция часто принимает хроническое течение, усиливаясь при обострении основного заболевания, поэтому терапия при хронических неспецифических заболеваниях лёгких должна быть комплексной: антибактериальные, муколитические, бронхорасширяющие препараты и кинезиотерапия (дренаж бронхиального дерева).

Важное значение имеет необратимость, частичная обратимость или полная обратимость бронхиальной обструкции. Проведение тестов с ингаляционными бронходилататорами решает вопрос об обратимости выявленной обструкции

дыхательных путей [15]. Эти тесты широко применяют как у детей с бронхиальной астмой, так и при хронических неспецифических заболеваниях лёгких. Более чем у половиной детей с хронической пневмонией и бронхообструктивным синдромом выявляют достоверный прирост величины объёма форсированного выдоха за первую секунду на ингаляцию бронхолитика. В педиатрической практике прирост объёма форсированного выдоха за первую секунду на 12% и более по сравнению с исходным значением оценивают как положительный ответ на ингаляцию бронхолитика. С другой стороны прирост в 12% может составлять и 120, и 250, и 360 мл. В связи с этим предлагают проводить оценку ответа на ингаляцию бронхолитика по абсолютному приросту величины объёма форсированного выдоха за первую секунду. Увеличение объёма форсированного выдоха за первую секунду на 190 мл и более можно расценивать как положительный ответ на ингаляцию бронходилататора. В некоторых случаях при наличии минимальных нарушений бронхиальной проходимости все показатели после ингаляции бронхолитика достигают границ нормы, а прирост объёма форсированного выдоха за первую секунду составляет менее 190 мл. В таких случаях при условии налаженного сотрудничества пациента и врача, а также удовлетворительной воспроизводимости кривой поток-объём при исходном исследовании такой тест можно оценить как положительный.

При хронических бронхитах с бронхообструктивным синдромом бронхолитики (например,  $\beta_2$ -адреномиметики) начали применять относительно недавно, уделяя особое внимание разработке показаний к применению и оценке эффективности ингаляционных бронхолитиков, которые широко используют при бронхиальной астме. Лечение бронхообструктивного синдрома при хронических неспецифических заболеваниях лёгких у детей проводят бронхорасширяющими препаратами по общим правилам лечения бронхиальной астмы [16]. Собственный практический опыт показывает, что в комплексном лечении эти препараты повышают эффективность терапии (прослеживается положительная клинико-функциональная динамика).

При хронических неспецифических заболеваниях лёгких у детей в ряде случаев более эффективно применение комбинированного бронхолитического препарата фенотерол + ипратропия бромид (Беродуал, Берингер Ингельхайм, Германия); входящие в состав препарата  $\beta_2$ -адреномиметик (фенотерол) и антихолинергическое средство (ипратропия бромид) дополняют бронхорасширяющее действие друг друга.

При введении ипратропия бромида, обладающего антихолинергическим действием, происходит блокада холинергических рецепторов, что снижает тонус бронхов, уменьшает гиперсекрецию. Бронхиальный тонус определяется преимущественно парасимпатической холинергической иннервацией, он обуславливает рефлекторную бронхоконстрикцию и бронхиальную гиперреактивность. Ацетилхолин, выделяющийся в нервных окончаниях, через холинергические рецепторы приводит к сокращению гладкой мускулатуры, увеличению секреции подслизистых желёз, что и вызывает бронхообструкцию.

$\beta_2$ -Адреномиметик фенотерол, путём стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов гладкомышечных клеток, вызывает быструю бронходилатацию. Комбинация лекарственных средств с разным механизмом действия потенцирует бронхолитический эффект и увеличивает его продолжительность. Важно, что в препарате снижена доза  $\beta_2$ -адреномиметика, благодаря чему удаётся избежать побочных эффектов.

Концентрация действующих веществ в плазме крови при ингаляционном пути введения в 500–1000 раз ниже, чем

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном  
перечне ДЛО<sup>1</sup>

## Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе  
и продолжительности действия  
монокомпонентные препараты

**Безопасный клинический профиль**  
за счет снижения дозы симпатомиметика

**Расширенный спектр применения,**  
включающий бронхиальную астму,  
хроническую обструктивную болезнь легких  
(ХОБЛ) либо их сочетание у одного больного

**Возможность применения у больных  
с сопутствующей сердечно-сосудистой  
патологией**

1. Приказ Росздравнадзора №1136-Пр/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан».  
<http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1124361426.70945-9071.doc>,  
<http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1117805273.50716-32679.xls>, accessed 26.09.2005

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании  
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
тел: +7 (495) 411 78 01  
факс: +7 (495) 411 78 01  
E-mail: [info@mos.boehringer-ingenlheim.com](mailto:info@mos.boehringer-ingenlheim.com)



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
**Состав:** одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
ипратропиума бромид — 20 мкг, фенотерола гидробромид — 50 мкг.

 **Boehringer  
Ingelheim**

после введения эквивалентных доз препарата перорально, а эффект наступает быстрее. Комбинированный бронхорасширяющий препарат фенотерол + ипратропия бромид (Беродуал) выпускают в нескольких лекарственных формах, что делает его более удобным в применении [17].

◆ Дозированный аэрозоль Беродуал Н выпускают в аэрозольных баллонах, содержащих 200 доз препарата, с дозирующим клапаном ёмкостью 15 мл. В каждой дозе содержится 50 мкг фенотерола и 21 мкг ипратропия бромида. Детям старше 6 лет назначают по 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 мин не наступает облегчения дыхания, можно назначить ещё 2 ингаляционные дозы. Пациента следует информировать, что если эффект отсутствует после 4 ингаляционных доз и требуются дополнительные ингаляции, необходимо немедленно обратиться к врачу. При пользовании дозированных аэрозолей рекомендуют применять спейсер (индивидуальная пластмассовая камера, объёмом в среднем 100–200 мл), облегчающий доставку бронходилататора и не требующий сложной координации подачи препарата с актом дыхания. Форма спейсера не имеет значения. Главное, чтобы он имел два клапана: клапан вдоха и клапан на выдохе. На каждую дозу полагается сделать 4 вдоха. Например, если назначено 2 дозы препарата одновременно, то нужно сделать следующее: впрыснуть 1 дозу в спейсер и сделать 4 дыхательных маневра, то есть 4 вдоха. Затем впрыснуть вторую дозу и снова сделать 4 вдоха и т.д. В среднем это занимает 1–2 мин. Правильная методика приёма препарата в форме дозированного аэрозоля — залог его эффективности [18].

◆ Препарат также выпускают во флаконах по 20 мл в виде раствора для ингаляций. В 1 мл раствора (20 капель) содержится 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия бромида (в 1 капле — 25 мкг фенотерола и 12,5 мкг ипратропия бромида). У детей в возрасте до 6 лет (масса тела до 22 кг) суточная доза составляет 0,5 мл (10 кап) на 3 введения в день под наблюдением врача (дозу можно рассчитывать и на массу тела ребёнка — 50 мкг/кг фенотерола и 25 мкг/кг ипратропия бромида). Доза не должна превышать 0,5 мл (10 кап) на приём, что соответствует 250 мкг фенотерола и 125 мкг ипратропия бромида, до 3 раз в день. Для детей в возрасте 6–14 лет (масса тела от 22 до 44 кг) раствор назначают по 0,5–1 мл (10–20 кап.) до 4 раз в день. Введение препарата в виде аэрозоля через небулайзер более целесообразно, поскольку обеспечивает его лучшее проникновение в периферические отделы лёгких у больных с гиперсекрецией в трахеобронхиальном дереве. Особенно это важно для детей, которые не могут выполнять правильный респираторный манёвр через спейсер (например, дети до 5–6 лет

или с тяжёлым общим состоянием). Размер аэрозольных частиц, создаваемых в небулайзере, должен составлять в среднем 4,5 микрон, а воздушный поток от 4 л/мин. Лечение обычно начинают с минимальной рекомендованной дозы. Препарат разводят в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объёма в среднем 2 мл (нельзя разбавлять дистиллированной водой, так как это может спровоцировать дополнительный бронхоспазм). Время проведения ингаляции обычно составляет 3–5 мин, пока раствор не будет израсходован полностью. При необходимости ингаляции можно проводить многократно с интервалами 4–6 ч. Введение препарата более 3–4 раз в сутки не целесообразно не столько из-за токсичности, сколько из-за малой эффективности. Наличие системных эффектов при использовании высоких доз ипратропия бромида не доказано [19]. Гиперчувствительность к препарату — противопоказание к его применению. Описанные побочные эффекты включают тремор, артериальную гипотензию, ощущения сердцебиения, аритмию, тахикардию, вентиляционно-перфузионный дисбаланс, сухость во рту, нарушения аккомодации (при попадании в глаза). При правильном выборе лекарственной формы и точном расчёте суточной дозы препарат обычно хорошо переносится детьми и не вызывает нежелательных реакций, даже в случае длительного его применения в составе базисной терапии хронического бронхита.

Для оценки эффективности применения препарата у больных с бронхообструктивным синдромом рекомендуют следующие критерии.

◆ Субъективная оценка состояния: уменьшение одышки, прекращение приступов удушья, улучшение общего самочувствия.

◆ Объективная оценка состояния: результаты физического обследования (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, аускультативная картина в лёгких), положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость.

◆ Сокращение сроков пребывания в стационаре.

◆ Достижение длительной устойчивой ремиссии [20].

Таким образом, у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких для устранения бронхообструктивного синдрома, который имеет сложный патогенез, целесообразно применять комбинированный бронхорасширяющий препарат фенотерол + ипратропия бромид (Беродуал). Терапию обязательно следует проводить в составе комплексного базисного лечения этих заболеваний. Эффективность препарата повышается при использовании его в форме раствора для ингаляций через небулайзер.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рачинский С. В., Волков И. К., Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей // Детский доктор. — 2001. — № 2. — С. 63–66.
2. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Дрожжев М.Е., Гепле Н.А. Хроническая обструктивная патология лёгких как проблема пульмонологии детского возраста / В кн.: Хронические обструктивные болезни лёгких (под ред. А.Г. Чучалина). — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998 — С. 479–501.
3. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей. — М.: Научный мир, 2005. — С. 65–67.
4. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Педиатрия. — 2002. — №11(62). — С. 38–44.
5. Болезни органов дыхания у детей: руководство для врачей. Под ред. Рачинского С. В., Таточенко В. К. — М.: Медицина, 1987. — 494 с.
6. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: МИА, 1995. — 336 с.
7. Солопов В.Н. Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний лёгких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи». — Саратов: Издательство Саратовского университета, 1988. — С. 113–115.
8. Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Лечение пороков развития лёгких и бронхов у детей // РМЖ. — 1999. — Т. 7, № 11.
9. И.К. Волков, О.Ф. Лукина, И.Д. Фесенко и др. Современные принципы лечения бронхообструктивного синдрома при хронических заболеваниях лёгких у детей // Лечащий врач. — 2003. — № 8. — С. 40–42.

10. Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Терапевтические подходы к лечению бронхообструктивного синдрома у детей с хроническими заболеваниями лёгких / Методические рекомендации. Правительство Москвы. Комитет Здравоохранения. — М., 1999.
11. Лукина О.Ф. Функциональная диагностика бронхиальной обструкции у детей // Респираторные заболевания. — 2002. — № 4. — С. 7–9.
12. Артамонов Р.Г. О некоторых дискуссионных аспектах бронхообструктивных состояний у детей // Педиатрия. — 1992. — вып. 4–6. — С. 71–73.
13. Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста // Материнство и детство. — 1992. — № 6–7. — С. 18–22.
14. Шабалова Л.А. Аллергический бронхолёгочный аспергиллез у детей с муковисцидозом // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 44–49.
15. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции лёгких у детей // Лечащий Врач. — 2003. — № 3 / <http://www.osp.ru/doctore/2003/03/>
16. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). Под редакцией В.К. Таточенко. — Москва, 2000. — С. 68–69, 164.
17. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2005.
18. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день — 2003. Справочник по лекарственной терапии. — М., 2003. — С. 116, 128–130, 142, 159–160.
19. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в таблицах и схемах. М.: Издательство «Атмосфера», 2003. — 23 с.
20. Пульмонология. Клинические рекомендации. Главный редактор акад. РАМН А.Г. Чучалин. — М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». — 2005. — С. 195–196.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории педиатрии 2006 года\*

**14 января** исполняется 100 лет со дня рождения **Эдэна КЕРПЕЛЯ-ФРОНИУША** (O. Kerpel-Fronius), венгерского педиатра, академика (1970). Внёс вклад в изучение физиологии и патологии обмена веществ у детей, в частности, водно-солевого обмена у детей раннего возраста. Выделил разновидности дегидратации при желудочно-кишечных заболеваниях и токсических состояниях у детей. Выявил ведущую роль застойной гипоксии в развитии токсикоза у детей раннего возраста. Установил роль гипокалиемии в генезе функциональных нарушений миокарда, почек и других органов. Автор ряда монографий и руководств по педиатрии, изданных на нескольких европейских языках, в том числе и на русском. Был почетным членом американской Академии педиатрии и многих научных обществ мира.

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.

**23 марта** — 25 лет со дня смерти **Любена РАЧЕВА** (1904–1981), болгарского педиатра, профессора. Научные работы посвящены, главным образом, вопросам действия сульфаниламидов и антибиотиков на патологическую кишечную флору, клинике туберкулёза, туберкулинодиагностике и БЦЖ-вакцинации, стафилококковым пневмониям, ревматизму, аллергическим заболеваниям, пренатальной патологии. Автор монографии «Развитие, гигиена, питание, диареи и дистрофии детей первого года», которая была настольной книгой для нескольких поколений болгарских педиатров. Его монографии «Токсикоз в раннем детском возрасте» (1959) и «Обмен веществ в детском возрасте» (1962) переведены на русский язык.

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.

**23 мая** — 150 лет со дня рождения **Ивана Виссарионовича ТРОИЦКОГО** (1856–1923, род. в Черниговской губернии), отечественного педиатра, доктора медицины, профессора. В 1903–1919 гг. — профессор педиатрии Харьковского университета. С 1910 по 1923 г. — руководитель организованной им кафедры педиатрии в Екатеринбургском университете. Автор руководства по педиатрии «Курс лекций по болезням детского возраста» (1887). Ряд трудов посвящён фармакологии детского возраста, вопросам антенатальной профилактики, гигиене детей, этиологии детских инфекционных заболеваний. Рассматривал рахит как социальную болезнь. Внёс вклад в обоснование необходимости проведения мероприятий по охране здоровья матери и ребёнка. Был одним из инициаторов организации общества детских врачей в Киеве (1900), Харькове (1912), создания в Харькове отдела Союза борьбы с детской смертностью (1906), созыва 1-го Международного съезда педиатров (1912).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.

**13 июня** — 80 лет со дня рождения **Жерома ЛЕЖЕНА** (J. Lejeune, 1926), французского педиатра и генетика, директора Института прогенеза (1968). Внёс вклад в изучение вопросов генетики, цитогенетики и хромосомных болезней человека (болезнь Дауна и др.). Им впервые описаны случаи транслокации хромосом D/G (1959) и D/D (1960), а также синдромом кошачьего крика (Cri du chat) — врождённый комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В (1963), впоследствии названный его именем. Лауреат ряда государственных наград и премий Франции и других стран.

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.

**13 июня** — 80 лет со дня рождения **Вячеслава Александровича ТАБОЛИНА** (1926, род. в г. Владимире), российского педиатра, академика РАМН. С 1963 г. заведующий кафедрой госпитальной педиатрии (ныне кафедра детских болезней № 2, педиатрического факультета Второго Московского медицинского института (ныне Российский государственный медицинский университет). Научные работы посвящены физиологии и патологии новорождённых, а также болезням печени, почек, надпочечников, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем у детей раннего возраста. Ряд работ посвящен хронобиологии и хронофармакологии в педиатрии. Разработал и внедрил в практику многоэтапную клинко-биохимическую систему ранней диагностики наследственной и приобретённой патологии обмена веществ и пოსиндромный принцип оказания неотложной помощи новорождённым. За монографию «Наследственные болезни у детей» (с соавторами) присуждена премия им. Н.Ф. Филатова АМН (1975). Инициатор изучения биоритмологии и создания специализированных отделений патологии новорождённых. Создал школу педиатров-неонатологов.

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; *Алкоголь и потомство*. М., 1988. 110 с. (Совместно с др.)

Лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; В.А. Таболин // *Педиатрия*. 1986. № 8. С. 71; 60 лет Российской академии медицинских наук. М., 2004. С. 417; В.А. Таболин // *Вестн. РАМН*. 1996. № 6. С. 79–80; *Вестн. РАМН*. 2001. № 7. С. 54–55.

\* Составители: Н.П. Воскресенская, Е.Н. Былинский (Отдел истории медицины и здравоохранения Национального НИИ общественного здоровья РАМН).

И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Комплексные подходы к лечению и реабилитации детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта

В СТАТЬЕ ОСВЕЩАЕТСЯ ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ НЕОНАТОЛОГИИ И ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ — ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЁННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПАТОГЕНЕЗ ДИСФУНКЦИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НОВОРОЖДЁННЫЕ ДЕТИ, ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, НЕДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЁННЫЕ, ДИАРЕЯ, СРЫГИВАНИЯ, ЗАПОРЫ.

### Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник отделения  
для недоношенных детей Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-1519  
Статья поступила 27.02.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

78

Нарушения функций желудочно-кишечного тракта занимают ведущее место в структуре заболеваемости у детей грудного возраста. Как показывают многочисленные исследования, частота встречаемости функциональных расстройств пищеварительного тракта у новорождённых детей, особенно родившихся преждевременно, достаточно высока [1, 2].

Клинически проявления дисфункции желудочно-кишечного тракта у новорождённых и детей грудного возраста характеризуются упорными срыгиваниями или рвотой, коликами, диареей, запорами, а также их сочетаниями. Кишечные дисфункции часто сопровождаются нарушением аппетита, беспокойством ребёнка, метеоризмом, интоксикацией, в тяжёлых случаях — эксикозом, нарушением нутритивного статуса, авитаминозом.

По нашим данным, у новорождённых в 10% случаев желудочно-кишечные нарушения являются следствием вегетовисцерального синдрома перинатального поражения ЦНС [2]. Под вегетовисцеральными нарушениями подразумевается широкий спектр морфологических и функциональных сдвигов во многих органах и системах, обозначаемых как соматоневрологические, нервосоматические или нейроэндокринные. Преимущественно имеются в виду желудочно-кишечные, сосудистые нарушения, а также нарушения терморегуляции. В остром периоде перинатального поражения ЦНС частота вегетовисцерального синдрома резко возрастает и составляет 75% у доношенных детей и 90% у недоношенных младенцев [2]. Клинические проявления вегетовисцерального синдрома в этом периоде заключаются, в основном, в дисрегуляции сфинктеров (зияние или спазм), дискинезии желудочно-кишечного тракта, часто в сочетании с нарушениями терморегуляции, сосудистого тонуса и дыхания.

Ведущее звено в формировании вегетовисцеральных нарушений — поражение дизэнцефальных структур мозга, лимбической системы и продолговатого мозга с последующим расстройством нейроэндокринной регуляции. Как изве-

I.A. Belyaeva, G.V. Yatsyk, T.E. Borovik, V.A. Skvortsova

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

**Comprehensive approaches  
to the treatment and  
rehabilitation of children  
with gastrointestinal tract  
dysfunction**

IN THE ARTICLE ONE OF THE ACTUAL PROBLEMS OF NEONATOLOGY AND CHILDREN'S GASTROENTEROLOGY — FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN NEWBORN BABIES AND INFANTS IS COVERED. THE PATHOGENESIS OF DIGESTIVE ORGANS DYSFUNCTION, THE CLASSIFICATION AND CLINICAL CHARACTERISTIC OF GASTROINTESTINAL DISORDERS, THE DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND THE CORRECTION OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT ARE PRESENTED.

**KEY WORDS:** NEWBORN BABIES, DYSFUNCTIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, PREMATURE BABIES, DIARRHEA, REGURGITATION, CONSTIPATION.

стно, основная роль в регуляции функций пищеварительной системы принадлежит вегетативной нервной системе, посредством которой осуществляется связь собственно нервной системы кишечника, предстательной мезентериальным (Мейснеровским) и подслизистым (Ауэрбаховским) сплетениями, с центральной нервной системой. У новорождённых детей, особенно родившихся преждевременно, высшие вегетативные центры развиты недостаточно, в том числе симпатическая система спинного мозга и парасимпатические ядра среднего мозга.

Морфологическим субстратом поражения головного мозга может быть как преходящее нарушение кровообращения в дизэнцефально-гипоталамической области, так и стойкие очаги ишемии и кровоизлияния. Как правило, они локализируются в бассейнах средней и задней мозговых артерий и внутри желудочков головного мозга [2].

Одна из наиболее частых дисфункций желудочно-кишечного тракта — персистирующие рвоты и срыгивания, так называемая функциональная непроходимость, может быть обусловлена халазией кардии и дискоординацией пищеводно-желудочного сфинктера. Стойкое расширение кардиального сфинктера приводит к желудочно-пищеводному рефлюксу и эзофагиту. В свою очередь эзофагит может вызвать сердечно-сосудистую недостаточность, поскольку усиливает свойственную новорождённым симпатикотонию и провоцирует висцеро-висцеральные рефлексы, снижающие коронарный кровоток. Рвоты и срыгивания при перинатальном поражении ЦНС могут быть также обусловлены отсутствием торможения моторики желудка во время или сразу после кормления. К развитию синдрома срыгиваний и рвот может привести пилороспазм, реж — дуоденоспазм [3].

При раздражении парасимпатических отделов возможно рефлекторное усиление перистальтики кишечника, учащение стула. Для спинальных поражений (раздражение симпатических отделов) более характерен метеоризм и ослабление перистальтики.

Таким образом, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорождённых и детей грудного возраста с церебральной ишемией включают:

- учащение стула или спастические запоры, спазмы, срыгивания, т.е. так называемый гипермоторный тип дискинезии;
- гипомоторный тип дискинезии — парез кишечника, атонические запоры, метеоризм;
- дискоординация кардиального и пилорического сфинктеров — пилороспазм, рефлюксы.

Как правило, при выраженных вегетовисцеральных нарушениях изменения со стороны желудочно-кишечного тракта быстро теряют функциональный характер. Изменение моторной активности желудочно-кишечного тракта (ускоренный транзит кишечного содержимого или, наоборот, его застой) сопровождается нарушением полостного и пристеночного пищеварения, наслаивается дисбактериоз, что приводит к длительной диарее у новорождённых и детей грудного возраста.

У большинства детей грудного возраста (более 80%) длительная диарея обусловлена непереносимостью пищевых продуктов или компонентов. Наиболее часто это непереносимость лактозы (реже — других углеводов) и белков коровьего молока [4].

Лактазная недостаточность проявляется симптомами «бродильной» диареи и характеризуется частым (8–10 раз в сутки и более), жидким, пенистым, с большим водяным пятном и кислым запахом стулом. У детей отмечается вздутие живота, метеоризм, колики. Существует и так называемая «запорная» форма лактазной недостаточности.

При этом варианте у ребёнка могут быть запоры, но после стимуляции дефекации стул жидкий, пенистый, с кислым запахом.

Патогенетическим звеном ряда гастроинтестинальных нарушений является непереносимость белка коровьего молока, составляющая по данным разных авторов от 0,2 до 7,5%. В клинической картине у детей с непереносимостью белка коровьего молока преобладают боли в животе, срыгивания, рвота, непостоянство консистенции каловых масс (чередование поноса с запором), примеси крови и слизи в кале. У половины больных отмечается поражение кожных покровов по типу атопического дерматита, от лёгких до тяжёлых форм течения. Возможно развитие гипотрофии и отставание в росте [4, 5].

Важное место среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта занимают запоры. Одной из частых причин запоров у грудных детей является неправильное вскармливание (алиментарные запоры). У части детей запоры могут быть обусловлены органическими причинами врождённого характера (болезнь Гиршпрунга, долихосигма) или приобретённого (полипы, трещины и др.). Выделяют группу больных с ятрогенными запорами, обусловленных приёмом диуретиков, антибиотиков, противосудорожных препаратов. Запоры могут выступать как самостоятельное страдание, а также являться симптомом какого-либо заболевания (вторичные запоры при гипотиреозе, рахите, пороках сердца). Запоры формируются почти у всех детей с остаточными явлениями перинатальной гипоксии, особенно в период гипертензионно-гидроцефальной декомпенсации. Таким образом, причины запоров у детей разнообразны и могут выступать у одного ребёнка в различных сочетаниях [5].

Ведущее значение в диагностике синдрома вегетативно-висцеральных нарушений церебрального генеза имеет наличие у ребёнка соответствующей клинической картины: «мраморности» кожных покровов, преходящего цианоза, симптома «Арлекина», лабильности АД, нарушений сердечного ритма и дыхания, метеоризма, упорных срыгиваний, гастрозофагеального и/или дуоденогастрального рефлюксов, запоров, или, напротив, усиленной перистальтики кишечника. Для установления диагноза синдрома вегетовисцеральных нарушений необходимо исключение органической патологии, например пилоростеноза при синдроме срыгиваний и рвот, болезни Гиршпрунга при запорах и т.д.) [1, 6].

В неонатологии могут быть использованы дополнительные способы диагностики и оценки степени тяжести вегетативных дисфункций. Наиболее информативными показателями состояния вегетативного статуса ребёнка являются: состояние кожных покровов, ЧСС, АД на правой и левой руке, ЧД. Выявить особенности вегетативных нарушений помогают функциональные пробы: ортостатическая, эпигастрическая, глазо-сердечная (проба Ашнера). С целью оценки характера вегетативных дисфункций, подбора терапии и прогнозирования отдаленной патологии целесообразно проводить длительный мониторинг показателей гемодинамики, мозгового кровотока, особенно в бассейне средней и задней мозговых артерий (доплеровское исследование).

Для уточнения характера желудочно-кишечных нарушений проводят следующие исследования:

- 1) клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, протеинограмма, копрологическое исследование);
- 2) ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой моторной активности желудка до и после кормления — через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч (для оценки мотор-

ной активности верхних отделов ЖКТ и выявления рефлюксов);

3) обзорный снимок грудной клетки и брюшной полости, при необходимости — с контрастированием верхних отделов ЖКТ;

4) эзофагогастродуоденоеюноскопическое исследование с прицельной биопсией тощей кишки и гистологическим исследованием биоптата (при подозрении на пищевую непереносимость);

5) определение антител к пищевым аллергенам;

6) определение экскреции углеводов с калом.

В лечении вегетативновисцеральных дисфункций у новорождённых сочетаются два подхода — патогенетический и психосиндромный.

Первый из них включает воздействия, направленные на коррекцию метаболических нарушений, расстройств мозгового кровотока и улучшение реологических свойств крови. При тяжёлых поражениях с выраженными сдвигами метаболизма, дыхательными и сердечно-сосудистыми нарушениями проводится интенсивная терапия.

Ведущее место в патогенетической терапии занимают немедикаментозные воздействия. Комплексное регулирующее воздействие на механизмы нейроэндокринной регуляции и вегетативные центры оказывают различные виды лечебного массажа, упражнения в воде и сухая иммерсия. Из традиционных физиотерапевтических способов лечения используется электрофорез (с магнием, сульфидом, витамином) чаще на шейную («воротниковую») зону, переменное магнитное поле. Условно к физическим методам воздействия может быть отнесена аэроионотерапия (лампа Чижевского), ароматерапия, может быть использована музыкотерапия.

Психосиндромная терапия вегетовисцеральных нарушений предполагает медикаментозную и диетическую коррекцию основных синдромов. Лекарственная терапия редко является основной. Для коррекции лёгких вегетовисцеральных нарушений, помимо правильно подобранного питания, иногда бывает достаточно нормализации условий среды (режим дня, прогулки, спокойная обстановка) [7]. Терапия дисфункций пищеварительного тракта у новорождённых и детей грудного возраста включает:

1. Налаживание психо-эмоционального контакта матери и ребёнка.
2. Рациональный режим сна и бодрствования, прогулки.
3. Позиционную терапию (полувертикальное положение на руках у матери или с возвышенным на 30° головным концом).
4. Правильную технику вскармливания (перевод на дробное питание, болюсное введение смесей через зонд или капельное через линеомат для детей с упорными срыгиваниями).
5. Диету с использованием смесей, содержащих загустители — камедь или крахмал; при наличии ферментопатий, болезней обмена, пищевой непереносимости — диету с использованием специализированных лечебных смесей — низко- или безлактозных, на основе гидролиза белка.
6. Для улучшения состояния детей, страдающих повышенным газообразованием вследствие аэрофагии и/или ферментопатии, применяют пеногасители и сорбенты.
7. При гипермоторной активности желудочно-кишечного тракта (пилороспазм, дуоденоспазм) — спазмолитики.
8. При гипомоторной активности желудочно-кишечного тракта (рефлюксы, халазия, замедленное опорожнение желудка, метеоризм) — прокинетики.
9. При упорных срыгиваниях и рвоте у детей часто наблюдается манифестация желудочно-пищеводного рефлюкса, поэтому используются мягкие обволакивающие средства (антациды и др.).

10. Учитывая незрелость ферментных систем у новорождённых, особенно родившихся раньше срока, одним из звеньев в комплексной терапии желудочно-кишечных дисфункций является назначение ферментных препаратов.

11. С целью нормализации микрофлоры кишечника используются пре- и пробиотики.

Специализированное питание должно быть физиологическим, полноценным и сбалансированным по набору основных ингредиентов и одновременно воздействовать на патогенетические механизмы заболевания.

При наличии срыгиваний у детей, находящихся на естественном вскармливании, проводится коррекция рациона питания кормящей матери (исключаются продукты, повышающие газообразование и раздражающие слизистую желудочно-кишечного тракта) и нормализуется режим кормления ребёнка (исключается перекорм, при необходимости назначается дробное кормление). В питании детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, рекомендуется использовать специализированные антирефлюксные молочные продукты.

Смеси оказывающие антирефлюксное действие содержат загустители в виде рисового крахмала — «Энфамил АР» (Мид Джонсон, США), «Лемолак» (Сэмпер, Швеция), картофельного крахмала — «Нутрилон Комфорт 1», «Нутрилон Комфорт 2» (Нутриция, Голландия) или клейковины рожкового дерева — «Нутрилак-АР» (Группа Нутритек, Россия), «Нутрилон АР» (Нутриция, Голландия), «Фрисовом 1», «Фрисовом 2» (Фризленд Нютришн, Голландия) и «Хумана АР» (Хумана, Германия).

При искусственном вскармливании молочные смеси, содержащие крахмал, вводятся в рацион питания детей в полном объёме, в то время как продукты с камедью можно назначать в сочетании с обычными адаптированными смесями. Продукты с преобладанием в белковом компоненте казеиновой фракции — такие как «Энфамил АР», образуют в желудке более плотные сгустки, что дополнительно препятствует срыгиваниям, усиливая действие загустителя.

Комплексное лечение запоров у детей при естественном вскармливании включает диету кормящей матери (ограничение продуктов богатых животными жирами, увеличение объёма продуктов, обладающих послабляющим воздействием), назначение детям дополнительного питья, препаратов лактулозы. При смешанном или искусственном вскармливании вводятся молочные смеси, содержащие лактулозу, обладающую послабляющими и пребиотическими свойствами, или камедь, оказывающую осмотический эффект.

При назначении прикорма детям с запорами предпочтение отдаётся продуктам, богатым пищевыми волокнами (яблоки, слива, тыква, различные виды капусты, овсяная каша и др.).

В питании детей с функциональными нарушениями пищеварительной системы используются также адаптированные кисломолочные продукты и сухие пресные смеси с бифидо- и лактобактериями, являющимися основной физиологической флорой для кишечника ребёнка.

Диетотерапия частичной лактазной недостаточности у детей, находящихся на грудном вскармливании, заключается в соблюдении кормящей женщиной диеты (исключаются продукты, повышающие газообразование и раздражающие слизистую желудочно-кишечного тракта) и назначении ребёнку препаратов лактазы. При смешанном вскармливании предпочтение отдаётся безлактозным продуктам: «Энфамил Лактофри» (Мид Джонсон, США), «Мамекс безлактозный» (International Nutrition Company, Дания), «НАН безлактозный» (Нестле, Швейцария), «Нутрилак безлактозный» (Группа Нутритек, Россия), при искусст-





# ЭНФАМИЛ А.Р. простое решение при срыгивании у младенцев



## ПРОСТА ПРИ КОРМЛЕНИИ

- Сбалансированное полноценное питание
- Легко приготовить
- Имеет вкус обычной смеси
- Не закупоривает отверстие в соске
- Не требует дополнительных загустителей

## ЭФФЕКТИВНА ПРИ СРЫГИВАНИИ

- Содержит специальный рисовый крахмал, который густеет только при контакте с кислой средой желудка ребенка

## ЛЕГКО УСВАИВАЕТСЯ

- Рисовый крахмал превосходно усваивается организмом новорожденного
- Не является лекарством

**Энфамил А.Р.** — уникальная детская смесь, эффективность которой подтверждена опытом клинического применения. Может использоваться как единственный источник питания.



Важная информация! Грудное молоко является лучшим питанием для детей. После отказа от кормления грудью будет трудно возобновить его, кроме того, частичное введение искусственного вскармливания уменьшает лактацию. Перед тем как перейти на искусственное вскармливание, подумайте о затратах, связанных с этим видом кормления.

Бесплатная "горячая линия" по России: 8-800-200-1888  
[www.meadjohnson.ru](http://www.meadjohnson.ru)

**MeadJohnson**<sup>®</sup>  
Nutritionals

Мировой лидер в разработке  
и производстве детских смесей

венном вскармливании могут назначаться как безлактозные, так и низколактозные продукты: «Нутрилак низколактозный» (Группа Нутритек, Россия), «Нутрилон низколактозный» (Нутриция, Голландия).

Таким образом, дисфункции желудочно-кишечного тракта у новорождённых и детей грудного возраста успешно корригируются диетотерапией и сопутствующей медикаментозной терапией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе // Российский гастроэнтерологический журнал 1995. — № 1. — С. 7–11.
2. Руководство по неонатологии. Под ред. проф. Г.В. Яцык. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — 400 с.
3. Ravelli A.M., Milla P.J. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of central nervous system // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — V. 26, № 1. — P. 56–63.
4. Диетотерапия при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста. Методические рекомендации МЗ РФ и НЦЗД РАМН. М., 2000. — 28 с.
5. Беляева И.А. Медикаментозная и диетическая коррекция нарушений функций кишечника у детей грудного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2000. — 22 с.
6. Rohrschneider W.K., Mittnacht H., Darge K. et al. Pyloric muscle in asymptomatic infants: sonographic evaluation and discrimination from idiopathic hypertrophy pyloric stenosis // Pediatr-Radiol. — 1998. — V. 28, № 6. — P. 429–434.
7. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. Под ред. проф. Г.В. Яцык. М.: Педагогика-Пресс, 2002. — 96 с.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории педиатрии 2006 года\*



Н.И. Быстров

**4 августа** — 80 лет со дня рождения **Нatalьи Сергеевны КИСЛЯК** (1926, род. в Саратове), российского педиатра и организатора здравоохранения, члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки. С 1966 по 1994 г. заведовала кафедрой факультетской педиатрии Второго Московского медицинского института (ныне Российский государственный медицинский университет) и одновременно (1966–1980) была заместителем министра здравоохранения РСФСР по вопросам детства и материнства. С 1994 г. — профессор там же. Одна из основоположников детской гематологии в стране. Была инициатором открытия первого в России детского гематологического отделения на базе Морозовской больницы в Москве. Научные работы посвящены проблемам заболеваний крови, сердечно-сосудистой системы и ревматизма у детей. Впервые в педиатрической

практике применила методы иммунотерапии острого лейкоза у детей и химиолучевой профилактики нейрорлейкемии. Предложила (совместно с др.) классификацию острых лейкозов у детей. Выявила гемо- и глобиндефицитные разновидности доброкачественной железодефицитной анемии у детей разного возраста и др. Удостоена премии им. Н.Ф. Филатова (1979). С 1969 г. — главный редактор журнала «Педиатрия».

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М., 2001. 143 с. (Совместно с др.).

Лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; Н.С. Кисляк // *Вопр. охраны материнства и детства*. 1986. № 12. С. 54–55; Н.С. Кисляк // *Вестн. РАМН*. 1996. № 10. С. 52.

**9 сентября** — 80 лет со дня рождения **Адилли Аваз-Кызы НАМАЗОВОЙ** (1926, род. в селе Сейидли Агдамского района Азербайджана), азербайджанского педиатра, члена-корреспондента РАМН, академика Азербайджанской академии наук (1983), заслуженного деятеля науки. С 1970 г. заведующая кафедрой детских болезней Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова. Научные исследования посвящены проблемам патологии сердечно-сосудистой и эндокринных систем, печени и желчных путей у детей, клинике врождённых пороков сердца и показаний к их хирургическому лечению. Лауреат Государственной премии Азербайджана (1982).

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; *Первичная артериальная гипотония у детей и подростков*. Баку, 1979. 143 с. (Совместно с др.); *Эндокринные заболевания у детей в Азербайджане*. Баку, 1979. 107 с. (Совместно с др.).

Лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; 60 лет Российской академии наук. М., 2004. С. 463.

**17 сентября** — 100 лет со дня смерти **Николая Ивановича БЫСТРОВА** (1841–1906, род. в Москве), отечественного педиатра. В 1864–1896 гг. работал в Медико-хирургической академии в Петербурге. С 1870 г. заведовал кафедрой детских болезней. Научные исследования посвящены инфекционным и нервным болезням, рахиту, циррозу печени, ветряной оспе, сыпному тифу, детскому параличу, врождённым уродствам и др. Один из первых отметил особенности сыпного тифа у детей. Был поборником женского медицинского образования в России. Основатель первого в России научного общества детских врачей (1885).

Соч. и лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; Суворова Р.В., Микиртичан Г.Л., Быстров Н.И. — основатель общества детских врачей в Петербурге // *Вопросы охраны материнства и детства*. 1986. № 8. С. 74–86; Н.И. Быстров: Некролог // *Воен.-мед. журн*. 1906. № 10. С. 365.

\* Составители: Н.П. Воскресенская, Е.Н. Былинский (Отдел истории медицины и здравоохранения Национального НИИ общественного здоровья РАМН).

П.Л. Щербаков, М.М. Лохматов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Видеокапсульные исследования в педиатрии. История развития и использования

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ ВИДЕОКАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ В МИРЕ И В РОССИИ. ОПИСАНЫ ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ВИДЕОКАПСУЛЫ И ВСЕЙ СИСТЕМЫ ВИДЕОКАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ. ОПРЕДЕЛЕНА ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЕЁ ПРОВЕДЕНИЮ. ПРОВЕДЁН АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ВИДЕОКАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ВИДАМИ ВИЗУАЛЬНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ПРИВЕДЕНЫ КОНКРЕТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ, ПОКАЗЫВАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ВИДЕОКАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВИДЕОКАПСУЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Щербаков Петр Леонидович,  
доктор медицинских наук,  
профессор, заведующий эндоскопическим  
отделением Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-04-12  
Статья поступила 19.01.2006 г.,  
принята к печати 19.05.2006 г.

Исследования слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта интересовали человечество с древних времен. Однако, заглянуть внутрь и осмотреть просвет пищевода, желудка или толстой кишки стало возможным только в первой половине XX века, с изобретением жёстких, полужёстких и наконец гибких эндоскопов. В настоящее время развитие эндоскопии достигло такого уровня, что стало возможным осматривать и проводить различные диагностические и лечебные манипуляции в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной, толстой и даже в тощей и подвздошной кишках. Принципиально новый тип эндоскопии — двухбаллонная эндоскопия позволяет осматривать желудочно-кишечный тракт на всем его протяжении. Однако традиционное проведение эндоскопического исследования связано с целым рядом ограничений. Так, при проведении эндоскопии пациент находится в процедурном кабинете, не всегда в удобном положении. Эндоскопическое исследование требует наличия сложной аппаратуры, высококвалифицированного персонала (особенно для проведения лечебных и специальных диагностических манипуляций). Зачастую, проведение эндоскопического исследования требует общей анестезии.

Именно поэтому, наряду с развитием и совершенствованием традиционной эндоскопической аппаратуры, техники выполнения исследования, человечество стремилось к развитию альтернативного способа визуализации слизистой оболочки различных отделов пищеварительного тракта. Как это не вероятно, но первым шагом по пути становления альтернативной эндоскопии стали космические полеты, посадка искусственных спутников на другие планеты, управление луноходами и марсоходами, другими словами — развитие телеметрических технологий передачи информации и управления.

Взяв за основу систему электро-оптической визуализации для ракет группа инженеров министерства обороны Израиля в 1981 г., под руководством Г. Идана занялись разработкой системы передачи изображения внутренних органов [1, 2]. В результате сотрудничества с профессором Бостонского университета Э. Скапом была создана концепция миниатюрной «ракеты», которая, будучи проглоченной пациентом, проходя по его желудочно-кишечному тракту

P.L. Shcherbakov, M.M. Lokhmatov

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

## Videocapsular examinations in pediatrics. The history of development and use

THE ARTICLE IS DEDICATED TO THE HISTORY AND MAKING OF VIDEOCAPSULAR ENDOSCOPY WORLD-WIDE AND IN RUSSIA. THE WORKING PRINCIPLES OF THE VIDEOCAPSULE AND ALL SYSTEM OF VIDEOCAPSULAR ENDOSCOPY ARE DESCRIBED. INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS TO ITS APPLICATION ARE DEFINED. ANALYSIS OF INFORMATION VALUE OF VIDEOCAPSULAR ENDOSCOPY IS CARRIED OUT AS COMPARED TO OTHER KINDS OF VISUAL DIAGNOSTIC METHODS OF EXAMINATION OF DIGESTIVE ORGANS. SPECIFIC CLINICAL EXAMPLES SHOWING THE EFFECTIVENESS OF PERFORMING OF VIDEOCAPSULAR ENDOSCOPY ARE GIVEN.

**KEY WORDS:** VIDEOCAPSULAR ENDOSCOPY, DIAGNOSTICS, GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY, CHILDREN.

передавала бы изображения на расположенное снаружи принимающее устройство. Особенно интересным представлялось то, что такой метод впервые сделает возможной непосредственную визуализацию тонкой кишки, которая до того была *terra incognita*, недоступная для оптической визуализации [3, 4, 5]. Осмотр глубоких отделов кишечника был связан со значительными трудностями.

Параллельно с этими исследованиями, в 1995–1996 гг. Свайн добился определённых успехов в создании устройств для беспроводной эндоскопии из имеющихся в продаже компонентов. В 1996 г. руководимая им группа исследователей впервые осуществила прямую трансляцию изображений из желудка свиньи [5, 6].

Объединяя накопленный за эти годы научный опыт, в январе 1998 г. группой разработчиков была основана новая компания — Given (Gastrointestinal Video Endoscopy) Imaging Ltd., основной целью которой стало создание системы для визуального бесконтактного контроля за состоянием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [1, 2, 3].

В январе 1999 г. группа разработчиков, которая включала в себя доктора Гавриэля Иддана, доктора Пола Свайна и доктора Аркадия Глуховски, представили работающие модели капсулы. В мае 2000 г. на Всемирной гастроэнтерологической Неделе доктор Свайн при поддержке Given Imaging продемонстрировал результаты экспериментов на животных, проведённых с помощью разработанной им рабочей модели видеокapsулы.

В 2001 г. были проведены первые клинические испытания видеокapsульной эндоскопии и получены положительные отзывы от многих пациентов и врачей [3].

Диагностический комплекс Given представляет собой простую в использовании систему, позволяющую создавать визуальную картину всего желудочно-кишечного тракта пациента и определять местонахождение патологических изменений неинвазивным способом. Система состоит из трёх основных компонентов: капсулы PillCam; запоминающего устройства Given Data Recorder и программного обеспечения RAPID, размещённого на рабочей станции персонального компьютера.

Важнейшим компонентом данного диагностического комплекса является однократная эндоскопическая капсула PillCam, которая имеет длину 26 мм, диаметр 11 мм и содержит миниатюрную цветную видеокамеру, 4 источника света, аккумуляторную батарею, антенны передающего устройства. Полимер, из которого сделана наружная оболочка камеры, устойчив к действию агрессивных веществ пищеварительных соков. Батареи видеокapsулы рассчитаны на 8 ч непрерывной работы. Продвижение видеокapsулы по ЖКТ происходит за счёт естественной перистальтики кишечника. Съёмка изображения слизистой оболочки происходит с частотой 2 кадра в секунду. За время продвижения капсулы по кишечнику производится более 50 тыс снимков. Видеокapsула фиксирует и передает видеоизображения слизистой оболочки через специальные датчики — антенны, расположенные в определённом порядке на туловище пациента, на рекордер (запоминающее устройство), располагающийся на специальном поясе. Исследование длится в среднем от 5 до 7 ч. После окончания процедуры данные с рекордера перегружаются на стационарную компьютерную станцию, при помощи которой осуществляется анализ полученной видеoinформации. При просмотре полученных изображений они сливаются в один видеоряд, так, что создается картина непрерывного движения. Программа обработки видеoinформации Given Data Recorder обладает возможностью мульти-просмотра (позволяющие одновременно просмат-

ривать до четырёх последовательных кадров); увеличения и уменьшения размера видеокадра. «Индикатор кровотечения» автоматически маркирует кадры красной полосой на временной шкале с подзорительными на наличие крови участками слизистой оболочки. Во время обработки видеoinформации осуществляется архивирование выявленных патологических изменений в базе данных системы, а также на съёмных носителях (дискетах и CD-дисках). Специальный локализатор позволяет определить местонахождение видеокapsулы в ЖКТ в каждый конкретный момент исследования, что чётко ориентирует врача-исследователя на локализацию того или иного изменённого участка слизистой оболочки.

Показания к проведению видеокapsульного исследования практически совпадают с таковыми при традиционной эндоскопии. В частности, к ним относятся: абдоминальные боли, рвота, неустойчивый стул, примесь крови в стуле, эрозивные, язвенные процессы, кровотечения, опухоли и полипы различного генеза, дифференциальная диагностика болезни Крона (для выявления локализации патологического процесса). По желанию пациентов или их родителей (опекунов) традиционные методы эндоскопии могут быть заменены видеокapsульным исследованием. Несомненным преимуществом видеокapsульной эндоскопии является отсутствие у пациента страха перед исследованием и чувства нехватки воздуха, сопровождающее традиционные эндоскопические исследования. Во время проведения видеокapsульной эндоскопии пациенты находятся в привычной для себя обстановке, что снижает эмоциональную нагрузку.

Абсолютными противопоказаниями для проведения исследования являются тяжёлое соматическое состояние больного, обусловленное основным заболеванием, приступ психического заболевания (эпилепсия, острые психические расстройства и др.); наличие водителя сердечного ритма или другого имплантированного электронного медицинского устройства. Нарушение глотательной функции может затруднить проведение исследования [7, 8, 9].

При подозрении на частичную или полную непроходимость желудочно-кишечного тракта в последние 3 года используется специальная капсула Given Patency, предназначенная для проверки проходимости ЖКТ. Эта капсула состоит из оболочки, внутри которой содержится небольшой металлический стержень-метка радиочастотной идентификации. Капсула покрыта желатиновой оболочкой, которая рассасывается в течение 40–100 ч в случае нарушения проходимости кишечника. В результате данного исследования удаётся точно локализовать место непроходимости при помощи рентгеновского обзорного снимка органов брюшной полости, а части распавшейся видеокapsулы растворяются и выводятся из организма естественным путём [10–13].

В процессе выполнения видеокapsульной эндоскопии у детей с повышенным газообразованием качество изображения снижается, а при наличии дуоденогастрального рефлюкса капсула может задерживаться в желудке до 7 ч, что не позволяет провести полную визуализацию слизистой оболочки тонкой кишки. Для предотвращения этих осложнений в Научном центре здоровья детей была разработана схема медикаментозной подготовки к видеокapsульному эндоскопическому исследованию: за три дня до исследования ребёнок начинал принимать прокинетики (домперидон) в возрастной дозировке, который, усиливая моторику верхних отделов ЖКТ, обеспечивал более быструю эвакуацию видеокapsулы из желудка. При этом домперидон не оказывал влияния на глубокие отделы ЖКТ и не мешал оценке их моторной функции при проведении видеокapsульного исследования.

## Новая капсульная эндоскопия GIVEN » все самое лучшее ДЕТЯМ!

**Безболезненный  
и эффективный метод  
визуализации  
желудочно-кишечного тракта  
у детей с помощью  
видеокапсулы Pillcam®**



Теперь Pillcam® используется для диагностики широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта не только у взрослых, но и у детей, выявляя такие патологии, как:

- болезнь Крона
- целиакию и другие нарушения всасывания
- доброкачественные и злокачественные опухоли тонкой кишки
- сосудистые нарушения
- а также ряд педиатрических поражений тонкого кишечника

Последние клинические исследования показали высокую диагностическую эффективность процедуры у педиатрических пациентов по сравнению с альтернативными методами.

### Преимущества капсульной эндоскопии Given:

- безопасная и безболезненная альтернатива существующим инвазивным процедурам визуализации
- высокая диагностическая эффективность
- не производится седация
- не требуется облучения
- нет опасности аллергических реакций на контраст или анестезию
- нет необходимости в болезненных диагностических процедурах
- хорошо переносится детьми: сохранение полной мобильности пациента во время обследования

Амбулаторная процедура апробирована в ведущих педиатрических центрах России.

При капсульной эндоскопии пациент должен проглотить маленькую одноразовую капсулу, позволяющую получать цветное изображение. Капсула естественным путем проходит через желудочно-кишечный тракт, передает диагностическую информацию и затем естественным путем выводится из организма.

Родители и пациенты, оценивая различные методы диагностики, делают свой выбор в пользу капсульной эндоскопии.



**За списком центров, где вы можете получить врачебную консультацию по применению данного метода и куда вы можете направить пациентов на исследование, пожалуйста, обращайтесь по телефону: (495) 258 1509 (многоканальный)**

Подробнее на сайте: [WWW.ROSSLYNMEDICAL.COM](http://WWW.ROSSLYNMEDICAL.COM)

**ROSSLYN MEDICAL – эксклюзивный представитель компании Given Imaging в России**

123610, Москва, Краснопресненская наб., 12, ЦМТ, офисное зд., оф. 1708  
Тел.: (495) 258 1509 (многоканальный), факс: (495) 258 2438  
E-mail: [info@rosslynmedical.com](mailto:info@rosslynmedical.com), <http://www.rosslynmedical.com>

Основное правило любого эндоскопического исследования — максимальный доступ и осмотр исследуемого участка слизистой оболочки.

Детальной оценке структурных изменений исследуемого органа, осмотру слизистой оболочки довольно часто препятствуют различные наложения на её поверхности. Пенистый секрет создает условия, при которых, иногда, проводить эндоскопическое исследование становится просто невозможно. На поверхности слизистой оболочки возникают блики, препятствующие её осмотру. Крупно- или мелкопузырчатая пена заклепывает объектив системы, густым белесым слоем покрывает значительные пространства слизистой оболочки. Использование в практике врачей-эндоскопистов пеногасителей значительно облегчило проведение как диагностических, так и лечебных исследований. В качестве предварительной подготовки к исследованию больной принимает пеногасители за 15–20 мин до исследования. После контакта слизистой оболочки с такими препаратами, в течение первых 30–40 сек отмечается резкое уменьшение количества пузырьков пены (не только крупных, но даже мелких и мельчайших). Слизь, при этом, как правило, разжижается и легко удаляется с поверхности слизистой оболочки.

Перед началом видеокапсульного исследования в качестве пеногасителя используется симетикон. При введении пеногасителя в желудок или кишечник, находящиеся там пузырьки разрушаются, пенистый секрет превращается в жидкость, которая легко удаляется из просвета органа. При проведении исследования не отмечается никаких побочных действий препарата, так как вследствие своей физиологической и химической инертности симетикон не усваивается организмом и после прохождения через пищеварительный тракт выводится в неизменённом виде.

В результате проведённых исследований удалось описать все отделы ЖКТ в физиологическом состоянии.

Оценить состояние слизистой оболочки, просвет и сосудистый рисунок верхней и средней трети пищевода при видеокапсульном исследовании, как правило, не представлялось возможным из-за быстрого прохождения видеокапсулы (около 2 сек). В норме слизистая оболочка нижней трети пищевода бледно-розовая, чётко определяется граница между желудочным эпителием и эпителием пищевода в виде Z-линии (рис. 1а). На основании данных видеокапсульной эндоскопии судить о перистальтической активности пищевода не удавалось [5–7].

В отличие от традиционной эндоскопии осмотр ЖКТ видеокапсулой происходит без инсuffляции воздуха, что позволяет оценивать состояние слизистой оболочки в «естественных» условиях без воздействия внешних факторов (раздражения аппаратом, раздувания воздухом и др.). В норме слизистая оболочка в теле желудка бледно-розовая, с хорошо различимыми продольными складками, направленными к антральному отделу. При нахождении видеокапсулы в желудке определяется периодическое прохождение перистальтической волны, на основании которой возможно давать заключение о моторной активности желудка.

Луковица двенадцатиперстной кишки представляет собой небольшое сферическое образование. Сосудистый рисунок слабо выражен. Время прохождения видеокапсулы через двенадцатиперстную кишку в норме составляет от 15 до 30 мин. В луковице двенадцатиперстной кишки слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая, блестящая, со слабо контурируемыми продольными складками, располагавшимися по задней стенке и малой кривизне. Двенадцатиперстная кишка представляет собой протяжённый полый орган. В двенадцатиперстной кишке циркулярные складки занимают большую часть окружности, слизистая оболочка

**Рис. 1.**

- А — Очаговая гиперемия слизистой оболочки в области кардиоэзофагеального перехода.
- Б — Микроворсинки слизистой оболочки тощей кишки.
- В — Слизистая оболочка подвздошной кишки.
- Г — Просвет слизистой оболочки толстой кишки при проведении видеокапсульной эндоскопии



розовая с матовым блеском и ворсинчатым эпителием, придающим ей вид «велюра». На проксимальной оконечности продольной складки двенадцатиперстной кишки определяется фатеров сосочек нежно-розового цвета, имеющий полусферическую, конусовидную или уплощённую форму. Оценить состояние фатерова сосочка удаётся не всегда, т.к. он располагается на медиальной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, а видеокапсула ориентирована вдоль просвета органа, в результате чего фатеров сосочек часто не попадает в поле зрения объектива видеокапсулы. Окончание двенадцатиперстной кишки характеризуется резким поворотом просвета кишки (связка Трейца), после которого капсула попадает в начальные отделы тощей кишки. Изменение структуры и характера слизистой оболочки чётко свидетельствует о переходе в этот отдел кишечника (рис. 1б).

Тощая кишка представляет собой спавшуюся полу трубку с полностью циркулярными характерными складками. Слизистая оболочка бледно-розового цвета с четким сосудистым рисунком, определяющимся на всем протяжении, покрыта множеством микроворсинок, придающим ей «бархатный» характер. В просвете кишки, как правило, определяется умеренное количество прозрачной или слегка окрашенной желчью слизи. Если в объектив капсулы попадает фрагмент слизистой оболочки кишки, заполненного слизью, то происходит эффект зрительного увеличения (приближения) слизистой оболочки и становятся явно различимыми отдельные ворсинки пальцевидной формы.

Циркулярная перистальтическая волна, периодически проходящая в дистальном направлении вдоль по кишке, продвигает слизь, а вместе с ней и видеокапсулу по направлению к подвздошной кишке. На гребне волны, когда ряд ворсинок попадает в косое сечение объектива видеокапсулы, можно наблюдать зрительный феномен — «белые полосы», не являющиеся патологией и представляющие собой оптический эффект просвечивающих сквозь поверхностный слой эпителия сети лимфатических сосудов. Перистальтиче-

ская волна обуславливает сужение просвета тощей кишки до 2/3 её диаметра. Высота складок уменьшается по направлению от тощей кишки к подвздошной, что наряду с другими признаками (характер слизистой оболочки, сосудистый рисунок и др.) является важным ориентиром определения границ тощей и подвздошной кишок. После прохождения тощей кишки капсула попадает в просвет подвздошной кишки. Её проксимальные отделы всегда являлись «слепой зоной» для эндоскопистов ввиду её глубокого расположения. В отличие от тощей кишки складки подвздошной менее выражены, расстояние между ними больше, но, при этом, сохраняется циркулярная структура складок (рис. 1в). Ориентиром нахождения видеокапсулы в подвздошной кишке может служить изменение характера перистальтики. Перистальтическая волна, проходя вдоль кишки, на какое-то время (5–10 сек) полностью смыкает её просвет. После прохождения гребня волны перед объективом видеокапсулы открывается полая цилиндрическая трубка, высланная бледно-розовой с сероватым оттенком слизистой оболочкой. В отличие от тощей кишки, здесь уже не определяются пальцевидные микроворсинки, однако кишка, благодаря своей микроскопической структуре, визуально представлена «бархатистой» поверхностью («паюсная икра») с множеством переливающихся отблесков. На протяжении всей кишки можно заметить нежный, но чёткий сосудистый рисунок с делением сосудов до второго и даже третьего порядка. С приближением к баугиновой заслонке, на поверхности слизистой оболочки начинают появляться сначала единичные, а затем множественные лимфоидные фолликулы. Они представляют собой белесые или бледно-розовые выбухания, размером 0,2–0,4 см, располагающиеся по всем стенкам кишки. Следует отметить, что наибольшее количество фолликулов встречается у детей от 6 до 12 лет. В старшем возрасте количество и выраженность фолликулов снижается. Переход из подвздошной кишки в слепую определяется баугиновой заслонкой, которая визуально представляется щелевидным, периодически раскрывающимся отверстием. Несмотря на высокую интенсивность перистальтической активности кишки в области баугиновой заслонки, видеокапсула не всегда с первого раза проникает в толстую кишку. Также, как и химус, продвигающаяся по кишке видеокапсула может на какое-то время задерживаться в области сфинктера, возвращаться назад и даже поворачиваться, фотографируя просвет толстой кишки в восходящем направлении (рис. 1г).

В 2002 г. видеокапсульная эндоскопия появилась и в России и с этого момента стала активно использоваться в эндоскопическом отделении Научного центра здо-

ровья детей РАМН для визуальной диагностики состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей начиная с 2-х летнего возраста. За это время проведено более 60 исследований у детей в возрасте старше 5 лет и более 10 исследований детям от 1,5 до 5 лет. Разработаны методики проведения, подготовки, уточнены показания и противопоказания для проведения исследования детям в разные возрастные периоды, дана оценка информативности метода при различных патологических процессах, локализованных в глубоких отделах тонкой кишки и за её пределами, моторной функции различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

У детей до 3-х лет активированная видеокапсула вводится в желудок при помощи эндоскопа, оснащённого специальным прозрачным колпачком МН-588 и выталкивается в просвет желудка при помощи форцепта. Проведение видеокапсулы в просвет двенадцатиперстной кишки у детей младшего возраста позволяет максимально использовать запас аккумуляторных батарей капсулы для осмотра слизистой оболочки кишечника и снять вероятность «застревания» видеокапсулы в желудке перед привратником. В результате проведённых исследований у одного ребёнка были выявлены изменения со стороны слизистой оболочки тощей кишки, характерной для лимфоидной энтеропатии; у двух детей отмечалась эндоскопическая картина характерная для синдрома мальабсорбции; ещё у одного ребёнка определялись признаки воспалительного процесса на слизистой оболочке толстой кишки.

Проведение видеокапсульной эндоскопии позволило у ребёнка с болезнью Крона определить наличие свищей между двумя соседними петлями кишок и, в дальнейшем, провести ему органосохраняющую операцию по иссечению свища лапароскопическим способом. В противном случае мальчику предстояла бы тяжёлая инвалидизирующая операция с иссечением значительного участка кишки.

На основе полученных данных можно говорить, что видеокапсульная эндоскопия показывает высокую диагностическую эффективность при исследовании тонкой кишки у детей начиная с 1,5-летнего возраста. В результате проведённого исследования можно тщательно изучать особенности моторной функции различных участков желудочно-кишечного тракта, что даёт уникальную информацию о состоянии органа пищеварения. Кроме того, видеокапсульное исследование, в отличие от всех других эндоскопических процедур, «визуально безопасно» и не вызывает негативных реакций среди детей (особенно эмоционально лабильных), что позволяет исследовать все отделы желудочно-кишечного тракта у пациентов самого разного характера и темперамента.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Appleyard M., Glukhovskiy A., Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344. — P. 232–233.
2. Chutkan R.K., Balba N.H., Adams T.L., et al. Video capsule endoscopy in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — V. 55. — P. 133.
3. Fischer D., Shreiber R., Meron G., Frisch M., Jacob H., Grukhovskiy A., Engel A. Localization of the wireless capsule endoscopy in its passage through the GI tract // *Gastrointest Endosc.* — 2001. — V. 53. — P. 126.
4. Fireman Z. et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy // *Gastroenterology.* — 2003. — V. 52. — P. 390–392.
5. Gong F., Swain P., Mills T. Wireless endoscopy // *Gastrointest Endosc.* 2000. — V. 51. — P. 725–729.
6. Iddan G., Meron G., Glukhovskiy A., Swain P. Wireless capsule endoscopy // *Nature.* — 2000. — V. — P. 417–418.
7. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: the results of a pilot trial // *Gastrointestinaln. Endoscopy* 2002. — V. 56. — P. 349–353.
8. Lewis B.S. Capsule endoscopy in clinical practice // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — V. 55. — P. 125–132.
9. Lewis B.S. The history of enteroscopy // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1999. — V. 9. — P. 32–45.
10. Pennazio M., Santucci R., Rondonotti E., et al. Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: Results of the Italian multicenter experience // *Gastrointest Endosc.* — 2002. — V. 55. — P. 87–94.
11. Seidman E.G. Wireless capsule videoendoscopy: An odyssey beyond the end of scope // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34. — P. 333–344.
12. Scapa E.S., Fireman Z.F., Jacob H.J., Lewkowicz S., et al. Results of the first clinical studies performed in Israel With the wireless capsule endoscopy // *Endoscopy.* — 2001. — V. 33. — P. 19–24.
13. Waye J.D. Small-intestinal Endoscopy // *Endoscopy.* — 2001. — V. 33. — P. 1. — P. 24–30.

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, А.Е. Александров, А.Э. Добровольский

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт применения микофенолата мофетила у больного системной красной волчанкой

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА У БОЛЬНОГО С ВЫСОКОАКТИВНОЙ СКВ И ЛЮПУС-НЕФРИТОМ. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ, БЫСТРЫМ РАЗВИТИЕМ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛИОРГАНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА. АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАВШЕЕ СИНХРОННУЮ ТЕРАПИЮ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ (ПЕНТОКСИФИЛЛИН, ДИПИРИДАМОЛ, ГЕПАРИН), ПЕРЕЛИВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА, НЕДОСТАТОЧНО СНИЖАЛО АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ. НАЗНАЧЕНИЕ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА ПОЗВОЛИЛО ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЗИТЬ АКТИВНОСТЬ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА В ТЕЧЕНИИ ДВУХ НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ, А В ДАЛЬНЕЙШЕМ ДОБИТЬСЯ РАЗВИТИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ У НАБЛЮДАЕМОГО ПАЦИЕНТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

88

### Контактная информация:

Валиева Саня Ириковна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
ревматологического отделения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-14-94  
Статья поступила 10.05.2006 г.,  
принята к печати 29.05.2006 г.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1].

Этиология СКВ до настоящего времени остаётся неясной, что затрудняет диагностику и ограничивает терапевтические возможности. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла с развитием деструктивных и продуктивных васкулитов (преимущественно капилляритов) и прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани с признаками межтканевого продуктивного воспаления [1, 2].

Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако cura patientum продолжает оставаться сложной задачей. Разработку методов лечения затрудняют прежде всего неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [3]. Для контроля над болезнью в настоящее время используется практически весь арсенал существующих в медицине противовоспалительных и цитотоксических препаратов, применение которых позволило существенно улучшить прогноз жизни больных. Если до 1970 г. продолжительность жизни у 60% больных СКВ не превышала 5 лет, то в настоящее время пятилетняя выживаемость составляет 90% и более [3]. В последние годы наряду с классическими цитотоксическими препаратами, такими как циклофосфамид, азатиоприн, хлорбутин, стали применяться и селективные иммуноде-

S.I. Valiyeva, E.I. Alekseyeva, A.E. Aleksandrov,  
A.E. Dobrovolsky

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

### Use of mycophenolate mophetyl in patient with systemic lupus erythematosus

THE ARTICLE REPORTS A CASE OF HIGHLY ACTIVE SLE AND LUPUS-NEPHRITIS IN A 15 YEARS OLD BOY, WHO WAS TREATED WITH MYCOPHENOLATE MOPHETYL. THE CASE WAS NOTABLE FOR HIGH ACTIVITY AND AGGRESSIVE COURSE OF THE DISEASE WITH RAPID DEVELOPMENT OF RENAL UNSUFFICIENCY, POLYORGANIC UNSUFFICIENCY AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. ALTHOUGH THE PATIENT RECEIVED AN APPROPRIATE ACTIVE THERAPY, INCLUDING SYNCHRONIZED THERAPY (CONSISTING OF TIME-RELATED PLASMAPHERESIS AND INFUSIONS OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND METHYLPREDNISOLONE), GLUCOCORTICOIDES, PREPARATIONS IMPROVING BLOOD CIRCULATION (PENTOXYPHILLIN, DIPIRIDAMOL, HEPARINE), INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS, THE DISEASE ACTIVITY CONTROL WAS UNSUFFICIENT. THE ADMINISTRATION OF MYCOPHENOLATE MOPHETYL HAS LED TO DIMINUTION OF THE DISEASE ACTIVITY, WHICH WAS REGISTERED AT THE END OF THE SECOND WEEK OF TREATMENT, AND FINALLY HAS REACHED A LEVEL OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION OF THE DISEASE.

**KEY WORDS:** SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, MYCOPHENOLATE MOPHETYL, CHILDREN, TREATMENT.



прессанты — циклоспорин А и микофенолата мофетил. Оба эти препарата создавались в первую очередь для нужд трансплантологии, а уже затем стали применяться в ревматологии [4].

Микофенолата мофетил (Селлсепт, F. Hoffmann La Roche Ltd, Швейцария) представляет собой синтетический морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты и является её предшественником. Микофеноловая кислота — слабая органическая кислота, выделенная из *Penicillium stoloniferum* в 1913 г. — неконкурентный обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) — фермента, ответственного за лимитирующую стадию синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотидов. Ингибция ИМФДГ приводит к последовательному снижению образования из инозинмонофосфата ксантинмонофосфата, гуанозинмонофосфата, гуанозинтрифосфата и деоксигуанозинтрифосфата, необходимых для синтеза лимфоцитарной ДНК, что приводит к прерыванию репликации лимфоцитов в S-фазе. Микофеноловая кислота обладает более высоким сродством к ИМФДГ II типа (именно эта «индуцируемая» изоформа преобладает в пролиферирующих лимфоцитах) по сравнению с ИМФДГ I типа, относящейся к «конституциональным» ферментам, характерным для неделящихся клеток [5].

Микофеноловая кислота уменьшает образование антител в культурах лимфоцитов и клеток селезёнки человека. У больных, перенёвших пересадку почки, микофенолата мофетил подавлял гуморальный иммунный ответ на антилимфоцитарные и антилимфоцитарные препараты, а также на антигены противогриппозной вакцины [5]. Такая супрессия гуморального ответа несомненно полезна при лечении заболеваний, опосредованных антителами, в т.ч. и ревматических. Кроме того, микофеноловая кислота обладает способностью ингибировать индуцированную или, так называемую, патологическую, не «конституциональную» форму синтетазы оксида азота [6].

Микофеноловая кислота первоначально была изучена как противоопухолевое средство, главным образом, японскими исследователями, а в 70-х гг. прошлого века была показана её эффективность при псориазе. Но только в конце 80-х гг. Allison et al. разработали микофенолата мофетил как иммунодепрессант антиметаболического типа [7]. В начале микофенолата мофетил исследовался в качестве средства для лечения и профилактики острого отторжения аллогенных трансплантатов различных органов (почки, печень, сердце, поджелудочная железа) в рамках комбинированной терапии [6, 7].

К настоящему времени имеется небольшое число наблюдений, касающихся применения микофенолата мофетила при аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ), системных васкулитах, псориазе, пузырчатке, атопическом дерматите, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, миастении, дерматомиозите, склеродермии, гломерулонефризах [8–16].

В настоящее время эффективность и переносимость микофенолата мофетила у больных СКВ изучена в немногочисленных открытых испытаниях, включающих, прежде всего, пациентов с рефрактерным люпус-нефритом. Во всех исследованиях отмечен положительный эффект микофенолата мофетила, проявляющийся снижением или стабилизацией сывороточных креатинина и мочевины, нормализацией уровня С3-компонента комплемента и антител к двуспиральной ДНК [17]. Наряду со снижением активности почечного процесса, практически всеми исследова-

телями отмечалось положительное влияние препарата на другие проявления СКВ (поражения кожи и суставов), снижение активности заболевания в целом [18, 19]. Несомненно внимания заслуживают попытки применения микофенолата мофетила у детей с люпус-нефритом, при котором глюкокортикоиды и цитотоксическая терапия практически всегда ассоциируются с развитием тяжёлых побочных реакций. Имеющиеся сообщения свидетельствуют об эффективности микофенолата мофетила как в отношении проявлений нефрита, рефрактерного к «традиционной» терапии, так и в отношении уменьшения общей и иммунологической активности СКВ, наряду с достижением стероидсберегающего эффекта при хорошей переносимости препарата [20, 21].

Особый интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого исследования в котором эффективность и переносимость микофенолата мофетила и перорального циклофосфамида оценивались у 42 больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом [22]. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий как по частоте полной и частичной ремиссий, так и по частоте обострений. При этом частота инфекционных осложнений за период наблюдения была выше в группе больных, получавших циклофосфамид, по сравнению с микофенолата мофетилом. Такие осложнения, как аменорея, усиленное выпадение волос и лейкопения, имели место только на фоне лечения циклофосфамидом, и не встречались у больных, получавших микофенолата мофетил. Примечательно, что летальные исходы также были зарегистрированы только в группе циклофосфамида [22]. В работах других авторов было показано, что микофенолата мофетила был более эффективен при активном волчаночном нефрите, чем циклофосфамид для внутривенного введения. Микофенолата мофетил индуцировал развитие полной ремиссии у 22,5% пациентов, циклофосфамид — у 5,8% больных. При пролиферативном волчаночном нефрите поддерживающая терапия микофенолата мофетилом после короткого курса внутривенного циклофосфамида более эффективна и безопасна, чем длительный курс пульс-терапии циклофосфамидом [24].

Все исследователи, назначавшие микофенолата мофетил, отмечали тот факт, что препарат обладает приемлемым спектром побочных эффектов и хорошей переносимостью. Уменьшение частоты возникновения тяжёлых инфекционных заболеваний при применении микофенолата мофетила имеет важное значение. Исследования в области терапии СКВ направлены на поиск наиболее эффективных и безопасных препаратов, причём оба качества имеют равную ценность. Эффективность в отношении проявлений активности СКВ наряду с хорошей переносимостью микофенолата мофетила (в первую очередь, минимальная частота возникновения инфекций и цитопений) может иметь несомненную практическую ценность, так как позволяет использовать данный препарат у пациентов с неудовлетворительной переносимостью других препаратов (в первую очередь, циклофосфамида).

Имеющиеся на сегодня данные позволяют обсуждать применение микофенолата мофетила в качестве альтернативы «традиционным» цитотоксическим препаратам, особенно при недостаточной эффективности или непереносимости последних. Однако для определения конкретного места микофенолата мофетила в терапии больных СКВ и другими ревматическими заболеваниями необходимо проведение длительных, контролируемых исследований, включающих большое количество больных.

В связи со всем вышеизложенным мы бы хотели представить результаты собственного клинического наблюдения за больным высокоактивной СКВ, которому был назначен микрофенолат мопетил.

Больной Ж., 15 лет, поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН впервые в сентябре 2005 г. с жалобами на ежедневное повышение температуры до фебрильных цифр, общую слабость.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей без особенностей. Во время беременности мать работала на вредном производстве (работала в маске с протравленным зерном). Родился в срок, с массой тела 4 кг, ростом 53 см. Закричал сразу. К груди был приложен на первые сутки, на грудном вскармливании находился до 10 мес. Раннее психомоторное развитие — без особенностей. Перенесённые заболевания: редкие ОРВИ, бронхиты. До 9 лет прививался по календарю, реакция Манту в июне 2005 г. — отрицательная. Наследственность не отягощена.

Болен с февраля 1999 г., когда через две недели после перенесённого гриппа у мальчика появились жалобы на боли в области сердца, слабость, «летучие» боли в коленных и лучезапястных суставах. В апреле–мае 1999 г. был обследован в стационаре по месту жительства, выявлена лимфаденопатия, в общем анализе крови — умеренная анемия, остальные показатели в пределах нормы. Лечился пенициллином в течение 7 дней. Однако, состояние ребёнка не улучшалось, и он был повторно госпитализирован в стационар по месту жительства в сентябре 1999 г. Состояние мальчика расценивалось как тяжёлое: высоко лихорадил, отмечалась одышка, вынужденное положение в постели (предпочитал сидеть), акроцианоз, отёки, асцит, хрипы в лёгких, расширение границ относительной тупости сердца, систолический шум, печень +6–7 см из под края ребёрной дуги. В общем анализе крови отмечено ускорение СОЭ 65 мм/ч, анемия до 90 г/л, лейкопения до  $3,9 \times 10^9$ /л; уровень циркулирующих иммунных комплексов повышен до 98 ЕД (норма до 54 ЕД), СРБ резкоположительный, ЛЕ-клетки отрицательные. Выявлена недостаточность аортального клапана, НК 1 ст. Получал антибактериальную терапию (ампициллин, пенициллин), нестероидные противовоспалительные препараты, преднизолон 30 мг/сут (с 29.11.99). К августу 2001 г. доза преднизолона составляла 5 мг/сут.

В течение четырёх лет многократно поступал в стационар по месту жительства, сохранялись лихорадка, слабость, «летучие» боли в суставах, расширение границ сердца влево, неоднократно отмечались боли в области сердца (тянущие, длительные, с иррадиацией в правое плечо, уменьшающиеся в сидячем положении). При обследовании сохранялась склонность к лейкопении, умеренная анемия, ускорение СОЭ максимально до 42 мм/ч, уровень циркулирующих иммунных комплексов повышен до 116 единиц. Бактериологическое исследование крови — роста нет. Окончательный диагноз верифицирован не был, мальчик наблюдался с диагнозом «Недифференцированный коллагеноз? Ревматизм? Инфекционный эндокардит?». В стационаре проводилась антибактериальная (пенициллиновый ряд, цефалоспорины) и симптоматическая терапия. С августа 2001 г. по сентябрь 2002 г. преднизолон не получал.

С сентября 2002 г. отмечено ухудшение состояния ребёнка — более частые подъёмы температуры, преимущественно во второй половине дня, аускультативно впервые выявлен диастолический шум на верхушке. На ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка. По данным ЭХО-КГ: недостаточность аортального клапана с регургитацией

III–IV степени, НК 2а степени. Получал антибиотики, вновь назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут со снижением в течение 2 мес до 5 мг.

В июле 2005 г. проведена аппендэктомия (флегмонозный аппендицит), в течение 4 дней получал антибиотики внутримышечно. После операции мальчик лихорадил до фебрильных цифр, отмечались выраженные артралгии. Из хирургического стационара ребёнок был переведен в областную детскую больницу с диагнозом: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма. Инфекционный эндокардит?». При обследовании в общем анализе крови СОЭ 48 мм/ч, лейкопения до  $3,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $217 \times 10^9$ /л, эритроциты  $3,07 \times 10^{12}$ /л. Общий анализ мочи в пределах нормы. Мальчику был назначен преднизолон 5 мг/сут, вновь проводилась антибактериальная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

В начале сентября 2005 г. был направлен на госпитализацию в одну из клиник Москвы. При обследовании: в общем анализе крови лейкопения до  $2,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 70 мм/ч; антинуклеарный фактор 1:80. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня креатинина до 112 ммоль/л (норма до 88 ммоль/л). При бактериологическом исследовании крови однократно отмечен рост *Staphylococcus aureus*.

Был установлен диагноз: вторичный достоверный инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии, подострое течение, иммуновоспалительная стадия, активность III ст., двустворчатый аортальный клапан с неразделенной передней комиссурой, ангиопатия (васкулит), миопия, абсцесс селезёнки. Проводимая терапия — метилпреднизолон 4 мг/сут, каптоприл, панангин, амоксициллин в течение 7 дней, далее — амикацин 11 дней, ванкомицин. Также ребёнку введено 42 г человеческого внутривенного иммуноглобулина. В течение последней недели госпитализации состояние ухудшилось в связи со стойким повышением температуры в вечерние часы до фебрильных цифр, сопровождающееся ознобом, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Поступил в кардиологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 23.09.05 с диагнозом: инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии, абсцесс селезёнки. Мальчик находился в отделении в течение недели, при обследовании диагноз инфекционного эндокардита вызвал сомнение, в связи с чем был проведён консилиум совместно с ревматологами.

При осмотре состояние крайне тяжёлое. Лихорадит до 40°C. На лице — дерматит в виде «бабочки». Обращает внимание яркий ладонный капиллярит, сетчатое ливедо на бедрах и голени. Пальпируются единичные подчелюстные, заднешейные, множественные паховые, локтевые лимфоузлы, мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные при пальпации размером от 0,5 до 1,5 см. Отмечаются проявления миопатического синдрома — мальчик не может приподнять туловище из положения лёжа, практически не приподнимает ноги лёжа на кровати, самостоятельно приседает с трудом, подняться не может. Заторможен. На вопросы отвечает односложно. В лёгких дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются. Границы относительной тупости сердца: правая — правый край грудины, верхняя — 3 ребро, левая — 2,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии. ЧСС — 110 в мин. АД на левой ноге — 130/85 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается грубый диастолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. Отёков нет. Аппетит плохой. Язык обложен беловатым налётом. Живот обычной формы, симме-

тричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1,0 см от края рёберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезёнка не пальпируется. Мочейспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

#### При обследовании:

- ◆ Общий анализ крови: Нв — 80 г/л, эритроциты —  $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $3,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 4%, сегментоядерные — 81%, лимфоциты — 5%, эозинофилы — 3%, моноциты — 7%, тромбоциты —  $90 \times 10^9$ /л, СОЭ — 65 мм/ч. Время кровотечения — 5 сек, время свертывания — 1 мин 10 сек.
- ◆ Биохимический анализ крови: креатинин — 375 ммоль/л (норма до 88 ммоль/л), мочевины — 17 ммоль/л (норма до 7,0 ммоль/л), креатинфосфокиназа — 1000 ммоль/л (норма до 140 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 389 ммоль/л (норма до 225 ммоль/л).
- ◆ Иммунологический анализ крови: антитела к кардиолипину IgG — 45 Ед/мл (норма до 10 Ед/мл); IgM — 24 Ед/мл (норма до 7 Ед/мл); антитела к двуспиральной ДНК — 441 Ед/мл (норма до 25 Ед/мл), антинуклеарный фактор — 1:160, антицитоплазматические антитела — отрицательные. IgG — 2850 мг% (1035–1100 мг%), IgM — 230 мг% (90–111 мг%), IgA — 170 мг% (143–149 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 1720 мВ (109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — 17,4 мг% (норма до 0,8 мг%).
- ◆ Коагулограмма: протромбиновый индекс — 80%, международное нормализованное отношение — 0,8, фибриноген — 2 г/л, АЧТВ — не сворачивается, тромбиновое время — не сворачивается, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, Д-димер — больше 2000.
- ◆ Общий анализ мочи: лейкоциты 10–12 в поле зрения, эритроциты до 150, белок — 1,7 г/л.
- ◆ Анализ мочи по Аддису–Каковскому: белок — 5,0 г/л, эритроциты — 15 000 000, лейкоциты — 200 000.
- ◆ ЭхоКГ: легочная артерия — 2,2 см; аорта — 2,4 см; передняя стенка правого желудочка — 0,4 см; фракция изгнания — 0,67; левое предсердие — 2,5 см, правое предсердие 2,5; пролапс митрального клапана без регургитации; аортальный клапан — краевое уплотнение створок, регургитация II–III. Заключение: умеренная дилатация левого желудочка, остальные полости не увеличены. Корень аорты расширен, стенки утолщены, уплотнены. Створки аортального клапана деформированы, уплотнены, недостаточность II–III. ПМК без регургитации. Сократимость и расслабление миокарда в норме.
- ◆ УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь — 40×14 мм, форма, стенки и просвет нормальные. Поджелудочная железа: головка — 15 мм, тело — 10 мм, хвост — 14 мм, паренхима обычная, воротная вена и печеночные вены в норме. Печень нормальных размеров. Селезёнка — 120×60 мм, паренхима однородная, селезёночная вена 6 мм. Почки: правая — 110×52 мм, левая — 112×50 мм, Правая почка ротирована, повышена эхогенность коркового слоя. Левая почка — лоханка 6 мм, стенки утолщены. Учитывая наличие характерной клинической картины, соответствующей диагностическим признакам системной красной волчанки — лейкопения менее  $4,0 \times 10^9$ /л более чем в двух анализах крови, высыпания на лице по типу «бабочки», артрит в анамнезе, миоперикардит, по-

вышение титра антител к двуспиральной ДНК, антител к кардиолипину класса IgM и IgG, положительный АНФ, протеинурия более 0,5 г/сут, эритроцитурия — мальчику был выставлен диагноз «Системная красная волчанка, острое течение, активность III степени. Антифосфолипидный синдром».

По тяжести заболевания мальчик переведён в реанимационное отделение, где начата синхронная терапия, включавшая сеансы плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном из расчёта 10 мг/кг; инфузии актовегина, пентоксифиллина, глюкозо-новокаиновой смеси, внутривенного иммуноглобулина (50 г).

Кроме инфузионной терапии, мальчик получал преднизолон 50 мг/сут (1 мг/кг/сут), дипиридамол, амлодипин, каптоприл, препараты кальция в сочетании с кальцитонином лососа, гастропротекторы.

На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось. На вторые сутки после первого сеанса плазмафереза перестал лихорадить, побледнела «бабочка», исчезло ливедо.

После стабилизации состояния был переведён в отделение ревматологии. Несмотря на купирование лихорадки, дерматита, исчезновение выпота в полости перикарда, сохранялась склонность к цитопении, в отделении у мальчика развился афтозный стоматит, хейлит, сохранялись изменения в анализах мочи (протеинурия до 3,0 г/сут, эритроцитурия), оставался повышенным уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Учитывая высокую активность процесса, (дерматит «бабочка», афтозный стоматит, хейлит, миоперикардит, пневмонит, миопатический синдром, нефрит, панцитопения), мальчику был назначен микофенолата мофетил (Селлсепт) в начальной дозе 1 г/сут в течение двух недель, в дальнейшем доза была повышена до 1,5 г/сут.

Уже через две недели после назначения Селлсепта в состоянии ребёнка отмечена выраженная положительная динамика: полностью купирован дерматит, стоматит, хейлит, уровень гемоглобина повысился до 120 г/л, эритроцитов — до  $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — до  $11 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — до  $240 \times 10^9$ /л, СОЭ снизилась до 10 мм/ч. Нормализовались уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови. Также отмечено исчезновение протеинурии, эритроцитурии.

Необходимо отметить, что переносимость Селлсепта большим была хорошей. Не было зафиксировано ни одного побочного эффекта, связанного с приёмом препарата. Особого внимания заслуживает и тот факт, что у мальчика не зафиксировано никаких инфекционных осложнений на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

В ноябре 2005 г. больной был выписан домой с рекомендациями по продолжению лечения под наблюдением ревматолога по месту жительства. В дальнейшем трижды госпитализировался в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН для катamnестического обследования, коррекции терапии.

К маю 2006 г. мальчик находится в полной клинико-лабораторной ремиссии, доза преднизолона снижена до 20 мг/сут.

Таким образом, результаты приведённого клинического наблюдения свидетельствуют о том, что у больного системной красной волчанкой высокая терапевтическая эффективность Селлсепта сочеталась с хорошей переносимостью и безопасностью.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка. Диагностика и лечение // *Клин. ревматология*. — 1995. — Т. 1. — С. 220.
2. Gladman D.D., Urowitz M.B. Dubois Lupus erythematosus. 5th Ed. Eds D.J. Wallace, B.H. Hahn, Baltimore. — 1997. — P. 1213–1228.
3. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М.: Издательство (МИК), 2001.
4. С.К. Соловьева, А.В. Торгашина. Лечение волчаночного нефрита // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13, № 24 (248). — С. 1623–1627.
5. Kimball J.A., Pescovitz M.D., Book B.K., Norman D.J. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil // *Transplantation*. — 1995. — V. 60. — P. 1379–1383.
6. Senda M., DeLustro B., Eugui E., Natsumeda Y. Mycophenolic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric oxide production in mouse and rat vascular endothelial cells // *Transplantation*. — 1995. — V. 60. — P. 1143–1148.
7. Gaubitz M., Schorat A., Schotte H., et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*. — 1999. — V. 8. — P. 731–736.
8. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil // *Clin. Exp. Rheum.* — 1993. — V. 11. — P. 117–119.
9. Schiff M.H., Goldblum R., Rees M.M.C. 2-Morpholino-ethyl mycophenolic acid (ME-MPA) in the treatment of refractory rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1990. — 40(suppl.). — P. 155.
10. Nowack R., Gobel U., Klooker P., et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — V. 10. — P. 1965–1971.
11. Waiser J., Budde K., Braasch E., Neumayer HH. Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil // *Am. J. Kidney Dis.* — 1999. — V. 34. — P. 9.
12. Enk A.H., Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil // *Lancet*. — 1997. — V. 350. — P. 494.
13. Lowry P.W., Sandborn W.J., Lipsky J.J. Mycophenolate mofetil for Crohns disease // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 3–4.
14. Gelber C.A., Nousari H.C., Wigley F.M. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases // *J. Rheum.* — 2000. — V. 27. — P. 1542–1545.
15. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma // *J. Rheum.* — 2001. — V. 40. — P. 84–88.
16. Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — V. 31. — P. 213–217.
17. Wallman L., Stewart G., Charman J., et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases // *Aust. NZ J. Med.* — 2000. — V. 30. — P. 712–715.
18. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E., et al. The safety and efficacy of Mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a pilot study // *Lupus*. — 2001. — V. 10. — P. 606–611.
19. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J., et al. Is the a role for Mycophenolate mofetil in the treatment of refractory SLE? *Abstr. 1367 (ACR 65-th Annual Scient. Meeting, 2001)*.
20. Buratti S., Szer I.S., Spenser C.H., et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* — 2001. — V. 28. — P. 2103–2108.
21. Fu Y.F., Liu G.L. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine // *Clin. Nephrol.* — 2001. — V. 55. — P. 318–321.
22. Chan T.M., Li F.K., Colin S.O., et al. Efficacy of Mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343. — P. 1156–1162.
23. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. V. 353. — P. 2219–2228.
24. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. V. 350. — P. 971–980.

## Опечатки

## Уважаемые читатели!

В журнале «Вопросы современной педиатрии» № 6 за 2005 г. на с. 39 коллектив авторов следует читать: К.Н. Суворова, Л.Т. Тогоева, Т.Н. Гришко, К.Л. Варданян, Н.Н. Мурашкин.

В приложении к журналу «Вопросы современной педиатрии» № 2 за 2006 г. «Ревматические болезни» были допущены неточности. В статье Н.С. Подчерняевой «Волчаночный нефрит у детей» текст на с. 68 в подразделе «Поражение почек при СКВ» следует читать следующим образом: «Поражение почек при СКВ с антифосфолипидным синдромом. Антифосфолипидный синдром представляет собой...» и далее по тексту. В статье Е.С. Жолобовой «Нестероидные противовоспалительные препараты и их значение в развитии гастропатий у детей с ювенильными артритами» на с. 87 следует читать «Простагландины, участвующие в различных физиологических процессах, образуются при участии фермента ЦОГ-1, в то время как провоспалительные синтезируются преимущественно при большем участии ЦОГ-2 (рис. 1). [1–5]». Контактную информацию Шелепиной Татьяны Андреевны следует читать: доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения Института ревматологии РАМН.

**В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Старейшее педиатрическое учреждение России

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТАРЕЙШЕГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ РОССИИ С МОМЕНТА ЕГО ОБРАЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОСКОВСКОГО ВОСПИТАТЕЛЬНОГО ДОМА ДО НАСТОЯЩЕГО ВРЕМЕНИ. ПО МНЕНИЮ АВТОРОВ, ПРАВОПРЕЕМНИКОМ МОСКОВСКОГО ВОСПИТАТЕЛЬНОГО ДОМА ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МОСКОВСКИЙ ВОСПИТАТЕЛЬНЫЙ ДОМ, ДОМ ОХРАНЫ МЛАДЕНЦА, НАУЧНЫЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА, НИИ ПЕДИАТРИИ, НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН.

### Контактная информация:

Винярская Ирина Валериевна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник лаборатории  
проблем медицинского обеспечения  
и качества жизни детского населения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. 8 (499) 726-65-96  
Статья поступила 15.02.2006 г.,  
принята к печати 15.05.2006 г.

В истории отечественной медицины почетное место всегда будет принадлежать Московскому воспитательному дому, как старейшему педиатрическому учреждению страны, сыгравшему исключительную роль в охране здоровья детского населения России. Важен и другой момент. Воспитательный дом сегодня, хотя и в новом качестве, продолжает свою деятельность.

Инициатором организации воспитательных домов в России выступил Иван Иванович Бецкой, крупнейший государственный деятель второй половины XVIII века. 10 июня 1763 г. он представил Екатерине II проект, а 1 сентября 1763 г. Императрица подписала манифест об учреждении в Москве «Сиропитального Дома» с госпиталем для бедных родильниц. Последнюю дату следует считать днём рождения Московского воспитательного дома.

Воспитательному дому был отдан, так называемый Гранатный двор, расположенный на берегу Москвы-реки недалеко от впадения в неё Яузы, с прилегающим к нему Васильевским садом. Закладка главного здания произошла 21 апреля 1764 г., в день рождения Екатерины II. Первым главным врачом заведения стал доктор Мертенс [1–3].

Московский воспитательный дом, рассчитанный на 500 питомцев, реально вмещал 1200–1400 детей. В разные годы в приют поступало от 1000 до 12 000 детей в год. Вначале принимали детей от рождения до трёх лет, позднее возраст принимаемых питомцев ограничили годом. В одном из зданий Воспитательного дома, так называемом окружном строении, была организована Окружная больница для служителей и питомцев. В ней размещалось 100 детских коек и работала операционная. По существу это был первый педиатрический стационар в России.

В 1799 г. при Московском воспитательном доме была создана инфекционная больница («для одержимых заразительными болезнями»), расположенная также в Окружном строении. До появления инфекционной больницы таких больных изолировали в основном здании Воспитательного дома или отправляли в городской госпиталь [4].

Грудные отделения начали функционировать с момента основания Московского воспитательного дома, к 1876 г. существовало уже 9 грудных отделений для здоровых детей и 9 лазаретов для больных, в том числе для недоношенных [5].

В каждом лазарете предусматривались должности старшего и младшего врача. В обязанности старшего входила организация работы и ведение тяжёлых больных, младший врач наблюдал остальных детей, производил ма-

**V.Yu. Albitsky, I.V. Viniarskaya**

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

## The oldest pediatric institution in Russia

THE ARTICLE OUTLINES THE PRINCIPAL HISTORICAL PERIODS OF THE OLDEST PEDIATRIC INSTITUTION IN RUSSIA --SINCE IT WAS ESTABLISHED AS MOSCOW FOUNDING HOSPITAL TO PRESENT DAYS. THE AUTHORS CLAIMS THAT THE SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN' S HEALTH OF RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES HAS BECOME A PROXIMATE SUCCESSOR TO MOSCOW FOUNDING HOSPITAL.

**KEY WORDS:** MOSCOW FOUNDING HOSPITAL, BABY CARE HOSPITAL, SCIENTIFIC INSTITUTE OF MATERNITY AND INFANCY CARE, SCIENTIFIC AND RESEARCH PEDIATRIC INSTITUTE.

нипуляции. Предусмотрено было круглосуточное дежурство одного из врачей [6]. По данным 1871 г., в штате Московского воспитательного дома находился 31 врач [7].

15 августа 1842 г. открывается малолетнее отделение, куда принимаются дети-сироты от 1 года до 6 лет. Любопытно, что этот контингент детей делили на 3 группы, аналогично группам здоровья:

- 1 — совершенно здоровые дети;
- 2 — дети хорошего телосложения, но требующие временного докторского присмотра;
- 3 — совершенно слабые, требующие ухода. Именно эта категория и находилась, в основном, в Воспитательном доме [9].

С самого основания заведения большое значение придавалось медицинским аспектам деятельности, активно изучались некоторые направления как клинической, так и социальной педиатрии. В частности, много внимания уделялось вопросам вскармливания грудных детей, возможности искусственного вскармливания при недостатке кормилиц, а также вопросам питания детей старше года. Поскольку в Воспитательном доме постоянно отмечалась нехватка кормилиц, то детей вынуждены были кормить коровьим или козьим молоком. Проводились эксперименты по разведению молока и добавлению к нему сахара. Интересен опыт искусственного кормления, сделанный доктором А.И. Блументалем. Он использовал созданные в 1860 г. порошки Шарлау — прообраз современных искусственных смесей. К сожалению, эти попытки не привели к снижению смертности детей в Воспитательном доме [7].

Проводилось изучение болезней периода новорожденности и некоторых методов их лечения. В частности, была организована отдельная палата для недоношенных, где постоянно поддерживалась более высокой температура воздуха, чем в других помещениях; для выхаживания недоношенных использовались металлические люльки доктора Рюле, с двойными стенками, между которыми наливалась теплая вода [4].

Нельзя не вспомнить и о том, что, основанная в 1842 г. детская больница (ныне больница им. Н.Ф. Филатова) вначале также функционировала как детская больница Воспитательного дома [8].

Говоря о Московском воспитательном доме, невозможно не упомянуть, что он стал главным оспопрививательным центром в России того времени. Прививание натуральной оспы (вариоляции) начато в Воспитательном доме одновременно с введением такового в России, то есть в 1768 г. В 1801 г. вариоляции были заменены на вакцинации коровьей оспы по методу Э. Дженнера, после чего оспопрививание стало обязательным для всех воспитанников. С 1805 г., когда оспопрививание получило силу закона в Российской империи, Воспитательному дому было предписано изготавливать и рассылать оспенную вакцину по всей стране, производить оспопрививание всем обращающимся и обучать оспопрививанию всех желающих. Московский воспитательный дом также стал первым учреждением, начавшим производить с 1857 г. ревакцинацию против оспы [3, 4, 10].

По результатам ежегодных медицинских отчетов можно судить, что со второй половины XIX века в Московском воспитательном доме стал осуществляться подробный учёт заболеваемости и смертности детей, их динамики и основных причин [6, 11, 12].

Несмотря на проводимые мероприятия, заболеваемость и смертность оставались высокими. Так, по данным медицинских отчетов, средняя цифра смертности детей до года

равнялась 50%. Причиной тому были нерациональное вскармливание, скученность, плохая вентиляция, госпитализм, инфекции [1].

Одновременно с основанием Московского воспитательного дома в его составе был открыт Секретно-родильный госпиталь на 20 коек для бедных родильниц, не состоящих в браке. В связи с недостатком в России акушерок, в 1800 г. при Родильном госпитале был организован Повивальный институт, где обучались воспитанницы Воспитательного дома, а затем и вольные слушательницы, которые после экзамена отправлялись в разные города России. [4, 7, 13–15].

Родовспоможение в России в то время находилось на очень низком уровне, подавляющее большинство женщин не могло воспользоваться услугами грамотных акушерок, в связи с чем императрицей Марией Федоровной было предписано четырём находящимся на службе в Родильном госпитале акушеркам по очереди осуществлять бесплатное родовспоможение на дому бедным родильницам. Это же обстоятельство обусловило учреждение в 1805 г. Законно-родильного госпиталя при Воспитательном доме для малоимущих родильниц. Два госпиталя и Повивальный институт составили Родовспомогательное заведение, которое стало первым центром, где изучалось родовспоможение как дисциплина, как наука [3, 4, 10].

Именно здесь было положено начало профессиональному образованию акушерок и врачей, заложен фундамент научного акушерства в России [16].

До Октябрьской революции в Московском воспитательном доме работали такие выдающиеся деятели отечественной педиатрии, как Н.Ф. Альтгаузен, Г.Н. Сперанский. Ещё будучи ординатором, Г.Н. Сперанский в летнее время посещал Родовспомогательное заведение Воспитательного дома. В 1917 г. по инициативе Г.Н. Сперанского при Московском обществе детских врачей была создана комиссия по реорганизации Воспитательного дома, но в связи с революцией её деятельность была приостановлена [17].

После Октябрьской революции в ноябре 1917 г. был образован Наркомат государственного призрения, в составе которого 1 января 1918 г. начал функционировать отдел охраны материнства и младенчества. 31 января 1918 г. декретом Наркомата все учреждения государственного призрения сливаются в одну государственную организацию и передаются в ведение упомянутого Отдела. В своей статье «Первые шаги по охране материнства» А. Коллонтай пишет: «Первая забота Наркомата Госпризрения состоит в том, чтобы сохранить в целом, но вместе с тем преобразовать грандиозные заведения Воспитательных домов, превратить их в дома матери и младенца» [18].

В Москве отдел Охраны материнства и младенчества начал функционировать 15 апреля 1918 г., возглавила его Вера Павловна Лебедева. Свою работу отдел начал с реорганизации воспитательных домов, прежде всего Московского. 13 мая 1918 г. вышло Распоряжение по Комисариату социального обеспечения № 14, подписанное народным комиссаром А. Винокуровым: «Ввиду того, что существующие Воспитательные дома с их питомническим промыслом не отвечают задачам социального обеспечения младенчества, поручаю Отделу охраны материнства и младенчества при Народном комиссариате социального обеспечения немедленно приступить к реорганизации воспитательных домов и, в первую голову, Московского воспитательного дома, на началах действительной охраны младенчества» [17].

Председателем комиссии по реорганизации Московского воспитательного дома стал А.Н. Рахманов, видный аку-

шер. В результате деятельности комиссии Московский воспитательный дом был реорганизован в «Дом охраны младенца». Основными его работниками явились члены комиссии по реорганизации Московского воспитательного дома, а сам дом стал образцом показательного учреждения такого рода [17–20].

С 1919 г. в отделениях Дома охраны младенца проводилась основная подготовка врачей и среднего медицинского персонала по вопросам педиатрии и акушерства, а к 1921 г. он стал уже центральным учреждением, куда приезжали на учёбу врачи из всех республик [21].

Если в первые годы революции основной задачей этого заведения было практическое обслуживание Москвы и Московской губернии по призрению сирот и подкидышей, то в дальнейшем на первый план выдвинулись научно-практические вопросы по изучению здоровья ребёнка, его физиологии и патологии, новейших методов вскармливания и лечения, педагогике раннего возраста и изучению социально-бытовых вопросов, влияющих на мать и ребёнка. Таким образом, углубляя свою работу, имея высококвалифицированных специалистов, Дом охраны младенца превратился в научно-педагогическое учреждение [20].

Родовспомогательное заведение Московского воспитательного дома также было реформировано в 1920 г. под руководством А.Н. Рахманова в Институт акушерства, который тоже осуществлял научно-педагогическую работу [17, 20].

В 1920 г. вся охрана материнства и младенчества была передана в ведение Наркомата здравоохранения РСФСР. Идея о создании специального Института охраны материнства и младенчества была реализована В.П. Лебедевой, которая представила в Наркомздрав проект Института охраны материнства и младенчества. Он образовывался путём слияния Дома охраны младенца и Института акушерства [17, 19, 20]. Таким образом, два подразделения бывшего Московского воспитательного дома, подвергшись реорганизации, были вновь объединены в одно учреждение, усиленное рядом лабораторий и теоретических отделов, частью расширенных, частью организованных заново. По словам В.П. Лебедевой, «Воспитательный дом превратился в учреждение, которое в неприкосновенности своей сохранилось до Октябрьской революции, которое было реорганизовано большевиками и которому только после Октябрьской революции был придан характер научного учреждения...» [16].

10 ноября 1922 г. на заседании коллегии Наркомздрава было утверждено положение о государственном Научном институте охраны материнства и младенчества как научно-практическом учреждении. По заключению Главнауки от 20 января 1925 г., Ученого медицинского совета Наркомздрава и постановлением Совнаркома от 15 апреля 1925 г. Институт был причислен к высшим научно-исследовательским и педагогическим учреждениям с пятью кафедрами [19, 20].

Институт состоял из трёх больших отделений: женского, детского и научно-вспомогательного. Лаборатории научно-вспомогательного отделения были оборудованы значительно лучше многих других подобных учреждений Москвы. Научная работа велась кафедрами социальной гигиены матери и ребёнка, акушерства и женских болезней, физиологии и биохимии в отношении матери и ребёнка, патологии раннего детского возраста и педагогики раннего детского возраста [20, 22].

Первым директором Института охраны материнства и младенчества был назначен профессор Г.Н. Сперанский. В 1940 г. Институт охраны материнства и младенчества был преобразован в Институт педиатрии Наркомздрава РСФСР, а акушерско-гинекологическая помощь передана самостоятельному Институту акушерства и гинекологии. В 1945 г. институт педиатрии вошёл в число учреждений Академии медицинских наук СССР [23].

До 1962 г. почти все отделения института находились в одном месте — на территории бывшего Воспитательного дома, в тесном здании, построенном в 1767 г. (на улице Солянке, где в настоящее время расположена Российская академия медицинских наук). Со слов Г.Н. Сперанского, «...никакими ремонтами нельзя устранить нецелесообразности, негигиеничности старых построек, плохой вентиляции и отопления, неудобных темных лестниц, отсутствия веранд и т.д.» [20]. В 1962 г. институту педиатрии передано новое здание на Ломоносовском проспекте, в котором он размещается и по сей день.

21 января 1998 г. решением Президиума РАМН образовано государственное научно-клиническое учреждение нового типа — Научный центр здоровья детей РАМН путём слияния НИИ педиатрии РАМН и НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН.

Таким образом, ещё раз проследившая историю старейшего педиатрического учреждения России, в его деятельности можно выделить несколько основных этапов.

1 этап — самый длительный, дореволюционный — 1763–1918 гг. Это Московский воспитательный дом со дня основания до первой реорганизации.

2 этап — самый короткий — 1918–1922 гг. Московский воспитательный дом реорганизован и превращён в Дом охраны младенца и Институт акушерства.

3 этап — 1922–1998 гг. Образование Научного института охраны материнства и младенчества путём слияния Дома охраны младенца и Института акушерства (с 1940 г. переименован в Институт педиатрии).

4 этап — с 1998 г. по настоящее время — Научный центр здоровья детей РАМН.

В заключение хотелось бы особо подчеркнуть: 1 сентября 1763 г. должно стать красной датой в историческом календаре российской педиатрии, а именно как день рождения первого российского педиатрического учреждения, правопреемником которого является, как показывают приведённые материалы, Научный центр здоровья детей РАМН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конюс Э.М. Истоки русской педиатрии. М.: Медгиз, 1946. — 415 с.
2. Материалы для истории Императорского воспитательного дома. М.: Типография Штаба Московского военного округа, 1914. — 125 с.
3. Из прошлого Московского Воспитательного дома. М.: Типография А.И. Мамонтова. 1893. — 75 с.
4. Материалы для истории Императорского Московского воспитательного дома. М.: Типография Семёна, 1863. — 113 с.
5. История Императорского Московского воспитательного дома. М: Университетская типография, 1860. — 68 с.
6. Микиртчян Г.Л., Суворова Р.В. История отечественной педиатрии. СПб., 1998. — С. 26–27.
7. Отчет по императорскому Московскому воспитательному дому. М.: 1836–1916.
8. Руководство по педиатрии. Том X. М.: Медицина, 1965. — 788 с.

9. Исторический очерк Малолетнего отделения императорского Московского воспитательного дома. М., 1878. — 320 с.
10. Исследования о Воспитательных домах. СПб. — 1868. — 124 с.
11. Медицинский отчёт по грудным отделениям Императорского Московского Воспитательного дома. М., 1861. — 65 с.
12. Журнал комиссии из врачей Императорского Московского Воспитательного дома от 9 апреля 1897 года. М., 1897. — 31 с.
13. Генеральный план Императорского Воспитательного, для приносных детей, дома и Госпиталя для бедных родильниц в Москве. СПб, 1889. — 77 с.
14. Лебедев В.И. Очерк деятельности Московского Воспитательного дома (1764–1896 гг.). М., 1898. — 65 с.
15. Красуский В.А. Краткий исторический очерк Императорского Московского Воспитательного дома. М.: Типография Б.Я. Барбей, 1878. — 239 с.
16. Лебедева В.П. Охрана материнства и младенчества в стране Советов. М., Л.: Государственное медицинское издательство, 1934. — 263 с.

17. Конюс Э.М. Пути развития советской охраны материнства и младенчества (1917–1940). М., 1954. — 404 с.
18. Коллонтай А. Первые шаги по охране материнства. Журнал по изучению раннего детского возраста 1927. — Т. 6. — С. 250–253.
19. Сперанский Г.Н. 25-летний путь института педиатрии АМН СССР. Юбилейный сборник «XXV лет института педиатрии». М., 1947. — С. 5–9.
20. Сперанский Г.Н. Государственный Научный Институт Охраны Материнства и Младенчества Наркомздрава // Журнал по изучению раннего детского возраста 1927. — Т. 6. — С. 253–257.
21. Райц М.М. Роль института в подготовке кадров. Юбилейный сборник «XXV лет института педиатрии». М., 1947. — С. 113–121.
22. Лебедева В.П. Пройденные этапы. Статьи и речи. М.: Издательство «Охрана материнства и младенчества», 1927. — 215 с.
23. Студеникин М.Я. Слово об институте. Пути развития педиатрии. М., 1993. — С. 5–26.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории педиатрии 2006 года\*



Л.А. Дурнов

**13 декабря** — 75 лет со дня рождения **Константина Владимировича ОРЕХОВА** (1931, род. в Ставрополе), российского педиатра, члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки. С 1966 г. — заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Красноярского медицинского института. В 1976–1986 гг. — директор Красноярского Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН. С 1989 г. — проректор по научной работе и одновременно — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Ставропольской государственной медицинской академии. Основные научные работы посвящены проблемам физиологии и патологии периода новорожденности, а также экологии человека. Изучал динамику адаптационных процессов у новорожденных детей в норме и при различных патологических состояниях, становление циркадных биоритмов. Описал (1976)

три фазы функционального состояния здоровых новорожденных детей. Совместно с сотрудниками разработал долгосрочную комплексную программу исследований по экологии человека в условиях Крайнего Севера.

Соч.: см. БМЭ. 3-е изд.; *Грипп и острые респираторные заболевания у детей. Ставрополь, 1994. 38 с.; Внутритробные инфекции и патология новорожденных. М.: Медпрактика, 2002. 252 с. (Совместно с др.); Врожденная цитомегаловирусная инфекция: Клинико-иммунол. аспекты. Ставрополь, 2002. 127 с. (Совместно с др.)*. Лит.: см. БМЭ. 3-е изд.; Орехов К.В. // *60 лет Российской академии медицинских наук. М., 2004. С. 406.*

**21 декабря** — 75 лет со дня рождения **Льва Абрамовича ДУРНОВА** (1931, род. в Москве), российского детского онколога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки. Советник Президиума РАМН (2002). В 1965–1990 гг. — заведующий отделением детской онкологии, с 1990 г. — директор Научно-исследовательского института детской онкологии и заместитель генерального директора Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Одновременно — заведующий кафедрой детской онкологии Российской медицинской академии последиplomного образования (с 1989 г.). Один из основоположников отечественной детской онкологии, создатель школы детских онкологов, организатор Института детской онкологии и гематологии в составе Российского онкологического научного центра (1990), первой кафедры по детской онкологии (1991), автор первого учебника по этой дис-

циплине (1992). Основные научные исследования посвящены диагностике и лечению солидных опухолей у детей. Разработал комплексную терапию опухолей печени у детей и опухолей в III–IV стадиях. Ряд исследований посвящён вопросам качества жизни детей, излеченных от онкологического заболевания, а также вопросам медицинской, психологической и социальной адаптации данной категории детей. Лауреат Государственной премии за разработку и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеогенной саркомы (1999).

Соч.: *Двусторонние нефробластомы. Тбилиси, 1980. 60 с. (Совместно с др.); Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1984. 256 с.; Детские глазные опухоли. Ашхабад, 1985. (Совместно с Е.Н. Ковалевским); Поликлиническая онкология детского возраста. Бишкек, 1991. 199 с.; Настольная книга детского онколога: Справочник. М., 1994. 175 с. (Совместно с др.); Рабдомиосаркома у детей. Оренбург, 1997. 191 с. (Совместно с Т.А. Шароевым); Жизнь врача: Записки обыкновенного человека. М., 2001. 366 с.; Детская онкология. 2-е изд. М.: Медицина, 2002. 607 с. (Совместно с Г.В. Голдобенко; 1-е изд. Курск, 1997. 382 с.)*.

Лит.: Дурнов Л.А. // *60 лет Российской академии медицинских наук. М., 2004. С. 372; Л.А. Дурнов // Вестн. РАМН. 2001. № 12. С. 51–52.*

\* Составители: Н.П. Воскресенская, Е.Н. Былинский (Отдел истории медицины и здравоохранения Национального НИИ общественного здоровья РАМН).



Г.Л. Микиртичан, Р.В. Суворова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

# У истоков отечественной педиатрии (X — начало XVIII в.в.)

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СВЕДЕНИЯ О НАРОДНОЙ «ПЕДИАТРИИ» НА РУСИ. РАССМОТРЕНО ОТНОШЕНИЕ К ДЕТЯМ, СПОСОБЫ УХОДА ЗА РЕБЁНКОМ, ПРИЁМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ. СТАТЬЯ НАПИСАНА НА ОСНОВАНИИ ПЕРВОИСТОЧНИКОВ. ИССЛЕДОВАЛИСЬ ЛЕЧЕБНИКИ, ХРАНЯЩИЕСЯ В ОТДЕЛЕ РУКОПИСЕЙ РОССИЙСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ БИБЛИОТЕКИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ИЗ СОБРАНИЯ А.А. ТИТОВА ЛЕЧЕБНИК КОНЦА XVII В.; ЛЕЧЕБНИК 1656; АПТЕКА ДОМОВАЯ БОЛЬШАЯ ГУРЧИНА ДАНИИЛА, 1708; ПРОХЛАДНЫЙ ВЕРТОГРАД, КОНЕЦ XVII — НАЧАЛО XVIII ВВ. И ДР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ.

### Контактная информация:

Микиртичан Галина Львовна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой гуманитарных  
дисциплин и биоэтики Санкт-Петербургской  
государственной педиатрической  
медицинской академии  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,  
ул. Литовская, д. 2,  
тел. (812) 542-55-65  
Статья поступила 20.12.2005 г.,  
принята к печати 15.03.2006 г.

Современные информационные технологии позволяют врачам всего мира пользоваться единой терминологией, руководствоваться общими принципами в диагностике и лечении. В то же время в каждой стране имеются свои особенности в развитии медицины, в том числе педиатрии. Эти особенности в большей мере относятся к истории медицины.

Истоки отечественной педиатрии своими корнями уходят в далёкое прошлое. Основными формами медицины России разбираемого периода были народная и профессиональная, но преобладающей являлась народная медицина. Составной частью народной медицины является народная «педиатрия». Под этим термином понимается совокупность способов ухода за ребёнком, приёмов лечения детей и элементов профилактики детских болезней, накапливаемых веками.

Опыт народной педиатрии отражён в рукописных лечебниках и травниках в виде дополнений и поправок к основному тексту. В разных лечебниках можно встретить от одной до нескольких глав, касающихся детей. Целью настоящей работы был анализ истоков отечественной педиатрии по литературным источникам X — начала XVIII века. Исследовались лечебники, хранящиеся в отделе рукописей национальной библиотеки в Санкт-Петербурге: из собрания А.А. Титова лечебник конца XVII в.; Лечебник 1656; Аптека домовая большая Гурчина Даниила, 1708; Прохладный вертоград, конец XVII — начало XVIII вв. и др. В ряде лечебников имеются специальные разделы о детских болезнях. Обычно они имели следующие названия: «О рождении младенческом»; «Како дитя новородившееся беречь и кормить и строить его ко здравью»; «О млеке и мамке, како выбирать их и коль долго дитя кормити»; «О младенческих болезнях»; «О возрасте человеческого и како подобает коегождо врачевати и како по его возрасту коего врачевания подавати и в кую меру».

Сведения о положении детей, об отношении к ним мы находим в различных древних уставах, духовных завещаниях и других документах. Отношение к детям, забота о них, развитие народной педиатрии во всех странах зависели от условий жизни народа. На Руси, где основная часть населения с древнейших

G.L. Mikirtichan, R.V. Suvorova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

**In the cradle  
of Russian Pediatrics  
(X — early XVIII centuries)**

THE ARTICLE OUTLINES DATA ON TRADITIONAL FOLK «PEDIATRICS» IN RUSSIA, COVERING ATTITUDE TO CHILDREN, WAYS OF TAKING CARE FOR A CHILD, MEANS OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CHILDREN'S DISEASES. THE ARTICLE REVIEWS THE PROTOSOURCES, INVESTIGATING THE TREATMENT MANUSCRIPTS KEPT IN THE NATIONAL LIBRARY OF ST. PETERBURG: THE TREATMENT MANUSCRIPT OF THE END OF XVII CENTURY FROM THE COLLECTION OF TITOV, THE TREATMENT MANUSCRIPT OF 1656, THE GRAND HOME APOTHEQUE OF GURCHIN DANIL (1708); THE FRESH VERTOGRAD OF THE END OF XVII — THE BEGINNING OF XVIII CENTURIES AND OTHERS.

**KEYWORDS:** CHILDREN, HISTORY OF MEDICINE.

времен перешла к осёдлому образу жизни, занималась земледелием, рыболовством, ремёслами, появились условия для многодетной семьи и постепенно стали складываться обычаи ухода за детьми и их лечения. Помощь грудным и малолетним детям исторически развивалась как составная часть повивального искусства и на протяжении многих столетий сосредоточивалась у представителей народной медицины — повивальных бабок.

Естественно, что специальных сведений по анатомии и физиологии детского организма ещё не существовало. Однако мы встречаемся с первой попыткой периодизации детского возраста. С древнейших времен на Руси было принято деление жизни человека на семь степеней: «...младенец, детинец, отроча, юноша, средовечие, старец... Младенец, детинец убо до 7 лет, до исподения зубов, отроча до испущения семени, отроча до обрадения, юноша до возрастания всего тела совершенно».

Распространённые в народной педиатрии способы ухода за ребёнком и приёмы лечения детей можно разделить на 3 основные группы: 1) рациональные, способствующие укреплению здоровья ребёнка; 2) опасные для жизни и здоровья ребёнка; 3) бесполезные, но не приносящие ребёнку вреда, обряды и обычаи.

Обычно на Руси роды принимались в бане, но иногда в избе или даже в хлеве. В бане совершалось первое обмывание ребёнка. Как правило, ребёнок принимался в чистый «плат». Вокруг рождения ребёнка существовало много обрядов, порой просто забавных, когда, например, воду, в которой был вымыт мальчик, выливали вверх, чтобы рос высоким. Воду, в которой мыли девочку, выливали кругом, чтобы женихов было много. Были и вредные обряды, так, в рязанских селах новорождённого носили в курятник, чтобы раньше вставал. В новгородских селах новорождённого иногда принимали в грязную рубаху отца, чтобы он любил дитя, или в грязное полотенце, чтобы все любили.

Если ребёнок рождался слабым, то повивальные бабки старались возбудить в нем жизненные силы различными способами. Один из них — повитуха ударяла ребёнка по ягодицам, растирала тело, дула в уши, темя, рот, нос. При мнимой смерти ребёнка бабка в течение часа и более качала его на руках, при этом ребёнка окуривали, сжигая холщовую тряпку или сучья из помела, стремясь, чтобы дым от сгорания проникнул ребёнку в нос и рот. В других местностях ребёнка качали на решете, опрыскивая его голову и грудь холодной водой. Если это не помогало, то лили на него несколько ковшей воды, окуривали дымом, а затем парили в бане. При рождении недоношенного иногда применялось «допекание» его в печи — ребёнок помещался в переднюю часть печи. Так, например, В.Ф. Ходасевич в книге «Державин» указывает, что и его героя допекали в печи.

В рукописных лечебниках даются советы по гигиене детей только раннего грудного возраста. В лечебнике XVII в. в главе «Какое дитя новородившееся беречь и кормить и строить ко здравью» говорится об обработке пуповины, первом туалете ребёнка: «дитя обмывши водою теплою, ноздри ему перстом отвори, а у перста ногти были бы обрезаны, и вычистить в ноздрях легонько. Добро ещё того же масла ему в очи пустить... Надо дитя беречь и стеречь от лишнего студёна и от лишнего горяча». Рекомендовалось ежедневно или дважды в день мыть ребёнка. «...То делать после спанья. То делать зимой и летом водою теплою. В воде не долго держати, но покаместо тело согреться. Как согреться и станет зарумянивать, тогда вынуть вон и беречи, чтобы в уши вода не налилась, потому что то слышанию зашкодит. После мытья надобе дитя отереть и согреть пеленками тонкими, согрив их у огня».

Детей носили обычно вместе с родителями в баню. С одной стороны, баня являлась противовесом частым антисанитарным условиям жизни, с другой — неумеренное парение детей могло привести к заболеванию ребёнка. Обращалось внимание на положение ребёнка во время сна: «накрепко того беречь, чтобы составы прямы лежали; шея чтобы не наклонялась, чтоб хребет высоко не поднимался...» Широко было распространено тугое пеленание (повивание детей).

Грудные дети обычно содержались в колыбели. Были распространены висячие колыбели с пологом. В 2–3 месяца ребёнка сажали на некоторое время в лукошко, ящики или специальные стульчики, так называемые седухи или седульки. В 10–12 месяцев детей ставили на ножки для обучения ходьбе, для этого также существовали особые аппараты — ходульки.

Общегигиенические советы (чистота тела, одежды, умеренность в питании) и правила воспитания детей школьного возраста (гигиенические указания о распорядке дня, физическом воспитании, санитарном благоустройстве школ) сообщаются в древнерусских литературных и педагогических памятниках: «Домострой» (начало XVI в.), «Книга степенная» (1563), «Наставления малым детям» (XVII в.), «Юности честное зерцало, или показание к житейскому обхождению» (1717), «Регламент или устав духовные коллегии» (Ф. Прокопович, 1721), а также в учебниках-букварях, азбуках, азбуковниках. Чистота, по азбуковникам, является основой школьной жизни:

«Сосуд воды свежая в школу приносить,  
Лахань же с настоялою водою вон износить;  
Стол и лавки часто сами да мыются,  
Да приходящим в школу не гнусно видится,  
Сим бо познается ваша личная лепота,  
Аще у вас будет школьная чистота».

В «Регламенте...» Феофана Прокоповича говорится: «Школы следует размещать не в городе, но в стороне, где несть народного шума... За учениками необходимо подсматривать, чтобы в уроченные часы всяк делал, что должно... На всяк день два часа определить на гуляние... по обеде и по вечерам с играми честными и телодвижными».

Во второй половине XVII в. в Москве вышла книга Епифания Славинецкого «Гражданство обычаев детских», в основе которой лежит сочинение Эразма Роттердамского. Эта книга служила руководством для светского воспитания и, в основном, излагала правила культурного и гигиенического поведения мальчиков. Написана книга в вопросно-ответной форме и делится на следующие основные разделы: о внешности ребёнка, об одежде, о поведении в церкви, о поведении при встречах, о поведении в училищах, об играх, о сне или спальне.

В книге много внимания уделено опрятности детей: «Глава иметь быти чиста, учесана, не засквернена гнидами или вшами», волосы не должны быть «через меру долги», не закрывать лба и не «разлагаться» по плечам с тем, чтобы их можно было бы назвать «стриженные или власы мужские». В книге указывалось на необходимость «радети о чистоте зубов», так как в противном случае они «гниют и диравеют». Далее говорилось об опрятности, простоте и чистоте одежды ребёнка, о правилах пользования носовым платком. Выдвигалось требование соблюдать правильную осанку. Большой интерес представляет раздел об играх, кутеше, по мнению Е. Славинецкого, должны быть отрадой и утешением для утомлённых учением детей. Полезными играми признавались лишь те, которые связаны с физическими упражнениями и содействуют развитию организма. Говоря о здоровье детей, нельзя обойти вопрос о телесных наказаниях. В «Домострое» и других произведени-

ях, посвященных домашнему воспитанию детей, имелись указания о применении телесных наказаний как средстве педагогических воздействий.

В обычае русского народа было кормить ребёнка грудью до 1–1,5 лет. В лечебнике XVII в. говорится, что «всею лучше и здоровее дитяти, коли прямая мать своим молоком из груди кормит, потому что молоко прямой матери приращением дитяти ему потребно». Если у матери не было молока, то в знатные, богатые семьи приглашалась кормилица (мамка), иногда вскармливание ребёнка кормилицей проводилось и при наличии молока у матери. Давались советы, как установить, хорошее ли молоко у кормилицы. Подробно описываются средства, способствующие увеличению лактации. Считалось, что «молоко множит» кардамон, творог, семена тмина, аниса, пастернака, мед кислый и др., рекомендовались полноценная диета, тепловые и раздражающие процедуры на грудь. Имеются, правда единичные, указания о соблюдении кормящей женщиной определённого режима.

Условия жизни бедного населения часто вынуждали вскармливать ребёнка искусственно. Для этого употреблялся коровий рог, у которого был отпилен или просверлен глухой, острый конец, сделана на нём зазубрина и привязан веревкой сосок коровьего вымени. Привязанный коровий сосок иногда не менялся до тех пор, пока не испортится. Также употреблялись так называемые жёвки — жёванный хлеб или другие продукты в полотняной тряпочке. Это, как правило, вело к заболеваниям или гибели ребёнка.

При отнятии ребёнка от груди существовал вредный обычай смазывать грудь горчицей или сажей.

Правилом питания детей старшего возраста была умеренность в пище.

Понятие о причинах детских болезней было крайне примитивным. Причинами считались простуда, ушиб, испуг, сглаз. Даже такая причина, как «сглаз», приводила к запрещению посторонним брать детей на руки, целовать их, что ограничивало контакты детей, особенно с больными людьми.

Детские инфекционные заболевания определялись как «поветрие», чёткого представления о «заразительности» не было.

Специальные разделы о детских болезнях в лечебниках разбивались на маленькие главки (до 32), посвящённые лечению отдельной болезни, а точнее, симптому: о поносе, о кашле и сопении, об одышке, об истечении гноя из ушей, о неспании, о коростах на язычку, о глистах, о выхождении пупа кверху, о камени в пузыре, о косых очах и др. Примечательно, что в некоторых лечебниках дозы лекарств указывались в соответствии с возрастом. Доза, предназначенная 7-летнему ребёнку, в 3 раза превышает дозу младенца, 14-летнему — в 5 раз.

В народной медицине того времени имелось великое разнообразие лечебных средств. Часто при лечении рациональные приёмы сочетались с вредными и бесполезными. Приводим ряд примеров лечения больных детей.

При кашле рекомендовались настой подорожника, солодкового корня, настой из лука, мёд, сок из чёрных лесных улиток. Лучшим средством считалось растопленное свечное сало, которое давали внутрь по чайной ложке или же натирали им грудь и спину ребёнка. Применялись и такие средства, которые у современного врача могут вызвать недоумение и улыбку, вроде совета: «для прекращения кашля — полчаса лить теплую воду свысока на голову ребёнка».

Понос большей частью связывали с прорезыванием зубов и потому в большинстве случаев не лечили. Чтобы быстрее прорезывались зубы, на шею ребёнка на шнурке вешали

волчий зуб. Понос, не связанный с прорезыванием зубов, лечили сиропом из черёмухи, отваром из полевой гвоздики, настоем сухой черники, чаем из мяты, прикладыванием на живот горячего овса в мешке, песка, золы и т. п.

Для изгнания глистов применяли чеснок, отваренный в молоке, или вообще пищу с чесноком, конопляное масло, цитварное семя, цветы пижмы.

При молочнице смазывали слизистую рта соком черники, сырой моркови, пареной репы, калины, мёдом. В некоторых местностях было принято «выскрести» молочницу изо рта пальцем или мать, моясь с ребёнком в бане, листиком веника или своею косою скребла во рту ребёнка. В некоторых местах брали утку и вкладывали её клюв в рот ребёнка.

Различные болезни, сопровождаемые судорогами, назывались в народе «родимчик» или «младенческая». Распространёнными способами «лечения» были следующие: на голову новорождённого клали послед, мыли голову ребёнка материнской мочой или обвязывали смоченную в ней тряпкой. Во время припадков покрывали ребёнка венчальным платком матери, зажигали венчальные свечи или жгли перед ним перья, т. е. окуривали. Для предупреждения судорог в люльку клали ножницы, т. к. считалось, что «родимчик» их боится.

При бессоннице ребёнка распространённым средством был отвар мака, которым поили и в котором его купали. Ребёнка носили в курятник, чтобы засыпал вместе с курицей, и сопровождали это различными заговорами.

Под названием «грыжа» понимали как грыжу, так и другие болезни, сопровождаемые болями в животе. При лечении «грыжи» применялись самые различные средства: поили ромашкой, укропной водой, редечным соком. При коликах лучшим средством считалась соска из чёрного хлеба с солью или моркови, свеклы, яблок, кренделей, пряников, орехов. Распространено было и «грызение» пупка бабкой, сопровождаемое заговорами.

Практически не было различия между такими понятиями, как золотуха, гнойничковые заболевания, различные сыпи. В одних случаях было принято никаких средств не использовать и даже из ложной предосторожности прекращалось и мытьё ребёнка. В других случаях применялись вполне рациональные способы: повреждения на коже пересыпали толчеными гнилушками старого дерева, корой дуба, картофельным крахмалом, употреблялись мази из чистотела, календулы и других растений. Прикладывались листья лопуха, подорожника, капусты, наружно и внутрь применяли настой чёрной смородины, одуванчика, череды, калины, черёмухи, морковных семян. Для размягчения нарыва использовали лепёшки из мёда и лука, жеваного хлеба с луком или заячьей шкурки, размягчённой в тёплом молоке. Часто лечение сопровождалось заговорами. Один из них приводит в своей книге Г. Попов: «Сойди нечистота, отвались, ты скорлупа, в широкое море, сядь ты на дно морское, сядь, не подымайся и к детям не прибывайся».

Одним из средств, применяемым практически при всех детских болезнях, было парение в бане.

При возникновении заболеваний оспой или корью, которые не всегда различали, вполне рациональной предупредительной мерой, распространённой в ряде районов, была вариоляция. Е.А. Покровским, изучавшим народную педиатрию в России, описано существовавшее среди матерей поверье: первому заболевшему ребёнку надо было послать гостинец от здоровых детей (пирог, оладьи и т. п.) с тем, чтобы и он прислал каждому такой же гостинец и в нём частицу оспенной или другой болезненной материи, и эти гостинцы дети немедленно съедали, в надежде, что они не заболеют.

В Киевской и Московской Руси не существовало специальных медицинских учреждений для детей. Но с далекой древности на Руси была забота о детях-сиротах, и выражалась она не только в милосердии отдельных личностей, но и в призывах, а иногда и действительных мероприятиях государственных деятелей. Киевский князь Владимир в 996 г. своим Уставом указал монастырям и церквям иметь богадельни и больницы для странствующих, неимущих людей, в том числе и для сирот. При некоторых монастырях кроме богаделен для стариков, калек, слепых были приюты, которые считались собственностью церквей, где содержались подкидыши, сироты. В ряде городов при особых кладбищах, где хоронили одиноких бедных людей, странников, убитых, умерших без церковного напутствия, устраивались «убогие дома» («божьи дома», «скудельницы»). При этих домах был сторож — божедом, который обязан был давать приют одиноким детям и подкидышам.

Из других детских учреждений распространение имели школы, которые также часто организовывались при монастырях. Существовали школы открытого и закрытого (интернатного) типа. Как уже указывалось выше, в школах проводилось и воспитание гигиенических навыков у учеников.

Известен интересный документ 1682 г., который, возможно, является докладом царю Федору Алексеевичу для будущего указа. В нем среди прочих предложений «О развитии наук и художеств в России» говорится о необходимости издания указа об учреждении для детей-сирот и детей-нищих специальных дворов, где бы их обучали грамоте, разным ремеслам, а также, по возможности, фортификации, архитектуре, живописи и т. п. После обучения юноши должны быть вольными людьми. В докладе указывалось, что эта мера помогла бы России иметь в разных ремеслах и науках своих людей, а не выписывать таковых из чужих стран. Осуществление мер, изложенных в документе, в XVII в. не произошло. Но, вероятно, мы вправе рассматривать этот документ как предтечу будущего проекта И.И. Бецкого о воспитательных домах.

На рубеже XVII–XVIII вв. был широко известен новгородский митрополит Иов, который организовал при монастырях дома призрения для сирот и незаконнорожденных

младенцев. Именно деятельность митрополита Иова вызвала ряд указов Петра I (1712, 1715, 1719, 1724 гг.) о призрении внебрачных детей, обучении их грамоте и различным ремеслам. Выполнения этих приказов практически не было.

Помощь детям оказывали представители народной медицины, как правило лекарки, именуемые иногда «вещими женами». Помощь роженице, родильнице и детям раннего возраста оказывали повивальные (принимальные) бабки. Обычно одним из главных требований было, чтобы бабка была рожавшая. Кроме того, помощь больным детям раннего возраста оказывали и другие народные медики, особенно часто так называемые «правильщицы»; «трихи», занимающиеся растиранием больных детей в бане; «бабы шептуньи и смывательницы», лечившие в основном заговорами — «шептами», произносившимися над водой, которой потом обмывали и обрызгивали больного.

Как правило, врачи не лечили детей, особенно детей грудного возраста. Даже при царском дворе, к которому были приписаны врачи-иностранцы, они очень редко привлекались к лечению детей царской семьи. Так, например, Василий III писал царице Елене по поводу болезни сына (будущего Ивана Грозного): «И со княгинями бы еси и с боярынями поговорила, что таково у Ивана сына явилось и живет ли таково у детей малых и будет живет, ин с чего таково живет, с роду ли или с иного чего».

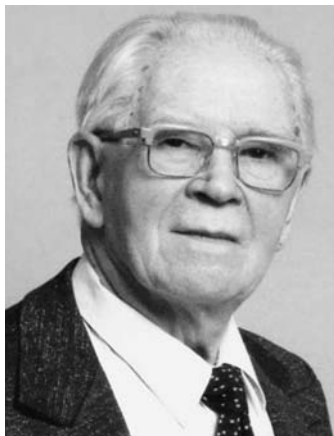
В России, уже начиная с X века, в рукописях имеются начала педиатрии и заложены основные её разделы — помощь новорожденным, уход и вскармливание, основы гигиены ребёнка, особенности развития ребёнка в разные возрастные периоды, основы вакцинации, закаливания, фитотерапии. Важно, что наряду с вопросами здоровья обсуждались социальные проблемы, необходимость нравственного воспитания детей и обучения.

В XV–XVIII в., наряду с развивающейся профессиональной педиатрией, сильно было влияние народной медицины. Устойчивость и незыблемость в моральных воззрениях и бытовых нравах обусловили сохранение приёмов ухода за детьми и способов их лечения в народной медицине вплоть до XIX в.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Отдел рукописей Государственной публичной библиотеки им. М.Е. Салтыкова-Щедрина. ОСПК. VI. В. Прохладный вертоград, конец XVII — начало XVIII в.
2. Демич В.Ф. Педиатрия у русского народа. — СПб., 1892.
3. Покровский Е.А. Физическое воспитание детей у разных народов преимущественно России. — М., 1884.
4. Отдел рукописей Государственной Публичной библиотеки им. М.Е. Салтыкова-Щедрина. Ф. 753. Собр. СПб. ДА, № 429. Лечебник. — 1656.
5. Лавровский Н. Памятники старинного русского воспитания // Чтение в обществе истории и древностей Российских при Московском университете. — 1861. — Кн. III. — Вып. III. — С. 32–71.
6. Отдел рукописей Государственной публичной библиотеки им. М.Е. Салтыкова-Щедрина. Из собрания А.А. Титова. № 3624. Лечебник конца XVII в.
7. Отдел рукописей Государственной публичной библиотеки им. М.Е. Салтыкова-Щедрина. QVI 45 Гурчин Даниил. Аптека домовая большая. — 1708 с.
8. Балов А. Детские болезни и их лечение в русской народной медицине // Еженедельник журнала «Практическая медицина». — 1898. — № 33. — С. 597–599.
9. Попов Г. Русская народно-бытовая медицина. — СПб. — 1903.
10. Стог А.Д. Об общественном призрении в России. СПб., 1818. — Т. 1–2.
11. Максимов Е. Начало государственного призрения в России // Трудовая помощь. — № 10. — С. 50–58.
12. Высоцкий Н.Ф. Роль женщины в истории нашей народной медицины. — Казань: Типо-литография Императорского университета, 1908. Т. XXIV, В. 3. — С. 213–237. — 27 с.

## | Вячеславу Александровичу Таболину — 80 лет



Выдающемуся врачу и ученому Вячеславу Александровичу Таболину 13 июня 2006 г. исполнилось 80 лет. Он прошёл трудный и славный путь, который неизменно был связан с медициной и помощью людям. Во время Великой Отечественной войны, будучи школьником, он работал санитаром в эвакогоспитале № 1078. В 1944 г. с отличием окончил среднюю школу и поступил в МВТУ им. Н.Э. Баумана, где проучился три года. Однако, стремление стать

врачом перевесило желание продолжить обучение в техническом ВУЗе, и в 1947 г. В.А. Таболин стал студентом 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, который закончил с отличием в 1953 г.

Свою профессиональную жизнь Вячеслав Александрович решил посвятить лечению детей. После окончания клинической ординатуры и аспирантуры по педиатрии он стал ассистентом кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, которую в то время возглавлял знаменитый врач-педиатр, основатель советской школы детских врачей, академик Георгий Нестерович Сперанский. В.А. Таболин продолжил дело своего учителя по развитию нового направления в педиатрии — неонатологии, созданию неонатологической службы в нашей стране. Успешно защищённые диссертации (кандидатская в 1957 г., докторская в 1964 г.) были посвящены актуальным проблемам патологии детей раннего возраста.

С 1963 г. В.А. Таболин заведует кафедрой детских болезней № 2 Второго московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, ныне Российского государственного медицинского университета. В 1965 г. получил звание профессора, с 1975 г. член-корреспондент АМН СССР, а с 1988 г. действительный член АМН СССР. В последние три десятилетия прошлого века в полной мере проявился его талант блестящего врача, учёного, педагога и организатора. Кафедре детских болезней, руководимой академиком В.А. Таболиным, принадлежит приоритет во многих областях современной педиатрии, гастроэнтерологии, пульмонологии, иммунологии и генетики. В.А. Таболин является основоположником отечественной школы неонатологии. Он разработал теоретические и практические основы учения о новорождённом ребёнке. При его активном участии было открыто первое специализированное отделение патологии новорождённых детей в нашей стране. Разработанное «Положение о структуре и особенностях работы отделения новорождённых детей», утверждённое МЗ СССР, явилось основанием для создания подобных отделений во всех регионах страны.

В.А. Таболин является первопроходцем изучения гемолитической болезни новорождённых. Он разработал показания к заменному переливанию крови и тактику лечения таких больных, что резко снизило смертность. Учёный первым в нашей стране предложил принцип посиндромной неотложной помощи новорождённым детям с выделением 11 основных синдромов, по которым в настоящее время проводится реанимационная помощь во всех родильных домах России. С 1966 г. начато активное изучение обмена веществ у новорождённых. С 1970 г. исследования по перинатальной патологии были расширены: созданы такие научные направления как перинатальная нефрология, пульмонология, гастроэнтерология, гепатология, кардиология.

Исследования В.А. Таболина в области наследственных болезней способствовали улучшению ранней диагностики и совершенствованию методов лечения больных. Монография «Наследственные болезни у детей» (1971 г.), написанная совместно с Л.О. Бадаляном и Ю.Е. Вельтищевым, была отмечена премией Академии медицинских наук СССР. В.А. Таболин и сотрудники его кафедры заложили основу существующей в нашей стране системы скрининговой диагностики ряда патологических состояний у детей, таких как фенилкетонурия, врождённый гипотиреоз и др.

В.А. Таболин одним из первых в стране привлёк внимание к значению биоритмов в педиатрии. Разработка этого направления способствовала более правильному и эффективному применению лекарственных средств при различной патологии у детей раннего возраста.

Вклад В.А. Таболина в решение гастроэнтерологических проблем связан с исследованием патологии тонкой кишки и поджелудочной железы у детей. Разработаны клинико-биохимические и инструментальные методы диагностики и лечения, которые позволили сохранять жизнь ранее погибавшим детям с целиакией, муковисцидозом, экссудативной энтеропатией, непереносимостью белка коровьего молока.

Продолжая активно развивать проблемы перинатальной гепатологии, сотрудниками кафедры под руководством академика В.А. Таболина разработаны методы ранней диагностики и коррекции наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, впервые в стране были определены показания для трансплантации печени у детей раннего возраста.

Вячеслав Александрович является автором 6 монографий и более 500 статей по различным вопросам педиатрии. Под его руководством выполнено и защищено 39 докторских и 127 кандидатских диссертаций.

В.А. Таболин является членом правления Всероссийской ассоциации педиатров, членом правления Ассоциации специалистов-перинатологов России, почётным членом Чешского общества им. Яна Пуркин, Боливийского общества педиатров и ряда других зарубежных обществ детских врачей, редактором раздела педиатрии 3-го издания Большой Медицинской Энциклопедии, председателем секции педиатров родильных домов и отделений патологии новорождённых Москвы.

Научные исследования и практическая работа В.А. Таболина отмечены премиями и наградами ряда государств и общественных организаций. Он награждён золотой медалью им. Л. Толстого Международной ассоциацией детских фондов за огромный вклад в спасение детей и сохранение их здоровья. За особые заслуги Патриарх Московский и всея Руси Алексей II вручил ему Орден Святого Благоверного Царевича Димитрия.

Правительство нашей страны высоко оценило заслуги В.А. Таболина, он награждён многими орденами и медалями — «Трудового Красного Знамени», «Знак Почета», «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Почетным знаком «За заслуги», является отличником здравоохранения России и Монголии.

Своё восьмидесятилетие Вячеслав Александрович Таболин встречает полным творческих сил и ставит перед руководимым им коллективом новые задачи.

*Коллектив кафедры детских болезней № 2  
педиатрического факультета  
Российского государственного  
медицинского университета*

*Редколлегия журнала присоединяется к поздравлению  
и желает Вячеславу Александровичу Таболину здоровья  
и новых творческих побед*

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

## ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (M) и строчные (m) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (O буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на её использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

- В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталёв Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

## Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 967-15-66

e-mail: vsp@nczd.ru

Добавлены  
12 витаминов  
+ Ca, I, Fe, Zn

# Heinz

ДЛЯ ДЕТЕЙ

НОВАЯ УПАКОВКА!  
НОВЫЕ ВКУСЫ  
Еще больше  
ВИТАМИНОВ  
и минералов!

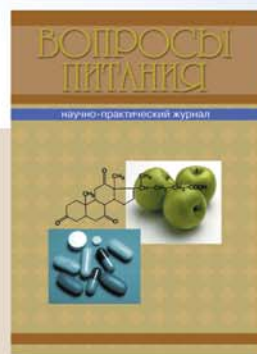


НОВЫЕ БЛЮДА ДЛЯ САМОГО ЛЮБИМОГО МАЛЫША НА СВЕТЕ:

- Лакомая кашка пшеничная — абрикос, персик, вишенка
- Лакомая кашка гречневая — грушка, абрикос, смородинка
- Лакомая кашка рисовая — курага, чернослив
- Лакомая кашка кукурузная — тыква, морковочка, чернослив
- Пудинг фруктовое ассорти в сливках
- Борщик с говядиной
- Щи с цыпленочком



# Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» представляет журналы для врачей



## Заполните квитанцию и оплатите в любом отделении Сбербанка РФ

(в графе «Наименование платежа» напишите название журнала)



Извещение	Форма №ПД-4 ООО Торговый Дом «Медкнигасервис» (наименование получателя платежа) 7705619040 (ИНН получателя платежа) № 40702810800260000097 (номер счета получателя платежа) В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810700000000187 БИК 044525187
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, адрес, телефон)
кассир	Плательщик (подпись) _____
Извещение	Форма №ПД-4 ООО Торговый Дом «Медкнигасервис» (наименование получателя платежа) 7705619040 (ИНН получателя платежа) № 40702810800260000097 (номер счета получателя платежа) В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810700000000187 БИК 044525187
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, адрес, телефон)
Кассир	Плательщик (подпись) _____

### Стоимость подписки через редакцию:

#### «Репродуктивное здоровье детей и подростков»:

Для физических лиц:  
 полгода (3 номера) — 150 рублей;  
 год (6 номеров) — 300 рублей  
 Для юридических лиц:  
 полгода (3 номера) — 300 рублей;  
 год (6 номеров) — 540 рублей

#### «Вопросы современной педиатрии»:

Для физических лиц:  
 полгода (3 номера) — 450 рублей;  
 год (6 номеров) — 840 рублей  
 Для юридических лиц:  
 полгода (3 номера) — 900 рублей;  
 год (6 номеров) — 1710 рублей

#### «Российский психиатрический журнал»:

Для физических лиц:  
 полгода (3 номера) — 390 рублей;  
 год (6 номеров) — 750 рублей  
 Для юридических лиц:  
 полгода (3 номера) — 780 рублей;  
 год (6 номеров) — 1440 рублей

#### «Педиатрическая фармакология»:

Для физических лиц:  
 полгода (3 номера) — 450 рублей;  
 год (6 номеров) — 840 рублей  
 Для юридических лиц:  
 полгода (3 номера) — 900 рублей;  
 год (6 номеров) — 1710 рублей

#### «Вопросы питания»:

Для физических лиц:  
 полгода (3 номера) — 420 рублей;  
 год (6 номеров) — 810 рублей  
 Для юридических лиц:  
 полгода (3 номера) — 840 рублей;  
 год (6 номеров) — 1590 рублей