

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;  
Альбицкий В.Ю., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Киргизов И.В., д.м.н., проф.;  
Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАМН;  
Сергеева Т.В., д.м.н., проф.;

Середа Е.В., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., к.м.н.;  
Бакрадзе М.Д., к.м.н.;  
Винярская И.В., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

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

### Адрес редакции

119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
Телефон (499) 132-72-04  
Факс (499) 132-30-43  
e-mail: vsp@nczd.ru

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

### Редколлегия

Акоев Ю.С., д.м.н., проф.  
Александров А.Е., д.м.н.  
Баканов М.И., д.м.н., проф.  
Балаболкин И.И., д.м.н., член-корр. РАМН  
Балева Л.С., д.м.н., проф.  
Боровик Т.Э., д.м.н., проф.  
Ботвиньева В.В., д.м.н., проф.  
Ваганов Н.Н., д.м.н., проф.  
Волгина С.Я., д.м.н.  
Гаращенко Т.И., д.м.н., проф.  
Геппе Н.А., д.м.н., проф.  
Горелов А.В., д.м.н., проф.  
Горелова Ж.Ю., д.м.н.  
Дворяковский И.В., д.м.н., проф.  
Доскин В.А., д.м.н., проф.  
Зоркин С.Н., д.м.н., проф.  
Конова С.Р., д.м.н., проф.  
Конь И.Я., д.м.н., проф.  
Коровина Н.А., д.м.н., проф.  
Короткий Н.Г., д.м.н., проф.  
Корсунский А.А., д.м.н., проф.  
Кучма В.Р., д.м.н., проф.  
Лев Н.С., к.м.н.  
Лильин Е.Т., д.м.н., проф.  
Лукина О.Ф., д.м.н., проф.  
Лыскина Г.А., д.м.н., проф.  
Лыткина И.Н., к.м.н.  
Маслова О.И., д.м.н., проф.  
Микирчиан Г.Л., д.м.н., проф.  
Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

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

### Редакционный совет

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)  
Выхристюк О.Ф. (Москва)  
Демин В.Ф. (Москва)  
Дмитриева Н.В. (Рязань)  
Дроботько Л.Н. (Москва)  
Ефимова А.А. (Москва)  
Запруднов А.М. (Москва)  
Зелинская Д.И. (Москва)  
Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США)  
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)  
Исаков Ю.Ф. (Москва)  
Казанская И.В. (Москва)  
Камилов А.И. (Ташкент, Узбекистан)  
Касаткина Э.Л. (Москва)  
Катаргина Л.А. (Москва)  
Катосова Л.К. (Москва)  
Кац М. (Беэр-Шева, Израиль)

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

### Издатель

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



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой час-

ти издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «М-Студио», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1. Тел.: (495) 660-83-60 Тираж 7000 экземпляров.

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

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2009/ ТОМ 8/ № 2

## СОДЕРЖАНИЕ

- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**  
Т.В. Яковлева, А.А. Баранов
- 6 **ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ**
- СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
И.П. Артюхов, В.Т. Манчук, Н.Б. Семенова
- 12 **СОХРАНЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА**  
Ф.Ф. Жвания, Т.С. Лазарева, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Винярская
- 16 **ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕЕЙ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
А.Л. Козлова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова, А.О. Лисицин
- 20 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ**  
Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова, С.Л. Бевза
- 27 **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**  
И.В. Киргизов, И.А. Шишкин, А.А. Гусев, П.В. Иванов
- 34 **ПРИМЕНЕНИЕ ЛАКТУЛОЗЫ В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ И РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ У ДЕТЕЙ**  
Ю.Н. Пилипенко, А.В. Дмитриев, В.Г. Демихов, Е.Ф. Морщакова
- 38 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОЙ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**  
Т.И. Бурцева, С.В. Нотова, А.В. Скальный, О.И. Бурлуцкая
- 44 **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ШКОЛЬНИКОВ ОРЕНБУРГА**
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**  
О.В. Васюкова, В.А. Петеркова
- 49 **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
А.В. Суржик
- 54 **ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА**
- ЛЕКЦИИ**  
П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова
- 59 **ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ. ЧАСТЬ 2**  
Е.А. Корниенко, С.И. Эрдес, Е.Л. Игуменова
- 68 **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ, 2008)**  
А.Б. Сугак
- 77 **ПЕРИКАРДИТЫ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. ЧАСТЬ 1**  
В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева
- 86 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНА РОСТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ**  
А.И. Хавкин
- 94 **НАРУШЕНИЯ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА И ЭНТЕРОСОРБЦИЯ**
- ОБМЕН ОПЫТОМ**  
А.Н. Платонова, О.В. Быкова, И.В. Винярская, Л.М. Кузенкова
- 99 **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ БЕТА-1А ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ**
- В ПОМОЩЬ ВРАЧУ**  
104 **РЕКОМЕНДАЦИИ РАСШИРЕННОГО ЗАСЕДАНИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ, ИНИЦИИРОВАННОГО СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ, НА ТЕМУ: «БРЕМЯ ПНЕВМОКОККОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ» (МОСКВА, 3 ФЕВРАЛЯ 2009 Г.)**  
И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева
- 109 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБИОТИКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**  
С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина
- 114 **ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ**
- КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**  
М.Ш. Бабаджанова
- 119 **ВЛИЯНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* НА КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛУКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**  
Л.А. Бахмутова, Д.М. Никулина, Ю.А. Кривенцев
- 120 **КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНА ДЛЯ ПРОГНОЗА РАННЕЙ АДАПТАЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**  
Ю.А. Галлямова, М.П. Чернышева, Ю.Б. Тихонова
- 122 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДИ ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Л.В. Ледяйкина, Л.А. Балыкова, А.В. Герасименко, Е.И. Науменко
- 124 **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ**  
О.Г. Сокович
- 126 **БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КАК ПРЕДОТВРАТИМАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**
- ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**  
128 **XVI СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**
- ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ**  
А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
- 130 **НЕИЗВЕСТНЫЕ СТРАНИЦЫ ЖИЗНИ Г.Н. СПЕРАНСКОГО**
- ЮБИЛЕЙ**  
136 **К ЮБИЛЕЮ А.Г. ГРАЧЕВОЙ**

# ~~Диарея~~ ~~Дисбактериоз~~



## СМЕКТА®

### ТВЁРДО вычеркни диарею и дисбактериоз!



для любого возраста

1. Защищает и способствует  
быстрому восстановлению  
слизистой оболочки кишечника



2. Связывает и выводит  
патогенные микроорганизмы,  
токсины и вирусы



Нормализует  
стул



Способствует росту  
нормальной  
микрофлоры кишечника

Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по препарату

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

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

# Current pediatrics



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002  
Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

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

### Deputy editors-in-chief

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

### Research editors

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

### Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991  
Phone: (499) 132-72-04  
Fax: (499) 132-30-43  
e-mail: vsp@nczd.ru

**The Journal is in the List  
of the leading scientific journals  
and publications of the Supreme  
Examination Board (VAK), which  
are to publish the results  
of doctorate theses.**

### Editorial board

Akoyev Yu.S., PhD, professor  
Alexandrov A.Ye., PhD  
Bakanov M.I., PhD, professor  
Balabolkin I.I., PhD, RAMS corresponding member  
Baleva L.S., PhD, professor  
Borovik T.Ye., PhD, professor  
Botvinieva V.V., PhD, professor  
Vaganov N.N., PhD, professor  
Volgina S.Ya., PhD  
Garaschenko T.I., PhD, professor  
Geppe N.A., PhD, professor  
Gorelov A.V., PhD, professor  
Gorelova J.Yu., PhD  
Dvoryakovskiy I.V., PhD, professor  
Doskin V.A., PhD, professor  
Zorkin S.N., PhD, professor  
Konova S.R., PhD, professor  
Kon I.Yu., PhD, professor  
Korovina N.A., PhD, professor  
Korotkiy N.G., PhD, professor  
Korsunskiy A.A., PhD, professor  
Kuchma V.R., PhD, professor  
Lev N.S., MD  
Lilyin Ye.T., PhD, professor  
Lukina O.F., PhD, professor  
Lyiskina G.A., PhD, professor  
Lytikina I.N., MD  
Maslova O.I., PhD, professor  
Mikirtychyan G.L., PhD, professor  
Namazova-Baranova L.S., PhD, professor

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

### Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)  
Aksienova V.A. (Moscow)  
Baliikin 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)  
Vuihkristiuk O.F. (Moscow)  
Demin V.F. (Moscow)  
Dmitrieva N.V. (Ryazan)  
Drobotko L.N. (Moscow)  
Efimova A.A. (Moscow)  
Zaprudnov A.M. (Moscow)  
Zelinskaya D.I. (Moscow)  
Zelman V.L. (Los Angeles, USA)  
Ivanova V.V. (St. Petersburg)  
Isakov Yu.F. (Moscow)  
Kazanskaya I.V. (Moscow)  
Kamilov A.I. (Tashkent, Uzbekistan)  
Kasatkina Ye.L. (Moscow)  
Katargina L.A. (Moscow)  
Katosova L.K. (Moscow)  
Kats M. (Beer-Sheva, Israel)  
Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)  
Krasnov M.V. (Tcheboksary)  
Lapin Yu.Ye. (Moscow)  
Levanovich V.V. (St. Petersburg)  
Leshkevich I.A. (Moscow)  
Mazitova L.P. (Moscow)  
Makhmudov O.S. (Tashkent, Uzbekistan)  
Mikhelson V.A. (Moscow)  
Musalov A.G. (Ufa)  
Naigovzina N.B. (Moscow)  
Nikanorova M.Yu. (Moscow)  
Novikov P.V. (Moscow)  
Pivovarov Yu.P. (Moscow)  
Proshin V.A. (Moscow)  
Razumovsky A.Yu. (Moscow)  
Rachinsky S.V. (Moscow)  
Rokitsky M.R. (Moscow)  
Semionov B.F. (Moscow)  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)  
Stepanov Ye.A. (Moscow)  
Sudarova O.A. (Moscow)  
Sukharev A.G. (Moscow)  
Uvarova Ye.V. (Moscow)  
Hallmann N. (Helsinki, Finland)  
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)  
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)  
Iakushenko M.N. (Nalchik)  
Yasinsky A.A. (Moscow)  
Yatsiyk S.P. (Moscow)

### Publisher

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



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.  
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance  
over non-violation of the legislation in the sphere of mass  
communications and protection of cultural heritage.  
Editorial office takes no responsibility for the contents of  
advertising material.  
No part of this issue may be reproduced without permission  
from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to  
the journal «**Current pediatrics**»  
Printed in the printing-office «M-Studio», № 8/1,  
2<sup>nd</sup> Frunzenskaya street, Moscow, 119146. Tel.: (495) 660-83-60  
Edition 7000 copies  
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»  
For natural persons 82574  
For juridical persons 82575

# CURRENT PEDIATRICS / 2009/ volume 8/ № 2

## CONTENT

	<b>EDITORIAL</b>
	T.V. Yakovleva, A.A. Baranov
6	<b>STATE POLICY IN HEALTH PROTECTION OF CHILDREN: PROBLEMS AND TASKS</b>
	<b>ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>
	I.P. Artyukhov, V.T. Manchuk, N.B. Semyonova
12	<b>PSYCHIC HEALTH PROTECTION IN NATIVE CHILDREN OF TYVA REPUBLIC</b>
	F.F. Zhvaniya, T.S. Lazareva, E.F. Lukushkina, I.V. Vinyarskaya
16	<b>QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH CHRONIC DIARRHEA</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	A.L. Kozlova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.O. Lisitsyn
20	<b>EFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH JUVENILE ANKYLOSING SPONDYLARTHROSIS</b>
	F.S. Kharlamova, V.F. Uchaikin, O.V. Kladova, S.L. Bevza
27	<b>PIDOTIMOD IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTION IN FREQUENTLY AILING CHILDREN</b>
	I.A. Kirgizov, I.A. Shishkin, A.A. Gusev, P.V. Ivanov
34	<b>ADMINISTRATION OF LACTULOSE IN COMPLEX REHABILITATION TREATMENT AFTER RADICAL AND RECONSTRUCTIVE-RESTORATIVE SURGERY OF BOWELS IN CHILDREN</b>
	Yu. N. Piliipenko, A.V. Dmitriev, V.G. Demikhov, E.F. Morschakova
38	<b>USE OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN PROPHYLAXIS OF SEVERE ANEMIA IN PREMATURELY BORN INFANTS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT</b>
	T.I. Burtseva, S.V. Notova, A.V. Skal'niy, O.I. Burlutskaya
44	<b>HYGIENIC ESTIMATION OF PROVISION WITH VITAMINS IN ORENBURG SCHOOLCHILDREN</b>
	<b>LITERATURE REVIEWS</b>
	O.V. Vasyukova, V.A. Peterkova
49	<b>PANCREATIC DIABETES TYPE 2 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS</b>
	A.V. Surzhik
54	<b>INFLUENCE OF PROBIOTIC CULTURE <i>LACTOBACILLUS RHAMNOSUS</i> GG (LGG) ON IMMUNE RESPONSE OF ORGANISM</b>
	<b>LECTURES</b>
	P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova
59	<b>INNATE IMMUNITY: MECHANISMS OF REALIZATION AND PATHOLOGICAL SYNDROMES. PART II</b>
	Ye.A. Korniyenko, S.I. Erdes, Ye.L. Igumenova
68	<b>ACTUAL PROBLEMS OF ABDOMINAL PATHOLOGY IN CHILDREN (ACCORDING MATERIALS OF CONGRESS OF RUSSIAN PEDIATRISTS, 2008)</b>
	A.B. Sugak
77	<b>PERICARDITIS: ETIOLOGY, CLASSIFICATION, CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT. PART I</b>
	V.A. Peterkova, Ye.V. Nagaeva
86	<b>EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF GROWTH HORMONE IN TREATMENT OF DIFFERENT TYPES OF MICROSOMIA IN CHILDREN</b>
	A.I. Khavkin
94	<b>DISORDERS OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AND ENTEROSORPTION</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
	A.N. Platonova, O.V. Bykova, I.B. Vinyarskaya, L.M. Kuzenkova
99	<b>QUALITY OF LIFE IN ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS TREATED WITH INTERFERON BETA-1A FOR SUBCUTANEOUS INJECTION</b>
	<b>A DOCTOR'S AID</b>
104	<b>RECOMMENDATIONS OF EXTENDED EXPERT COUNCIL, CALLING BY UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA: BURDEN OF PNEUMOCOCCAL DISEASES IN RUSSIA (MOSCOW, FEBRUARY 3, 2009)</b>
	I.N. Zakharova, L.N. Mazankova, Yu.A. Dmitrieva
109	<b>MODERN PREBIOTICS IN CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM IN CHILDREN</b>
	S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina
114	<b>DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF EXCRETORY DEFICIENCY OF PANCREAS IN CHILDREN</b>
	<b>SHORT MESSAGES</b>
	M.Sh. Babadzhanova
119	<b><i>HELICOBACTER PYLORI</i> AND ITS INFLUENCE ON CLINICAL AND ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN</b>
	L.A. Bakhmutova, D.M. Nikulina, Yu.A. Kriventsev
120	<b>CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTENATAL HEMOGLOBIN TYPES DETERMINATION IN PROGNOSIS OF EARLY ADAPTATION IN PREMATURE NEWBORNS</b>
	Yu.A. Gallyamova, M.P. Chernyshyova, Yu.B. Tikhonova
122	<b>PREVALENCE OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN IN RUSSIAN FEDERATION</b>
	L.V. Ledyaikina, L.A. Balykova, A.V. Gerasimenko, E.I. Naumenko
124	<b>CLINICAL SIGNS AND PATHOMORPHOLOGICAL PICTURE OF HYPOXIC INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN NEWBORNS</b>
	O.G. Sokovich
126	<b>RESPIRATORY DISEASES AS AVERTABLE CAUSE OF HEALTH LOSS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</b>
	<b>INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA</b>
128	<b>THE 16TH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»</b>
	<b>HISTORY OF PEDIATRICS</b>
	A.A. Baranov, V.Yu. Al'bitskiy, S.A. Sher
130	<b>UNKNOWN PARTS OF LIFE OF G.N. SPERANSKIY</b>
	<b>JUBILEE</b>
136	<b>ON THE OCCASION OF JUBILEE OF A.G. GRACHEVA</b>

## Редакционная статья

Т.В. Яковлева<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная дума Федерального собрания Российской Федерации, Москва

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

# Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи\*

### 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: 10.03.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*Жизнь наших детей — единственная абсолютная ценность.*

Из Постановления Государственной думы, 1998 г.

6

Государственная политика в области охраны здоровья детей в нашей стране имеет глубокие исторические корни. Так, в середине XVIII века М.В. Ломоносов в трактате «О сохранении и размножении российского народа» определил основные пути по охране здоровья детей, а стараниями выдающегося государственного деятеля И.И. Бецкого и державной волею императрицы Екатерины II был реализован грандиозный проект — основаны Императорские Воспитательные дома в Москве и Петербурге. Московский Воспитательный дом, претерпев ряд организаций, функционирует и ныне в виде не имеющего в мире аналогов Научного центра здоровья детей РАМН. Конечно же, образцом успешной государственной политики в области охраны здоровья детей явилось создание в Советской России государственной системы охраны здоровья детей, кото-

рая доказала свою высокую эффективность и стала примером для создания аналогичных служб во многих странах.

Настоящий национальный форум, организованный партией «Единая Россия» и Союзом педиатров России, — это прежде всего попытка осмыслить, какой по содержанию, целям и задачам должна быть государственная политика в области охраны здоровья детей в современной России, чтобы, с одной стороны, она была адекватной реалиям сегодняшнего дня, а с другой — отвечала замыслам и целям стратегии «2020», предложенной лидером нашей партии «Единая Россия» В.В. Путиным.

Почему для Российской Федерации весьма актуализировался вопрос о проведении **активной** государственной политики в области охраны здоровья детей?

\* Доклад на Общенациональном форуме «Здоровье детей как основа здоровья нации», организованном партией «Единая Россия» и Союзом педиатров России (16 февраля 2009 г., Москва).

T.V. Yakovleva<sup>1</sup>, A.A. Baranov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Duma, Federal Assembly of Russian Federation, Moscow

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

## State policy in health protection of children: problems and tasks

Отвечая на этот вопрос, мы выделяем следующие 3 чрезвычайно важных обстоятельства. Во-первых, в условиях сформировавшегося устойчивого демографического кризиса, депопуляции населения приоритетной задачей стало сохранение жизни и здоровья каждого без исключения ребенка. Во-вторых, в стране уже не происходит ухудшения основных показателей состояния здоровья детского населения, а отмечается их стагнация, в-третьих, принятие в 1989 г. Генеральной Ассамблеей ООН Конвенции о правах ребенка положило начало формированию нового, более высокого уровня ответственности государства и общества за осуществление права детей на жизнь, здоровье и развитие в благоприятных условиях. Россия присоединилась к этой Хартии прав ребенка и, следовательно, обязалась законодательно закрепить гарантии на охрану здоровья детей. Наконец, следует учитывать и форс-мажорное обстоятельство — разразившийся мировой экономический кризис, коснувшийся и нашей страны.

Государственную политику в области охраны здоровья детей можно определить следующим образом. Это **самостоятельное, приоритетное направление во внутренней политике, обеспечивающее целенаправленное регулирование общественных отношений для полного осуществления права каждого ребенка на охрану здоровья.** С удовлетворением можно отметить, что в Научном центре здоровья детей РАМН разработан проект Концепции государственной политики Российской Федерации в области охраны здоровья детей. Прежде чем доложить о том, что сделано, а главное — что следует сделать государству в сфере охраны детства, хотим еще раз привлечь внимание к болевым точкам положения детей России. Прежде всего это весьма большой контингент детей, требующий специальной правовой и социальной защиты.

1. В России около миллиона детей и подростков живут на улице. При этом 90% беспризорников имеют папу или маму, к которым они могли бы вернуться; но эти дети бежали из дома именно потому, что к этому их вынудила сложная ситуация в семье: алкоголизм и постоянные избиения. Около 700 тыс. детей являются так называемыми социальными сиротами, т.е. при живых родителях воспитываются в государственных интернатных учреждениях.
2. Нетерпимо положение с насилием над детьми. В выступлении на Коллегии МВД президент Д.А. Медведев сказал о том, что в прошедшем году только зафиксировано 150 тыс. случаев насилия над детьми. По данным МВД около 2 тыс. детей ежегодно гибнут от насилия.
3. По многим позициям российские дети фактически не защищены. Так, 4,5 млн детей проживают с одним родителем, однако лишь 1/3 разведенных женщин получают алименты.
4. Недостаточно социально защищены дети-инвалиды. А ведь таких детей в стране более 550 тыс.
5. Особая болевая точка, может быть, на сегодня наиглавнейшая и самая острая проблема, — подростки. Вдумаемся в эти цифры: 8,5 тыс. подростков находятся в воспитательных колониях для несовер-

шеннолетних; в стране ежедневно употребляют алкогольные напитки (включая слабоалкогольные) 33% юношей и 20% девушек, а 16% школьников и 30% студентов хотя бы раз употребляли наркотики. И небезосновательны сетования руководителей промышленных представителей военных ведомств на то, что скоро иссякнут трудовые резервы, что не из кого будет формировать армию. Если суммировать названные цифры, окажется, что к контингенту высокого социального риска в нашей стране относится каждый 4-й ребенок.

Продолжает вызывать тревогу ситуация с состоянием здоровья детского населения. Мы бы ее обозначили так: **прекращение в последние 3–4 года ухудшения, но все еще стагнация основных показателей состояния здоровья детского населения.** Тем не менее нельзя не отметить две положительные тенденции. Во-первых, это рост рождаемости (с 10,3‰ в 2003 г. до 12,1‰ — в 2008 г.). Только в прошедшем году родилось детей на 107 тыс. больше, чем в 2007 г. Во-вторых, младенческая смертность снизилась фактически до европейского уровня — до 8,5 на 1000 родившихся живыми в 2008 г. Вместе с тем смертность в более старшем возрасте, особенно в подростковом, остается высокой. Показатель смертности российских подростков в 3–5 раз выше, чем в большинстве стран Европы (соответственно 100–110 и 20–30 на 100 тыс. представителей соответствующего возраста).

Хотя заболеваемость новорожденных и детей первого года жизни в стране стабилизировалась, до 40% родившихся детей уже имеют различные расстройства здоровья, а среди детей грудного возраста значительно возросла частота болезней нервной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, врожденных аномалий — т.е. болезней, которые в дальнейшем определяют социальные ограничения.

Результаты научных исследований показывают, что наиболее значимое ухудшение состояния здоровья детей происходит в возрасте от 7 до 17 лет. За последние 10 лет распространенность функциональных отклонений среди учащихся младших классов повысилась на 85%, хронических болезней — на 84%, среди учащихся старших классов — соответственно на 74 и 40%. В структуре хронических болезней ведущее место занимают болезни костно-мышечной системы (24%), органов пищеварения (23%), нервной системы и психической сферы (20%).

Сохраняется неблагоприятное положение в отношении показателей репродуктивного здоровья подрастающего поколения. Более чем у 30% юношей и девушек выявляется задержка полового созревания. Более 40% мальчиков страдают заболеваниями, которые в дальнейшем могут ограничить возможность реализации репродуктивной функции. За последние 5 лет частота расстройств менструации и гинекологических болезней среди девочек 10–17 лет увеличилась на 27%. Всеми этими причинами во многом объясняется то, что в стране более 5 млн семей являются бесплодными. Вот где, между прочим, лежит резерв по увеличению рождаемости в стране.

Государственной думой и фракцией «Единая Россия» реализован большой комплекс законодотворческих ини-

циатив и мероприятий по охране материнства и детства в целом и охране здоровья семьи, матери и ребенка в частности. Скажем о наиболее важных из них:

- в рамках завершившегося «Года семьи» принят базовый закон об опеке и попечительстве;
- внесены изменения в Семейный кодекс РФ, касающиеся существенного увеличения размера неустойки — с 0,1 до 0,5% — за каждый день просрочки уплаты алиментов;
- увеличен стандартный налоговый вычет налогоплательщикам, на содержании которых находится ребенок (дети), — с 600 до 1000 руб. на каждого ребенка; установлен предельный размер дохода, при котором производится этот вычет, — 280 тыс. руб. (ранее — 40 тыс. руб.);
- направлено дополнительное финансирование на проведение диспансеризации пребывающих в стационарных учреждениях детей — сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации;
- постоянно индексируются средства материнского капитала, и уже с 1 января 2009 г. предоставлена возможность его досрочного использования на уплату основного долга и выплату процентов по кредитам или займам, в том числе ипотечным;
- активно идет процесс принятия технических регламентов — теперь при маркировке соковой продукции для детей первого года жизни не допускается указание возраста менее 3 мес (было: «от рождения»), а в целях дополнительной защиты детей на упаковках адаптированных и последующих смесей должна быть предупреждающая надпись: «Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание».

Однако при всем большом объеме выполненной работы по охране здоровья детей и некоторых положительных ее результатах мы никак не можем быть удовлетворены состоянием дела и четко понимаем необходимость комплексного, целевого, системного подхода к реализации задач по сохранению, укреплению и улучшению состояния здоровья детского населения России.

Выполненный в Научном центре здоровья детей РАМН комплекс теоретических и прикладных исследований в сфере состояния и охраны здоровья детского населения Российской Федерации, многолетний опыт законодательской работы позволили обосновать и сформулировать основные принципы и направления внутренней политики государства в деле охраны детского здоровья.

Методологической основой и важнейшими принципами государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации должны быть:

- I. Законодательное (правовое) обеспечение прав детей на жизнь и охрану здоровья.
- II. Программно-целевой подход.
- III. Межсекторальный подход.
- IV. Региональный подход.
- V. Приоритет профилактических мер.
- VI. Приоритетное внимание детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации.

**I. Первым действием по формированию научно-обоснованной, целенаправленной и эффективной**

**государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации должно стать принятие федерального закона об охране здоровья**

**детей.** Хотим со всей ответственностью подчеркнуть: пока этот Закон не принят, не будет правовой основы для эффективной государственной политики, и, следовательно, все разговоры о необходимости ее проведения останутся не более чем благодушными пожеланиями!

Другая, не менее важная законодательная задача — безусловная необходимость привести федеральное и региональные законодательства в части охраны здоровья детей в соответствие с Конвенцией ООН «О правах ребенка», включая ответственность государства за формирование здорового образа жизни детей. И здесь не можем не привлечь внимания к проблемам регионального законодательства. Только в 20 субъектах РФ приняты законы «О правах ребенка» и лишь в 7 регионах — законы «Об охране семьи, материнства, отцовства и детства». Также приходится с сожалением констатировать, что многие законодательные нормы в субъектах РФ характеризуются декларативностью и дублируют федеральные законодательные акты, при этом не учитываются местные социально-экономические, демографические и другие особенности. Но основным их недостатком является несоответствие главному принципу здравоохранительной деятельности в области охраны здоровья детей — принципу приоритетности мер профилактики.

Думается, правовое обеспечение охраны здоровья детей заметно повысится с выходом следующих законов, над принятием которых в Государственной думе сейчас активно ведется работа:

- принят в первом чтении законопроект президента Российской Федерации, которым предлагается предоставить субъектам Российской Федерации право устанавливать меры по недопущению нахождения лиц, не достигших возраста 14 лет, в помещениях, предназначенных исключительно для реализации товаров сексуального характера, алкогольной продукции, пива и напитков, изготавливаемых на его основе, и в иных местах, нахождение в которых может нанести вред физическому, духовному и нравственному развитию ребенка, а также меры по ограничению пребывания указанных лиц в общественных местах в ночное время;
- принят в первом чтении законопроект о социальной рекламе, который призван четко регламентировать, сколько ее должно быть (причем днем, а не в ночное время) на телевидении, радио, в печатных изданиях; устанавливаются гарантии по контролю качества такой рекламы;
- ведется работа над законопроектами в части распространения права граждан на получение компенсации части родительской платы за образование и воспитание детей в негосударственных образовательных (сейчас это предусмотрено только в государственных и муниципальных) учреждениях, реализующих основную общеобразовательную программу дошкольного образования. Кроме того, предлагается освободить данную плату от обложения налогом на доходы физических лиц (13%);

- планируется рассмотреть пакет законопроектов, направленных на духовно-нравственное воспитание детей. А именно:
  - 1) предлагается принятие отдельного федерального закона «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию», вводится административная ответственность за продажу несовершеннолетним алкогольной продукции, за розничную продажу несовершеннолетним табачных изделий;
  - 2) устанавливается запрет на рекламу, содержащую информацию порнографического характера, и запрет на рекламу, которая побуждает несовершеннолетних на совершение действий, ставящих в опасность их жизнь и здоровье, в том числе на членовредительство, аборт и самоубийство;
  - 3) закрепляется право родителей ознакомиться с содержанием обучения и отказаться в письменной форме от обучения ребенка по дополнительной образовательной программе или от дополнительной образовательной услуги. (Известны случаи, когда в российских школах распространялись программы профилактики ВИЧ-инфекции, эксплуатирующие интерес к сексу, случайным связям, половым отклонениям, что вызывало массовое недовольство родителей и протесты родительских общественных организаций. При этом у родителей отсутствовал механизм воздействия и контроля за ходом реализации дополнительной образовательной программы или отказа от дополнительной образовательной услуги);
  - 4) в Федеральный закон «О рекламе» вводятся:
    - запрет на рекламу, которая содержит информацию порнографического характера;
    - запрет на размещение рекламы не только в учебниках, но и в другой учебной литературе, учебных пособиях;
    - запрет на рекламу, которая побуждает несовершеннолетних на совершение действий, ставящих в опасность их жизнь и здоровье, в том числе на членовредительство, аборт и самоубийство;
    - разрешение прерывать детские программы не ранее чем через 30 мин после их начала (сейчас — после 15 мин).

Наконец, считаем крайне актуальным внести дополнения и изменения в соответствующие федеральные законы с учетом поэтапного перехода Российской Федерации на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности; принять дополнения и изменения в Федеральные законы «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и «О лекарственных средствах».

**II. В основе программно-целевого подхода к охране здоровья детей должны лежать научное обоснование, разработка и реализация федеральных и региональных целевых программ.**

В настоящее время успешно реализуется ряд федеральных программ. Первая и главная среди них — приоритетный национальный проект «Здоровье», который напря-

мую затрагивает вопросы охраны здоровья детей. Среди других программ нужно особо отметить следующие:

- «Дети России на 2007–2010», включающая подпрограммы: «Здоровое поколение», «Одаренные дети» и «Дети и семья».
- «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)».
- «Комплексные меры противодействия злоупотреблению наркотикам и их незаконному обороту на 2005–2009 годы».
- «Повышение безопасности дорожного движения в 2006–2012 годах».

Однако, исходя из особенностей состояния здоровья детей и факторов, его формирующих, считаем необходимым дополнительно принять в рамках федеральной целевой программы «Дети России» подпрограммы «Формирование здорового образа жизни детей и подростков», «Здоровье детей подросткового возраста» и «Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков», разработанных РАМН.

Но мы должны хорошо понимать один непреложный факт: функционирование службы охраны здоровья, успешная реализация целевых программ возможны лишь при оптимальном целевом финансировании. Не случайно в документах ВОЗ отмечается, что сектор финансовой политики оказывает нередко значительно «большее воздействие на состояние здоровья населения, чем политика сектора здравоохранения»\*\*. Научные исследования и опыт государственной и законодательской деятельности свидетельствуют: чтобы были результаты, необходимо при формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусматривать финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного бюджета здравоохранения.

**III. Говоря о межсекторальном (межведомственном) подходе**, необходимо отметить, что обеспечение здоровья детей — комплексная проблема, и за ее воплощение в жизнь в той или иной степени отвечают все ветви власти на всех уровнях — федеральном, региональном, муниципальном, все органы исполнительной власти. Безусловно, основную роль в этом играет Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Однако нельзя также пренебрегать ролью Министерства образования и науки Российской Федерации, Госкомитета России по физкультуре и туризму, СМИ, МВД, других ведомств, общественных организаций, семьи. Назовем только некоторые проблемы межсекторального сотрудничества: формирование здорового образа жизни (МЗ, органы образования, СМИ); обеспечение детей питанием (аграрии, органы образования); детский травматизм (МВД, органы образования, МЗ) и многие другие.

Попытки создать межведомственные комиссии есть (например, комиссия Министерства образования совместно с Минздравсоцразвития по вопросам охраны здоровья школьников), но они не работают или работают неэффективно, согласования идут крайне тяжело и медленно.

\*\* Реформы здравоохранения в Европе. Резюме. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1996. — С. 13.

Задача задач в том, чтобы найти и ввести в действие **эффективный механизм сотрудничества различных ведомств** в деле охраны здоровья детей. А этот механизм лежит прежде всего в сфере законотворческой деятельности, в принятии тех регламентирующих актов, которые бы регламентировали совместную работу ведомств по охране здоровья детей, и принятие закона об охране здоровья детей помогло бы решить проблему межведомственной разобщенности.

**IV. Региональный подход.** Как показывают проведенные нами исследования, широкий спектр климато-географических, экологических и экономических условий проживания населения России, степени его миграции, этнических и культурных особенностей оказывает весомое, а иногда и определяющее влияние на состояние здоровья детей.

Как пример можно привести показатели младенческой, детской и подростковой смертности (особенно предотвратимой) по федеральным округам. Так, в экономически и социально проблемном Южном федеральном округе предотвратимая, обусловленная социальными причинами, подростковая смертность — одна из самых низких в России. Вместе с тем там явно надо усилить неонатологическую педиатрическую службу, ибо уровень младенческой смертности достаточно высок. С другой стороны, не могут не вызывать тревогу Сибирь и Дальний Восток, где стабильно высоки показатели предотвратимой смертности в детских и подростковых группах, а значит, усилия должны быть направлены на социальную составляющую. В качестве примера успешной региональной политики можно привести целенаправленную программу по повышению качества неонатологической помощи в Санкт-Петербурге. В результате наша Северная столица на протяжении многих лет имеет самые низкие, сравнимые с европейскими, показатели младенческой смертности.

Таким образом, из сказанного вытекает важнейший постулат: каждый регион РФ в своих действиях по охране здоровья детей должен учитывать как региональную специфику самого детского населения, так и факторы, обуславливающие характер и распространенность патологических процессов в различных группах детей.

**V. Приоритет профилактических мер,** направленных на устранение (снижение) предотвратимых причин детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Педиатрия — по своей сути дисциплина профилактическая, предмет ее деятельности — не только (а может, и не столько) больной, но и здоровый ребенок. Однако зачастую и средства, и усилия направляются прежде всего на лечение, а не на профилактику. Вот, с нашей точки зрения, яркий пример: громадные средства вкладываются в экстракорпоральное оплодотворение, рожают детей, значительная часть из которых имеют впоследствии серьезные проблемы со здоровьем. А если хотя бы часть этих денег была потрачена на сохранение и укрепление репродуктивного здоровья подростков, удалось бы резко снизить процент бесплодия, а значит, и количество нездоровых новорожденных.

В профилактической сфере деятельности привлечем внимание только к 2 проблемам — формированию здорового образа жизни и вакцинопрофилактике. Необходимо продолжение работы по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей с учетом необходимости дальнейшего расширения Национального календаря: вакцинация против инфекций, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гемофильной палочкой инфлюэнцы, ротавирусной и папилломавирусной инфекций; переход при проведении профилактических прививок на использование современных вакцин, позволяющих значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск развития поствакцинальных осложнений.

Государственной думой и фракцией «Единая Россия» уже сделан ряд важных шагов в деле развития профилактики. Они касаются, в частности, совершенствования законодательства по ограничению употребления гражданами нашей страны табака и алкоголя, идет работа над законодательным обеспечением внедрения социальной рекламы. Очень важно, что с этого года пропаганда здорового образа жизни (в том числе сокращения потребления алкоголя и табака) начинает финансироваться отдельной строкой уже в федеральном бюджете (в рамках федерального бюджета на пропаганду здорового образа жизни на 2009–2012 гг. предусмотрено 3,8 млрд руб.), а Минздравсоцразвития включило в свою концепцию модернизации и развития здравоохранения отдельную задачу по профилактике здорового образа жизни, в том числе предотвращению наркотической, алкогольной и прочих форм зависимости.

**VI. В рамках мероприятий, направленных на оказание помощи детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации,** упомянем только о 2 неотложных мерах. Необходимо упростить процедуру усыновления для российских граждан, одновременно усилив контроль за усыновлением гражданами иностранных государств. Считаем также, что должен быть принят «социальный паспорт семьи» (и благополучной, и неблагополучной) и законодательно прописаны преференции многодетным семьям.

Все большая часть российского общества осознает, что нашей национальной идеей должно быть сбережение народа. Это нам завещал великий гражданин Земли русской Александр Исаевич Солженицын. Это подчеркнул в президентском послании в 2006 г. лидер «Единой России» В.В. Путин. Одним же из самых важных, приоритетных и определяющих инструментов воплощения в жизнь национальной идеи может и должна стать государственная политика в области охраны здоровья детей. Ибо вложение в детей является самым надежным фундаментом нашего будущего.

Мы уверены, что в России есть все основания для реализации эффективной государственной политики в области охраны здоровья детей, а именно: научное обоснование этой политики, понимание важности ее осуществления законодательной и исполнительной властью, высококвалифицированные и преданные делу российские детские врачи.

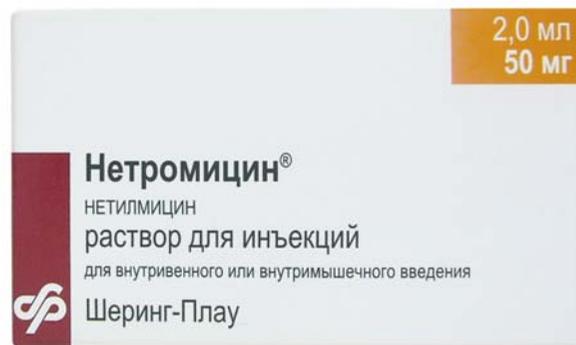
“...мои пациенты – самые маленькие...  
 для них жизнь только началась,  
 иногда даже раньше ожидаемого срока.  
 И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

Я профессионал в своем деле.  
 Ежедневно я должна принимать жесткие,  
 быстрые и взвешенные решения.  
 От них зависит жизнь моих маленьких пациентов.

Такой препарат должен быть в моем арсенале

## **Нетромицин® 50 мг** нетилмицин

- Разрешен к применению у новорожденных и недоношенных детей
- Самая низкая нефро- и ототоксичность среди аминогликозидов
- Преодоление проблемы резистентности к классу аминогликозидов



**Бета-лактамы плюс Нетромицин® - комбинированное лечение нозокомиальных инфекций, в т.ч. и тяжелых, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.***

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин), Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных), тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекция почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсичные реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности ШФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плай Централ Ист АГ

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

 Шеринг-Плай

Литература:  
 1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии., Под редакцией Л.С. Стречинского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, М., Боргес, 2002 г.  
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетромицин® (нетилмицин).

Для медицинских специалистов

SP-PR-NET-14-10/07

И.П. Артюхов<sup>1</sup>, В.Т. Манчук<sup>2</sup>, Н.Б. Семенова<sup>1</sup><sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого<sup>2</sup> УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

## Сохранение психического здоровья детей коренного населения Республики Тыва

### Контактная информация:

Манчук Валерий Тимофеевич, член-корреспондент РАМН, директор УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3, тел.: (391) 228-06-83, e-mail: rsimprn@scn.ru

Статья поступила: 19.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*Представлена организационно-функциональная модель оптимизации социально-психологической и медико-педагогической помощи детям и подросткам коренного населения Республики Тыва. Модель ориентирована на улучшение психического здоровья детей и профилактику дезадаптивных форм поведения. Ее основой являются межведомственный подход в оказании помощи детям и подросткам, профилактическая направленность мероприятий и повышение качества оказания помощи.*

**Ключевые слова:** дети, психическое здоровье, дезадаптивное поведение, профилактика.

12

Термин «психическое здоровье» введен экспертами ВОЗ в 1979 г. и включает в себя определенный резерв сил человека, благодаря которому он может преодолевать неожиданные стрессы или затруднения, возникающие в исключительных обстоятельствах.

Под термином «общественное психическое здоровье» подразумевается уровень психического здоровья популяции, т.е. распространенность в ней психических заболеваний, алкоголизма и наркомании, умственной отсталости, различных форм деструктивного поведения (в том числе суицидального и агрессивного), соотношение между психически здоровыми и больными людьми. На сегодняшний день в России сохраняются неуклонные тенденции ухудшения состояния психического здоровья населения. С 1999 по 2004 г. максимальный уровень

отмечен в возрастной группе юношей и девушек в возрасте 18–19 лет: он вырос весьма существенно — на 17,6%, а абсолютное число больных в этой возрастной группе увеличилось на 30,1%. Вторым по величине был уровень заболеваемости среди подростков, который за указанный выше период увеличился на 14,9%. Увеличение заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет составило 8,2% [1]. Следствием снижения внутренних ресурсов и стрессоустойчивости населения является деструктивное поведение: алкоголизм, наркомания, суицидальные попытки, криминальное поведение.

Существующий в нашей стране подход к оказанию психиатрической помощи детям и подросткам в большей мере ориентирован на психофармакотерапию при рез-

I.P. Artyukhov<sup>1</sup>, V.T. Manchuk<sup>2</sup>, N.B. Semyonova<sup>1</sup><sup>1</sup> Prof. V.F. Voino-Yasenetskiy's Krasnoyarsk State Medical University<sup>2</sup> State Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

## Psychic health protection in native children of Tyva Republic

*The article represents organizational-functional pattern of optimization of social psychic and medical pedagogical assistance for native children and adolescents in Tyva Republic. The pattern is aimed at psychic health improvement and prophylaxis against non-adaptable forms of conduct. It is based on complex approach to providing assistance to children and adolescents, preventive measures and the increase in the quality of medical assistance.*

**Key words:** children, psychic health, non-adaptable conduct, prophylaxis.

ком дефиците педиатрических, коррекционно-психологических и социально-педагогических направлений. Внедрение эффективных методов профилактики психических нарушений в практику лечебных учреждений общепедиатрического профиля и образовательных учреждений может изменить проблему с психическими нарушениями у детей в сторону улучшения.

Предлагаемая нами модель оптимизации медико-педагогической и социально-психологической помощи детям и подросткам разработана на основе многостороннего изучения закономерностей психического развития детей коренного населения Республики Тыва.

В настоящее время в Республике Тыва сложилась крайне неблагоприятная ситуация для воспитания детей и формирования гармоничной личности. Подтверждением этому является показатель средней продолжительности предстоящей жизни, который у мужчин не превышает 51 года, а у женщин — 63 лет [2]. Смертность населения от травм, отравлений и других повреждений, вызванных внешними причинами, — одна из самых высоких в Российской Федерации. Уровень самоубийств в Республике Тыва превышает общероссийский показатель в 1,6 раза, а показатель самоубийств среди детей и подростков увеличился по сравнению с 2005 г. на 22,5%.

Приведенные данные являются отражением деструктивного поведения населения Республики. Это обусловлено множеством причин, в том числе социально-экономическими: высоким уровнем безработицы, проживанием в условиях хронической бедности, алкоголизацией населения, низким культурным уровнем семей, падением ценности семейных отношений [3, 4]. Большая роль принадлежит этно-политическим факторам: за короткий исторический срок дважды произошла смена социально-экономической формации, что привело к радикальному изменению образа жизни тувинцев и явилось сильным социальным стрессом для коренного населения, для которого вследствие этнических особенностей психических процессов характерна низкая динамическая адаптация [5]. Немалую роль играют этнические особенности эмоциональной сферы тувинцев (повышенная тревожность, низкая стрессоустойчивость, блокирование активности в ситуации стресса), которые затрудняют выход из сложной жизненной ситуации и переводят поведение в разряд деструктивных [6]. Роль этих причин усиливается под влиянием неблагоприятных факторов среды. Особенностью экологической ситуации является тяжелый дефицит йода на большинстве территорий Республики Тыва [7], что приводит к ранним мозговым повреждениям, трудностям логического анализа и затрудняет принятие адекватного решения в стрессовой ситуации [8].

#### **Организационно-функциональная модель оптимизации медико-психологической помощи детям и подросткам Республики Тыва**

Для изменения сложившейся в Республике Тыва ситуации мы предлагаем комплекс мер по осуществлению межведомственного взаимодействия специалистов (педиатров, психологов и педагогов) в оказании социально-психологической и медико-педагогической помощи детям и подросткам. Модель оптимизации медико-психологической помощи детям ориентирована на улучшение психического здоровья детей и профилактику дезадаптивных форм поведения. Ее основой является алгоритм организационных, медико-психологических, педагогических и социально-правовых мероприятий, направленных на повышение качества оказания помощи детям в рамках общеобразовательных учреждений.

Модель носит межведомственный характер и включает 5 модулей: системообразующий, организационный, информационный, социологический и технологический.

**Системообразующий модуль** направлен на создание целевой комплексной программы медико-педагогической и социально-психологической помощи детям и подросткам коренного населения Республики Тыва. Целевая комплексная программа создается под руководством органов власти республики.

Система здравоохранения разрабатывает и включает разделы, направленные на решение задач по охране и сохранению состояния здоровья детей. Система образования включает разделы по воспитанию и образованию учащихся, по профилактике суицидального поведения. Система социальной защиты разрабатывает меры, направленные на социальную защиту семей, нуждающихся в социальной поддержке. Органы правопорядка разрабатывают меры по профилактике алкоголизма, наркомании и преступности среди детей и подростков.

**Организационный модуль** ориентирован на деятельность комплекса мероприятий, способных обеспечить реализацию программы: обеспечение качества и доступности медицинских лечебно-диагностических и профилактических услуг, обеспечение образовательных учреждений специалистами необходимого профиля, осуществление интеграции и преемственности деятельности специалистов.

**Информационный модуль** включает анализ деятельности специалистов, работающих с детьми, что позволяет оценивать эффективность проводимых лечебно-профилактических и психолого-педагогических мероприятий, способствует оптимизации системы планирования квалифицированной медицинской, психологической, педагогической и социальной помощи детям и их семьям.

**Социологический модуль** решает задачу по анализу семейной ситуации, в которой воспитывается ребенок: состав семьи, число детей, занятость родителей, состояние здоровья семьи, условия и образ жизни, характер питания, медико-социальное состояние семьи, наличие вредных привычек, характер взаимоотношений в семье.

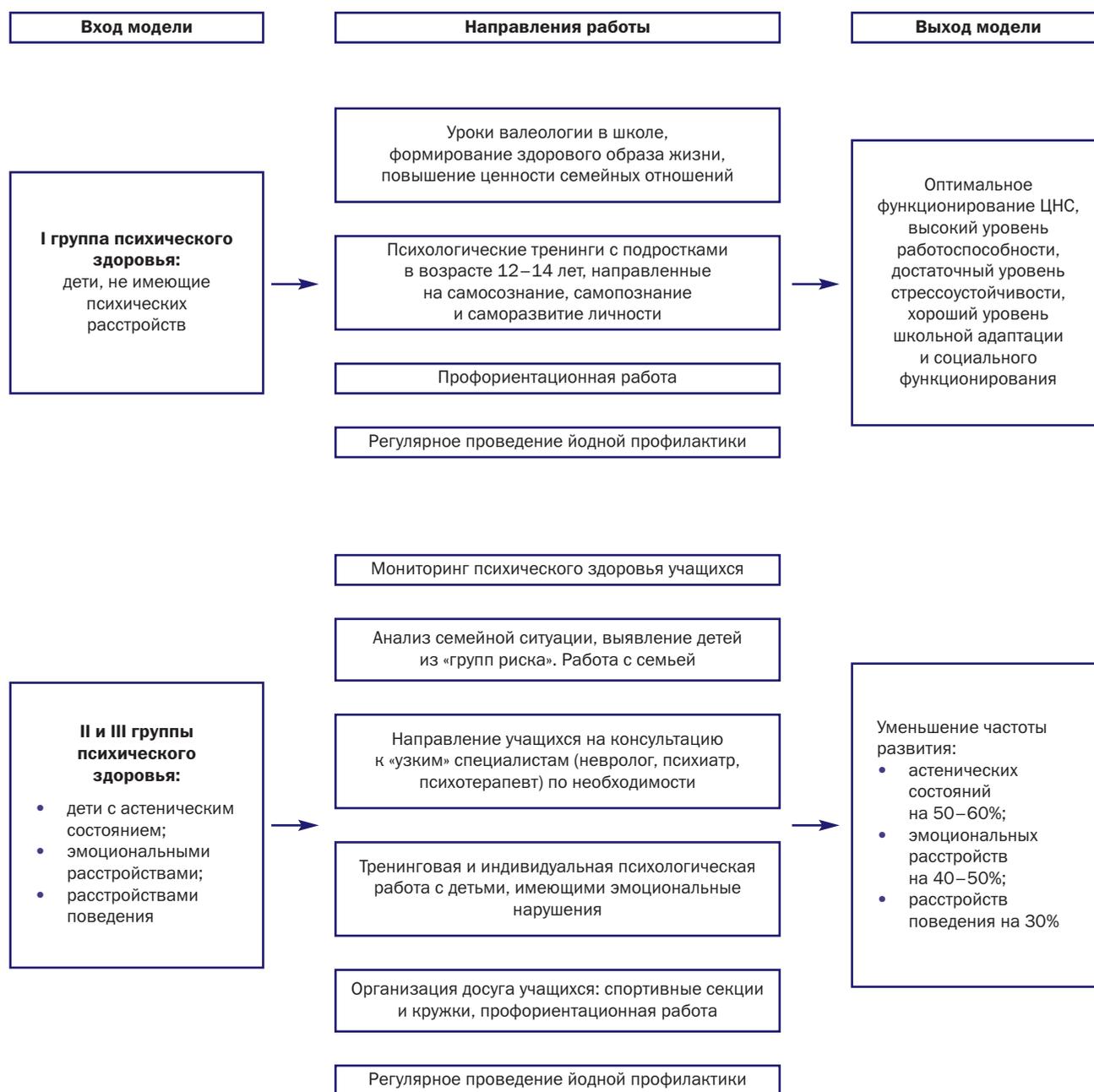
**Технологический модуль** обеспечивает проведение адресных мероприятий медицинского, педагогического, психологического и социального характера группой специалистов в рамках учреждений общеобразовательного профиля.

#### **Направления работы и этапы проведения мероприятий в рамках технологического модуля**

Технология модели носит многозвеньевой характер и включает в себя следующие направления (см. рис.):

- мероприятия медицинского характера: проведение мониторинга психического здоровья детей, диагностическая и консультативная работа, санитарно-просветительская работа с подростками и родителями, формирование здорового образа жизни, регулярное проведение йодной профилактики;
- мероприятия педагогического характера: работа с семьей, уроки валеологии в школе, повышение значимости семейных отношений, организация досуга учащихся (секции, кружки и др.), проведение профориентационной работы;
- мероприятия социально-психологической направленности: работа с семьей, санитарно-просветительская работа с подростками, формирование здорового образа жизни, психологические тренинги с подростками в возрасте 12–14 лет, работа с детьми и подростками, имеющими эмоциональные нарушения, групповые тренинги и (или) индивидуальная психокоррекция.

Рис. Организационно-функциональная модель оптимизации медико-психологической помощи



На **первом этапе** оказания лечебно-профилактической и медико-психологической помощи врач-педиатр совместно с психологом осуществляет мониторинг психического здоровья детей, после чего распределяют детей по группам психического здоровья:

- в I группу входят дети без жалоб психического содержания, хорошо адаптированные в школьном коллективе, усваивающие школьную программу;
- во II группу относят детей с единичными нарушениями в состоянии психического здоровья доклинического

уровня, имеющих единичные жалобы, чаще астенического характера (на слабость, повышенную утомляемость, рассеянность внимания, эмоциональную лабильность, повышенную раздражительность, нарушения сна и т.д.);

- в III группу относят детей с эмоциональными расстройствами или нарушениями поведения.

Для выявления детей из «групп риска» педагог совместно с социальным работником проводит анализ семейной ситуации и характера внутрисемейных взаимоотношений.

На **втором этапе** оказания лечебно-профилактической и медико-психологической помощи осуществляются мероприятия первичной и вторичной психопрофилактики эмоциональных нарушений. Комплекс мер первичной психопрофилактики проводится с детьми, входящими в I группу психического здоровья. Эти меры включают формирование жизнестойкости у тувинских детей, базовыми компонентами которой являются адекватная самооценка, развитие волевых качеств, высокий уровень социальной компетентности, развитие коммуникативных способностей. Эту работу проводит психологическая служба школы в форме тренинга, направленного на самопознание, самосознание и саморазвитие личности. Начинать тренинг следует в возрасте 12–14 лет, когда у подростка появляется интерес к собственному внутреннему миру, складывается представление о собственных возможностях, осознание своей индивидуальности, что в дальнейшем формирует самооценку личности.

Комплекс мер вторичной психопрофилактики проводится с детьми, включенными во II и III группы психического здоровья; он направлен на предупреждение декомпенсации имеющихся нарушений и уменьшение психических отклонений. При выявлении ребенка с эмоциональными расстройствами или расстройствами поведения, его направляют на консультацию к психиатру, психотерапевту или неврологу. В рамках общеобразовательных учреждений такому ребенку может быть оказана психологическая помощь в виде индивидуальной психокоррекции или групповых тренингов. Важным направлением психокоррекционной помощи являются обучение навыкам поведения в стрессовых ситуациях, повышение волевых качеств личности и уверенности в себе. Хороший результат дает психологическая работа в форме тренингов личностного роста, повышающих личностную и фрустрационную толерантность. Начало ранней психокоррекции имеющихся нарушений способствует предотвращению развития целого комплекса последующих проблем: появления дезадаптивного поведения и нарушения дальнейшей социализации во взрослой жизни.

Одним из основных направлений работы является санитарно-гигиеническое воспитание детей и подростков. В педагогический процесс следует ввести уроки, на которых

рассматриваются вопросы формирования и сохранения здоровья, освещаются негативное влияние алкоголя и наркотиков на психические процессы.

Другим важным направлением воспитательной работы является повышение ценности семьи и брака. С этой целью в школьную программу должны быть включены уроки, направленные на половое воспитание подростков, на культуру семейных отношений; ученики должны быть обеспечены необходимой литературой и другими квалифицированными источниками информации по интимным вопросам.

Для обеспечения досуга детей и подростков, особенно из «групп риска», следует организовать различные спортивные секции и кружки. Комплекс мер должен включать работу с семьей, которую проводит школьный психолог совместно с педагогом.

С целью профилактики у детей интеллектуальных нарушений, вызванных йодной недостаточностью, необходимо проведение постоянной массовой и групповой йодной профилактики с использованием йодированной поваренной соли и таблетированных препаратов йода. Для контроля эффективности проводимых мер по профилактике йодной недостаточности необходим регулярный мониторинг содержания йода в соли и моче.

Эффективность профилактических мероприятий у детей I группы психического здоровья проявляется в оптимальном функционировании ЦНС, высокой работоспособности, достаточном уровне школьной адаптации, хорошей стрессоустойчивости.

Эффективность профилактических мероприятий, проводимых у детей II и III групп психического здоровья, проявляется в уменьшении астенических состояний, а также распространенности эмоциональных расстройств и поведенческих нарушений.

Таким образом, предложенная модель ориентирована на улучшение психического здоровья детей и профилактику дезадаптивных форм поведения. Ее основой являются межведомственный подход в оказании помощи детям и подросткам, профилактическая направленность мероприятий, своевременное проведение лечебно-профилактических и психолого-педагогических действий и повышение качества оказания помощи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чуркин А.А., Творогова Н.А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 1999–2004 гг. (статистико-аналитический справочник). — М.: ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 2006. — 303 с.
2. Итоги всероссийской переписи населения 2002 г. по субъектам РФ // Здоровье населения Рос. Федерации. — 2004. — № 4. — С. 49–52.
3. Семенова Н.Б., Манчук В.Т. Медико-социальный статус подростков Республики Тыва // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2007. — № 3. — С. 17–20.
4. Семенова Н.Б., Манчук В.Т. Социально-гигиеническая и медико-демографическая характеристика семей коренного населения Республики Тыва в современных социально-экономических

условиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — № 5. — С. 34–37.

5. Харунова М.М. Социально-политические преобразования в Тувинской автономной области (1944–1961 гг.): Автореф. дис. ... канд. истор. наук. — Абакан, 2003. — 24 с.

6. Семенова Н.Б., Манчук В.Т. Характеристика эмоциональной сферы подростков коренного населения Республики Тыва // Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — № 3. — С. 15–19.

7. Осокина И.В. Эпидемиология йоддефицитных заболеваний в республике Тыва по результатам скрининга врожденного гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. — 2000. — № 1. — С. 7–9.

8. Семенова Н.Б., Манчук В.Т. Характер интеллектуального дефекта при тяжелом йодном дефиците // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 4. — С. 59–63.

Ф.Ф. Жвания<sup>1</sup>, Т.С. Лазарева<sup>1</sup>, Е.Ф. Лукушкина<sup>1</sup>, И.В. Винярская<sup>2</sup><sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Показатели качества жизни детей раннего возраста с хронической диареей

### Контактная информация:

Жвания Фикриа Фридоновна, аспирант кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603005, Нижний Новгород, ул. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: (920) 291-17-37

Статья поступила: 02.12.2008 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*Представлены результаты исследования качества жизни с помощью опросника QUALIN у детей в возрасте 1–3 лет с хронической диареей в фазе обострения или ремиссии основного заболевания. Использовались 2 формы опросника: врачебная и родительская. Полученные по всем шкалам опросника показатели сравнивали с данными здоровых детей. Установлено, что при хронической диарее качество жизни детей раннего возраста как в период обострения, так и ремиссии основного заболевания, достоверно ниже, чем у здоровых сверстников.*

**Ключевые слова:** дети, качество жизни, опросник QUALIN, хроническая диарея.

16

Характер гастроэнтерологических заболеваний у детей в последнее десятилетие претерпевает существенные изменения. Это проявляется «омоложением» хронической патологии органов пищеварения, постепенным и незаметным их началом, упорным рецидивирующим течением, формированием осложненных форм заболеваний, что существенно снижает качество жизни пациента. Выросла также и доля больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта — с 5% в 2002 г. в общей структуре патологии детей первого года жизни до 6,9% — в 2006 г. [1, 2].

Длительное время изучению качества жизни не уделялось должного внимания, однако в последнее десятилетие во всем мире существенно возросло число исследований в данной области [3–5]. Актуальность этой проблемы в педиатрии не вызывает сомнений, т.к. здоровье ребенка относится к основополагающим факторам качества жизни населения [3, 6, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение качества жизни детей раннего возраста с хронической диареей в разные периоды заболевания и его изменение в результате лечения.

Исследование выполнено на базе отделения патологии раннего возраста Нижегородской детской областной клинической больницы и детского сада № 11 Нижнего Новгорода. В период с 2007 по 2008 гг. в исследование включено 75 детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Основная группа включала 53 больных хронической диареей (21 ребенок — с целиакией и 32 — с хроническим энтеритом); средний возраст обследованных составил  $25,0 \pm 1,0$  мес. У 32 (60%) детей при включении в исследование было диагностировано обострение основного заболевания, у 40% — его неполная клиничко-лабораторная ремиссия. Показатели качества жизни детей с целиакией и хроническим энтеритом как по оценке врачей, так и родителей исходно не различались, поэтому пациенты анализировались в составе объединен-

F.F. Zhvaniya<sup>1</sup>, T.S. Lazareva<sup>1</sup>, E.F. Lukushkina<sup>1</sup>, I.V. Vinyarskaya<sup>2</sup><sup>1</sup> Nizhniy Novgorod State Medical Academy<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Quality of life in children with chronic diarrhea

*The results of evaluation of quality of life in children from 1 to 3 years old with chronic diarrhea in exacerbation or remission with QUALIN questionnaire is presented in this article. Authors used two types of questionnaire: doctors' and parents'. Obtained data was compared to indices of healthy children. Proved, that children in early age with chronic diarrhea, as in exacerbation, as in remission, have significantly lower rates of quality of life compared to healthy coevals.*

**Key words:** children, quality of life, QUALIN questionnaire, chronic diarrhea.

ной группы — больных с хронической диареей. Группу сравнения составили 22 ребенка с I и II группами здоровья, средний возраст —  $29,1 \pm 1,9$  мес.

Для оценки качества жизни использовались родительские и врачебные формы опросника QUALIN. Русская версия опросника разработана и адаптирована в лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН. Опросник QUALIN предназначен для оценки качества жизни детей раннего возраста — от 3 мес до 3 лет. Он состоит из 2 возрастных блоков — для детей в возрасте от 3 мес до 1 года и для детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Для каждого блока разработаны 2 формы: родительская и врачебная. Блок для детей в возрасте от 1 года до 3 лет включает 34 вопроса с 6 вариантами ответа на каждый — от «Определенно нет» до «Определенно да», а также «Я не знаю». В рамках опросника рассматриваются 4 основных аспекта функционирования ребенка — это шкалы «Поведение и общение», «Способность оставаться одному», «Семейное окружение» и «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье». После процесса перекодировки ответов производился подсчет баллов по 6-балльной системе (от 0 до 5 баллов), чем выше балл, тем выше качество жизни. Наряду с суммарной оценкой, представлены оценки по всем шкалам опросника, т.е. по каждому из аспектов качества жизни.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программы SPSS 13.0 (SPSS Inc., США). Надежность (точность измерения) опросника оценивалась путем вычисления  $\alpha$ -коэффициента Кронбаха. Для опросников оценки качества жизни уровень надежности считали удовлетворительным, при значении коэффициента для групповых исследований  $\geq 0,7$  [4, 6]. Коэффициент Коэна  $d$  был использован в качестве критерия величины эффекта и определялся делением разницы средних значений на среднеквадратичное отклонение. Величина эффекта при значениях от 0,2 до 0,5 считалась небольшой; при значениях в интервале между 0,51–0,8 — умеренной,  $> 0,8$  — большой. Количественные признаки представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Их сравнение проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты оценки надежности родительской и врачебной форм опросника QUALIN для детей в возрасте 1–3 лет соот-

ветствовали рекомендуемому уровню для проведения групповых исследований и совпадают с таковыми, полученными автором опросника и данными Научного центра здоровья детей РАМН (табл. 1) [4, 8].

При сравнении показателей качества жизни по шкалам опросника QUALIN выявлено, что у детей с хронической диареей параметры исследованных аспектов жизнедеятельности были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (рис. 1). Дети в основной группе часто были обеспокоенными, трудно адаптировались к новым условиям, чаще болели, плохо спали, у них чаще возникали затруднения во время игровой деятельности и при общении. Кроме того, по оценке врачей у детей с хронической диареей в фазе обострения основного заболевания отмечались более низкие значения качества жизни по шкале «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье», чем у детей с неполной клинико-лабораторной ремиссией. При опросе родителей подобные различия выявлены не были (табл. 2).

Следует отметить неодинаковые представления родителей и врачей о здоровье ребенка. Так, мнение родителей, вероятно, информативнее в оценке качества жизни ребенка, поскольку они видят его ежедневно, и малейшие изменения в поведении и клинической симптоматике не могут остаться для них незамеченными. Вместе с тем, некоторые аспекты неблагополучия ребенка могут трактоваться ими неправильно, тогда как врач более объективно оценивает его физическое и нервно-психическое здоровье, основывая свое суждение на медицинских знаниях. Это находит подтверждение при сравнении оценки качества жизни, данной врачами и родителями, с учетом величины эффекта ( $d$ -коэффициент Коэна), а также при сравнении значений показателей по шкалам. По оценке врачей различия между группами детей с хронической диареей (обострение или неполная клинико-лабораторная ремиссия) были наиболее выраженными при оценке качества жизни по шкале «Поведение и общение» и общему баллу, умеренными — по шкале «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» (см. табл. 2). По остальным шкалам различия не наблюдались. Результаты опроса родителей показали, что их суммарная оценка качества жизни детей была сопоставима с врачебной. Вместе с тем, родительская оценка качества жизни по шкале «Способность оставаться одному» была выше, а по шкале «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» — ниже, чем

**Таблица 1.** Значения  $\alpha$ -коэффициента Кронбаха опросника QUALIN при исследовании качества жизни детей в возрасте от 1 до 3 лет

Форма	Данные настоящего исследования	Данные НЦЗД РАМН	Данные автора опросника QUALIN
Для родителей	0,72	0,77	0,76
Для педиатров	0,8	0,85	0,8

**Таблица 2.** Качество жизни детей с хронической диареей (оценка врачей и родителей) в разные периоды основного заболевания

Шкала	Оценка врачей, баллы		$d$	Оценка родителей, баллы		$d$
	обострение	неполная ремиссия		обострение	неполная ремиссия	
ПиО	$3,6 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,5$	0,40	$3,7 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,3$	0,15
СО	$3,7 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,6$	0,08	$4,2 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,5$	0,14
СОО	$3,6 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,4$	0,09	$3,6 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,3$	0,69
НПРиФЗ	$3,1 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,5^*$	0,79	$3,6 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,5$	0,28
Общий балл	$3,4 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,4$	0,52	$3,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,4$	0,51

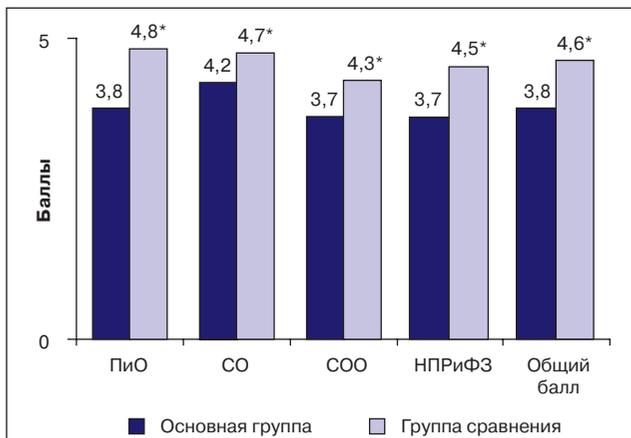
Примечание.

$d$  — коэффициент Коэна; \*  $p = 0,006$  — по сравнению с показателем в подгруппе с обострением заболевания.

ПиО — «Поведение и общение»; СО — «Семейное окружение»; СОО — «Способность оставаться одному»;

НПРиФЗ — «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье».

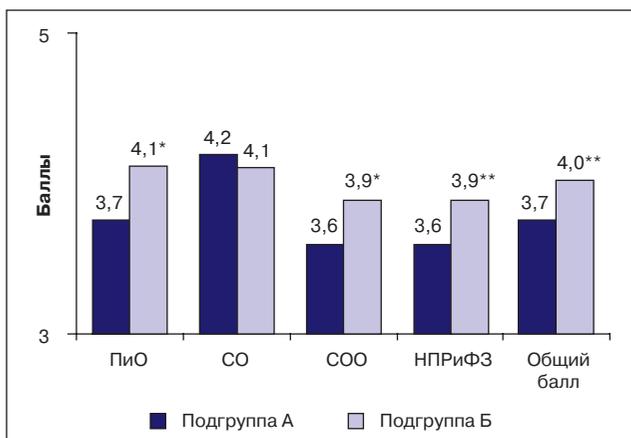
**Рис. 1.** Качество жизни здоровых детей и больных с хронической диареей (оценка родителей)



Примечание.

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с показателем в группе здоровых детей. Здесь и далее: ПиО — «Поведение и общение»; СО — «Семейное окружение»; СОО — «Способность оставаться одному»; НПриФЗ — «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье».

**Рис. 2.** Качество жизни детей с хронической диареей в результате лечения (оценка родителей)

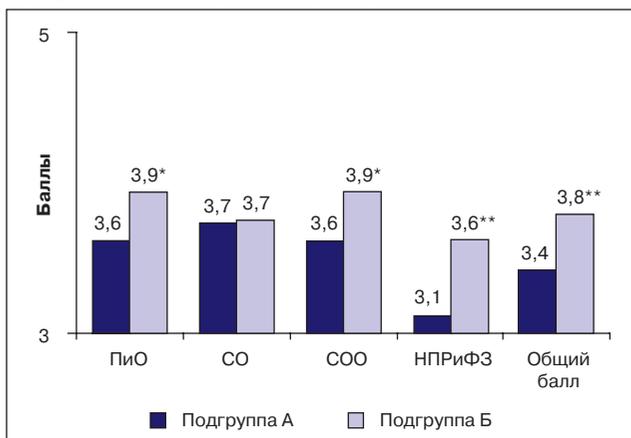


Примечание.

Здесь и на рис. 3: подгруппа А — дети, не достигшие полной ремиссии основного заболевания; подгруппа Б — дети с полной клинико-лабораторной ремиссией.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем в подгруппе А.

**Рис. 3.** Качество жизни детей с хронической диареей в результате лечения (оценка врачей)



Примечание.

\*  $p < 0,005$ ; \*\*  $p < 0,001$  — по сравнению с показателем в подгруппе А.

оценка врачей. Сравнительный анализ родительских и врачебных ответов по шкалам «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» и «Семейное окружение» выявил достоверные различия, что еще раз свидетельствует об объективном восприятии ребенка врачом, и, в большей степени, субъективном восприятии родителями, а также отсутствии достаточной информации у педиатра о семейном окружении ребенка.

В результате лечения у 20 пациентов с хронической диареей удалось достигнуть полной ремиссии заболевания. Изучение качества жизни в результате лечения показало, что по оценке родителей в группе детей, достигших полной ремиссии, оно было выше, чем у детей, не достигших этого результата лечения, по шкалам «Поведение и общение», «Способность оставаться одному», «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье». Выше была и суммарная оценка качества жизни. Не изменилась только оценка качества жизни по шкале «Семейное окружение», что свидетельствует о стабильности семейного состава и благоприятной внутрисемейной обстановке (рис. 2). Вместе с тем, оценка родителями качества жизни детей с хронической диареей, достигших полной ремиссии основного заболевания, по-прежнему, была ниже той, что была получена при опросе родителей здоровых детей (см. рис. 1; по всем шкалам  $p < 0,001$ ).

Врачебная оценка качества жизни детей с хронической диареей в конце исследования была сопоставима с родительской (рис. 3). Хотя, следует отметить, что даже в период полной ремиссии хронического заболевания врачи оценивали качество жизни ребенка ниже, чем родители.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что оценка с помощью опросника QUALIN качества жизни детей в возрасте 1–3 лет с хронической диареей независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) ниже, чем у здоровых детей. Качество жизни по шкале «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье» у детей с хронической диареей в фазе обострения основного заболевания врачи оценивали ниже, чем у детей с неполной клинико-лабораторной ремиссией. Указанные различия при опросе родителей выявлены не были. В результате лечения основного заболевания у детей с хронической диареей, достигших полной ремиссии, оценка качества жизни как родителями, так и врачами была выше, чем у детей, не достигших этого результата лечения. Вместе с тем, качество жизни больных, достигших полной ремиссии, было по-прежнему ниже, чем у здоровых детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. и др. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2. — С. 4–8.
2. Мальцев С.В., Файзуллина Р.А., Валиев В.С. Особенности обмена микроэлементов при хронической гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 6. — С. 13–17.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в современной педиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 3. — С. 6–8.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. и др. Методология изучения качества жизни в педиатрии. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 16 с.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М., ОЛМА медиагрупп, 2007. — 413 с.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: РАЕН, 2008. — 108 с.
7. Wallander J., Schmitt M., Koot H. Quality of life measurement in children and adolescents: Issues, instrument, and application // J. Clin. Psych. — 2001. — № 4. — P. 571–585.
8. Manificat S., Dazard A., Langue J. et al. Evolution of the quality of life of infants and very young children: validation of a questionnaire. Multicenter European study // Arch Pediatr. — 2000. — V. 7, № 6. — P. 605–614.



**Рекомендован Ассоциацией  
ревматологов России**



## Для лечения

### системной красной волчанки

- поражения кожи
- артриты и артралгии
- конституциональные нарушения
- во время беременности

### ревматоидного артрита

- низкая активность, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза
- недифференцированный полиартрит
- ювенильный артрит ( у детей старше 6 лет )

### Режим дозирования

200 – 400 мг/сутки  
(6,5 мг/кг)



Регистрационное удостоверение: П №015606/01 от 19.04.2004



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.

Ревматология. Национальное руководство под редакцией  
акад. РАМН Е.Л. Насонова, акад. РАМН В.А. Насоновой. 2008

## Оригинальная статья

**А.Л. Козлова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова, А.О. Лисицин**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом

### Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 23.12.2008 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Целью проведенного открытого исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата инфликсимаб — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  у 48 больных, страдающих ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 1,5 лет. Антицитокиновая терапия проводилась на фоне лечения иммунодепрессантами у 96% пациентов. Инфликсимаб назначался в средней дозе  $7,4 \pm 3,7$  мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме (0–2–6 нед и далее каждые 8 нед) путем внутривенных инфузий. В результате исследования было установлено, что инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Лечение инфликсимабом обеспечивало развитие ремиссии суставного синдрома, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации, повышение качества жизни у 84% больных спондилоартритом. Эффект препарата, наступивший после первого введения, сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Побочные эффекты включали трансфузионные реакции: субфебрилитет, головную боль, тошноту/рвоту у 10% больных, аллергический артрит — у 2% пациентов. Таким образом, терапия инфликсимабом является патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной у больных с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, инфликсимаб, лечение.

**A.L. Kozlova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isaeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.O. Lisitsyn**

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

## Effectiveness of infliximab in patients with juvenile ankylosing spondylarthritis

The objective of open-labeled study was estimation of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  in treatment of 48 patients with juvenile ankylosing spondylarthritis. Duration of observation was 6 weeks — 1,5 years. Anticytokine treatment was administrated on the ground of therapy with immunosuppressive agents in 96% of patients. Infliximab was administrated in median dose  $7,4 \pm 3,7$  mg/kg of body weight by standard scheme (0–2–6 — week and further every 8 weeks) intravenously. Results of a trial showed that infliximab has evident anti-inflammatory effect. Treatment with infliximab provided development of remission of articular syndrome, decreasing and normalization of laboratory indices of activity of disease, the rate of disability, and increasing of quality of life in 84% of patients. Effect of this medication was registered after first infusion and continued during all period of follow-up. Adverse effects included transfusion reactions: fever, head ache, nausea/vomiting in 10% of patients, allergic arthritis — in 2% of patients. Thus, treatment of infliximab is pathogenetically grounded, effective and safe in patients with juvenile ankylosing spondylarthritis.

**Key words:** children, juvenile ankylosing spondylarthritis, infliximab, treatment.

Анкилозирующий спондилоартрит — заболевание с очень древними корнями. Признаки, характерные для этой болезни, были выявлены при исследовании мумий фараона Рамзеса II и его потомков. Первое историческое описание анкилозирующего спондилоартрита в литературе датируется 1559 г., когда Реалдо Коломбо описал в своей книге «Анатомия» два скелета с характерными для анкилозирующего спондилоартрита изменениями. Столетием позже, в 1693 г., ирландский врач Бернард Коннор описал скелет человека с признаками сколиоза, в котором крестец, тазовая кость, поясничные позвонки и 10 грудных позвонков с ребрами были сращены в единую кость. Кроме того, существует еще несколько клинических описаний этой болезни, сделанных в середине XIX-го века. Но только описания Реалдо Коломбо в XVI веке, Бернарда Коннора в XVII веке, русского врача Владимира Бехтерева в 1893 г., немецкого врача Адольфа Штрюмпеля в 1897 г. и французского врача Пьера Мари в 1898 г. считаются первыми описаниями анкилозирующегося спондилоартрита [1].

Анкилозирующий спондилоартрит может развиваться как у взрослых, так и у детей. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит — это хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста, характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27 [2].

Особенности клинической картины болезни у детей дают основание обсуждать ее нозологическую обособленность, подобно ювенильному ревматоидному артриту, четко отграниченному от ревматоидного артрита взрослых [3]. Лечение анкилозирующего спондилоартрита остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называются «базисными препаратами» и применяются при ревматоидном артрите у больных анкилозирующим спондилоартритом, неэффективны или эффективны только в отношении отдельных проявлений болезни.

В патогенезе спондилоартрита существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [4, 5]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [5–9]. Он способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и в развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин  $E_2$ , активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. Этот цитокин повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона  $\gamma$  и др. [10].

Признание важной роли ФНО  $\alpha$  в патогенезе анкилозирующего спондилоартрита привело к разработке ингибиторов этого цитокина — моноклональных антител против ФНО  $\alpha$ . Одним из первых «биологических» агентов, который широко используется в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG<sub>1</sub> моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент содержит локус связывания ФНО  $\alpha$ , человеческий — обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с рас-

воримым и связанным с мембранами клеток ФНО  $\alpha$ , а также ингибирует многие из биологических эффектов этого цитокина.

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. По данным отечественной и зарубежной литературы, инфликсимаб эффективен у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, торпидным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [11–15].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии инфликсимабом у детей с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 48 пациентов с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, из них 17 девочек и 31 мальчик (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании критериев Garmisch-Partenkirchen (1987 г.) [16]. Анализ течения заболевания у детей, включенных в исследование, показал, что у 81% диагноз был установлен в поздние сроки, в среднем — на 6,5 году болезни. У подавляющего большинства пациентов процесс характеризовался непрерывным рецидивированием, высокой активностью, субфебрильной/фебрильной лихорадкой. Утренняя скованность в суставах беспокоила 58% детей, в позвоночнике — 8%, энтезопатии (воспалительные изменения в местах прикрепления сухожилий и связок к костям) определялись у 38% больных: в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям — у 17% детей, по ходу гребней подвздошных костей — у 19%, в местах костохондральных сочленений — у 8% больных; острый иридоциклит был выявлен или подтвержден у 19%, сакроилеит — у 46% пациентов. Все больные получали лечение иммунодепрессантами: сульфасалазином — 44% пациентов, метотрексатом — 21%, циклоспорином — 4%, комбинированную терапию циклоспорином с метотрексатом — 13%, сульфасалазином с метотрексатом — 11%, сульфасалазином, метотрексатом и циклоспорином — 8%, глюкокортикоидами лечились 13% больных.

Иммunosupрессивная терапия большинству больных была назначена в среднем через 16 мес от начала болезни. Несмотря на проводимую терапию у пациентов, включенных в исследование, сохранялась высокая активность болезни. Клиническая активность сопровождалась повышением лабораторных показателей: в клиническом анализе крови у большинства больных наблюдалась гипохромная анемия, повышение СОЭ, при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мальчики/девочки, абс.	31/17
Возраст, годы	12,8 ± 4,8
Длительность заболевания, годы	3,0 ± 2,9

концентрации IgM, IgG, С-реактивного белка (СРБ). HLA-B27 был выявлен у 29 пациентов (табл. 2). Основанием для назначения биологического препарата — блокатора ФНО  $\alpha$ , инфликсимаба (Ремикейд, Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Швейцария) стала неэффективность проводимой терапии, рецидивирование и прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Препарат назначался с согласия Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет. Критерием включения в исследование были: нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина,

**Таблица 2.** Клинические и лабораторные показатели активности у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом до начала лечения инфликсимабом

Показатель	Значение
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,54 \pm 0,40$
Гемоглобин, г/л	$117 \pm 19$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$9,9 \pm 2,53$
Нейтрофилы, %	$66,2 \pm 11,1$
Лимфоциты, %	$25,9 \pm 9,4$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$418 \pm 104$
СОЭ, мм/ч	$40,2 \pm 14,6$
СРБ, мг%	$5,0 \pm 3,7$
IgM, мг%	$144 \pm 33$
IgG, мг%	$1541 \pm 765$
Число «активных» суставов	$5,5 \pm 1,8$
Число суставов с ограничением функции	$5,2 \pm 1,7$
Общая оценка врачом активности болезни (по ВАШ), баллы	$58,2 \pm 13,3$
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	$63,2 \pm 14,7$
Оценка функциональной способности (опросник СНАQ), баллы	$1,6 \pm 0,5$

*Примечание.*

Здесь и далее: ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула  $\geq 5$  мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 ТЕ). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному назначалось лечение инфликсимабом.

Всем пациентам перед началом, а в дальнейшем до и после каждого введения препарата проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Инфликсимаб назначался в дополнение к иммунодепрессантам, которые получали больные. Дозы препаратов оставались неизменными в течение 3-х мес до начала анти-ФНО терапии (табл. 3).

Инфликсимаб назначался в дозе  $7,4 \pm 3,7$  мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме 0–2–6 нед, далее каждые 8 нед. Препарат вводится внутривенно капельно через инфузомат в течение 3–6 ч. Первые 30–45 минут скорость введения составляла 10–20 мл/ч, в последующем она постепенно увеличивалась до 80–120 мл/ч.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число «активных» суставов (с признаками активного воспаления), число суставов с ограничением функции, СОЭ и сывороточная концентрация СРБ, общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ), оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ), оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (СНАQ).

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 1 нед от начала терапии, далее через 6, 30, 54, 78 нед лечения. Основным критерием эффективности в данном исследовании считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi) после завершения третьей инфузии инфликсимаба. Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей  $\geq 50\%$  и при ухудшении  $\leq 30\%$  не более 1 из 6 показателей [17]. Оценивали также 70%-е улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае дос-

**Таблица 3.** Фоновая терапия у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, включенных в исследование

Препарат	Доза	Пациенты, абс. (%)
Сульфасалазин	$34,1 \pm 0,9$ мг/кг	4 (8)
Метотрексат	$16,1 \pm 3,4$ мг/м <sup>2</sup>	36 (75)
Циклоспорин	3,8 мг/кг	1 (2)
Лефлуномид	30 мг/сутки	1 (2)
Циклоспорин + метотрексат	$3,9 \pm 0,6$ мг/кг + $13,0 \pm 2,7$ мг/м <sup>2</sup>	3 (6)
Циклоспорин + лефлуномид	2,8 мг/кг + 20 мг/сутки	1 (2)
Глюкокортикоиды	$0,20 \pm 0,13$ мг/кг	4 (8)

*ЭФФЕКТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ*



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

SP-RU-REM 20-06-08

 Шеринг-Плау

За дополнительной информацией обращайтесь  
в Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ  
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2  
Тел.: (495) 916-71-00  
Факс: (495) 916-70-94

 Ремикейд®  
ИНФЛИКСИМАБ

*ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ*

тижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный при достижении 30% улучшения.

У 21 пациента (6 девочек и 15 мальчиков), в возрасте от 14 до 18 лет с выраженным поражением позвоночного столба эффект терапии оценивался по критериям Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS), включающим субъективную оценку боли и болезни по ВАШ, определение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), наличия симптома Томайера (определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен), симптома Отта (определение подвижности в грудном отделе позвоночника), модифицированного теста Шобера (определение подвижности в поясничном отделе позвоночника).

Безопасность терапии оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 1,5 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнение независимых количественных переменных проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — используя тест Вилкоксона. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

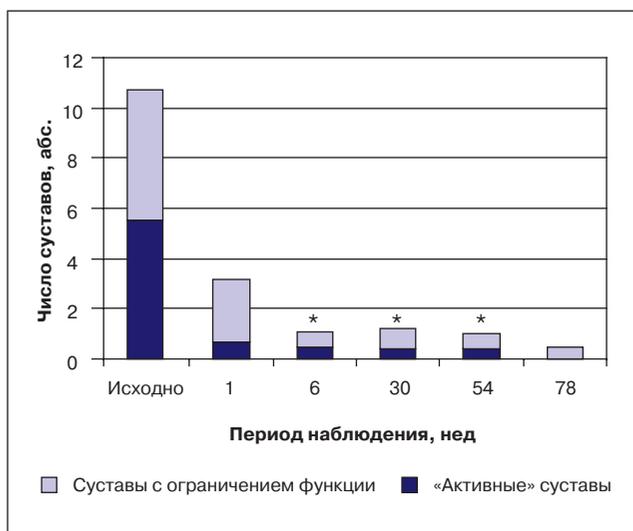
Уже после первой инфузии инфликсимаба была выявлена выраженная положительная динамика: купировалась лихорадка, утренняя скованность в суставах и позвоноч-

нике исчезла у 37% и 2% детей соответственно, ее длительность значительно уменьшилась у 21% и 6% детей, соответственно; сократилось число энтезопатий у 21% больных. После 3-го введения препарата (6 нед наблюдения) у подавляющего большинства больных (75%) была зарегистрирована лекарственная ремиссия; 6 инфузий инфликсимаба (30 нед наблюдения) получили 44 пациента. Утренняя скованность в суставах и позвоночнике исчезла у 8% и 2%, длительность утренней скованности в суставах и позвоночнике уменьшилась у 13% и 4% детей, соответственно; сократилось число энтезопатий у 4%. Обострение иридоциклита зафиксировано у 5% больных; 12 введений препарата (78 нед наблюдения) получили 10 человек, у всех диагностирована клинико-лабораторная ремиссия (рис. 1–2).

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Уже после первой инфузии инфликсимаба (в среднем через неделю) выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику SNAQ. При этом 70%-е улучшение было зарегистрировано у 69% пациентов. После третьей инфузии критериям 70%-го улучшения соответствовали уже 75% больных. После шестой инфузии инфликсимаба отличный эффект отмечен у 83% пациентов (табл. 4). После девятого введения ингибитора ФНО  $\alpha$  у 84% больных суставной синдром практически купировался, о чем свидетельствует отчетливая положительная динамика всех показателей активности. Отмечено достоверное снижение выраженности боли и активности болезни, восстановилась способность к самообслуживанию, повысилось качество жизни детей. У 10 пациентов, получивших двенадцать инфузий препарата (78 нед наблюдения) сохранялась ремиссия суставного синдрома (рис. 1).

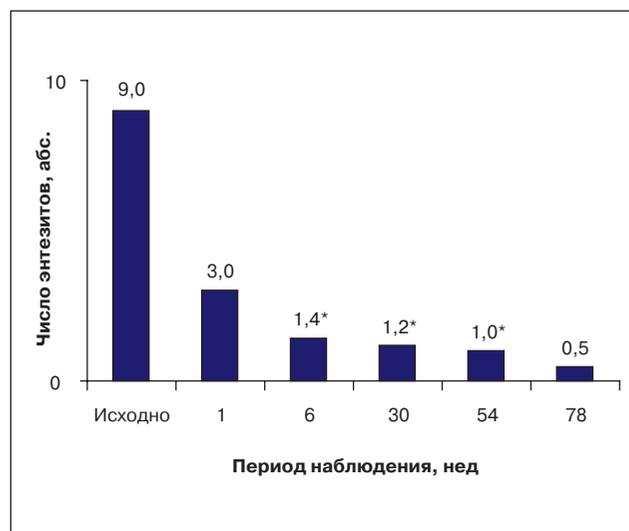
**Рис. 1.** Динамика числа «активных» суставов и суставов с ограничением функции у детей с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

**Рис. 2.** Динамика числа энтезитов у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

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

**Таблица 4.** Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом по критериям ACR-pedi

Показатель	Период наблюдения					
	исходно (n = 48)	через 1 нед (n = 48)	через 6 нед (n = 47)	через 30 нед (n = 44)	через 54 нед (n = 30)	через 78 нед (n = 10)
Число «активных» суставов	5,5 ± 1,8	0,7 ± 1,1**	0,5 ± 0,8**	0,4 ± 0,4**	0,4 ± 0,2**	–
Число суставов с ограничением функции	5,2 ± 1,7	2,5 ± 2,6*	0,6 ± 1,0**	0,8 ± 1,2**	0,6 ± 0,8**	0,5 ± 0,7
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	58,2 ± 13,3	16,4 ± 15,6**	9,6 ± 6,8**	8,3 ± 9,7**	7,4 ± 5,4**	5,4 ± 6,4
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	63,2 ± 14,7	21,6 ± 21,2**	11,4 ± 7,8**	9,8 ± 7,4**	8,6 ± 6,2**	8,4 ± 5,8
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,6 ± 0,5	0,5 ± 0,6*	0,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,1*	0,1 ± 0,01
СОЭ, мм/ч	40,2 ± 14,6	19,6 ± 20**	11 ± 3,1**	8 ± 5,6**	8,6 ± 6,2**	11,4 ± 4,7
СРБ, мг%	5,0 ± 3,7	3,0 ± 3,4*	0,5 ± 0,4*	0,2 ± 0,2*	0,3 ± 0,1*	0,4 ± 0,6

Примечание.

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

#### ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ

Быстрое и достоверное снижение СОЭ отмечалось уже после первого введения препарата. Наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов периферической крови. К 6-й нед достоверно снизился сывороточный уровень СРБ, повысилось содержание гемоглобина в эритроцитах. Концентрация IgG и IgM в сыворотке крови нормализовалась к 30-й нед лечения (табл. 5).

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПО КРИТЕРИЯМ ASAS

У детей в возрасте от 14 до 18 лет с выраженным поражением позвоночного столба уже после первого введения инфликсимаба 70%-е улучшение было зарегистрировано у

86% больных. После третьей инфузии — у 95% пациентов. После шестой инфузии инфликсимаба отличный эффект отмечен у 86% детей, у них зафиксирована лекарственная ремиссия. Статистически значимо улучшились показатели ВАШ, индекса BASDAI, индекса BASFI, позвоночные индексы и лабораторные показатели. У 11 пациентов, получивших девять введений препарата (54 нед наблюдения), сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия (табл. 6).

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОТМЕНА ПРЕПАРАТА

За 12–18 мес исследования побочные эффекты на введение инфликсимаба в виде субфебрилитета были отмечены у 2 (4%) детей, головной боли — у 2 (4%), тошноты/рвоты — у 1 (2%) ребенка. Данные симптомы купировались самостоятельно. Серьезный побочный эффект (случай аллергического артрита) развился у 1 (2%) больного, что

**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей активности у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом на фоне лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 48)	Через 1 нед (n = 48)	Через 6 нед (n = 47)	Через 30 нед (n = 44)	Через 54 нед (n = 30)	Через 78 нед (n = 10)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,54 ± 0,40	4,43 ± 0,26	4,56 ± 0,52	4,86 ± 0,18	4,8 ± 0,48	4,83 ± 0,32
Гемоглобин, г/л	117,1 ± 19,6	115,4 ± 7,8	127,6 ± 12,7*	141 ± 8,2**	135,3 ± 18,2**	132,8 ± 13,4
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,9 ± 2,5	7,1 ± 1,9*	7,1 ± 2,3*	7,3 ± 1,6*	8,4 ± 3,8*	7,6 ± 2,7
Нейтрофилы, %	66,2 ± 11,1	46,2 ± 14,2**	38,0 ± 12,8***	42,9 ± 5,7***	48,2 ± 17,9**	48,5 ± 8,5
Лимфоциты, %	25,9 ± 9,4	43,1 ± 12,9**	56,5 ± 11,9***	40,9 ± 6,4**	36,6 ± 16,2*	42,2 ± 7,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	418 ± 104	398 ± 103	311 ± 23***	321 ± 46**	301 ± 62***	258 ± 66
СОЭ, мм/ч	40,2 ± 14,6	19,6 ± 20,0***	11,0 ± 3,1***	8 ± 6,6***	8,6 ± 6,2***	11,4 ± 4,7
СРБ, мг%	5,0 ± 3,7	3,0 ± 3,4**	0,5 ± 0,4***	0,2 ± 0,2***	0,3 ± 0,1***	0,4 ± 0,6
IgM, мг%	144 ± 33	172 ± 40*	154 ± 55	114 ± 56*	136 ± 47	112 ± 36
IgG, мг%	1541 ± 765	1317 ± 266*	1055 ± 182***	1031 ± 151***	1080 ± 52***	1120 ± 42

Примечание.

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

**Таблица 6.** Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом по критериям ASAS

Показатель	Период наблюдения					
	исходно (n = 21)	через 1 нед (n = 21)	через 6 нед (n = 21)	через 30 нед (n = 16)	через 54 нед (n = 11)	через 78 нед (n = 5)
Общая оценка активности болезни (по ВАШ), баллы	54,2 ± 26,9	23,4 ± 22,8**	21,2 ± 20,6**	8,3 ± 7,4**	8,6 ± 7,2**	7,3 ± 5,4
Индекс BASDAI, баллы	58,3 ± 18,4	22,4 ± 18,3**	21,3 ± 15,8**	12,8 ± 7,6**	8,4 ± 6,3**	7,6 ± 3,4
Индекс BASFI, баллы	46,3 ± 29,7	18,9 ± 12,5**	12,8 ± 15,5**	9,8 ± 4,7**	6,4 ± 5,8**	5,2 ± 2,8
Симптом Томайера, см	9,3 ± 7,9	6,7 ± 4,9*	0,8 ± 0,6**	0,8 ± 0,7**	0,8 ± 0,8**	0,8 ± 0,6
Модифицированный тест Шобера, см	4,1 ± 3,4	3,4 ± 1,2*	3,1 ± 0,7*	3,2 ± 0,8*	3,0 ± 0,7*	3,1 ± 0,9
Симптом Отта, см	3,6 ± 1,5	3,1 ± 0,9*	2,8 ± 0,4*	2,6 ± 0,4*	2,7 ± 0,4*	2,7 ± 0,4
СОЭ, мм/ч	32,5 ± 16,1	12,8 ± 5,8**	7,3 ± 3,4**	8,6 ± 4,3**	6,3 ± 3,7**	8,4 ± 3,8
СРБ, мг%	2,9 ± 1,7	1,8 ± 1,6*	1,2 ± 0,4*	0,4 ± 0,3**	0,2 ± 0,1**	0,2 ± 0,1

Примечание.

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением.

потребовало внутривенного введения глюкокортикоида с отменой инфликсимаба.

Семи пациентам лечение было прекращено: у 1-го (2%) — вследствие достижения 18-летнего возраста, у 2-х (4%) — из-за обострения иридоциклита. Вследствие вторичной неэффективности препарат был отменен 4 (8%) больным: троим — после 3-го, одному — после 6-го введения. Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает быстрым выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. У подавляющего большинства эффект развивается уже после первой инфузии. У пациентов значительно уменьшается выраженность болевого синдрома, длительность скованности в периферических суставах и в

позвоночнике. Клинически значимое улучшение и достоверное снижение лабораторных показателей активности наблюдалось уже через 1,5 мес лечения. В эти сроки у 75% больных была зарегистрирована лекарственная ремиссия. При дальнейшем наблюдении эффект препарата нарастал у большинства пациентов. Вторичная неэффективность развилась только у 4-х больных. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. В связи с нежелательными явлениями препарат был отменен лишь у одного больного.

Таким образом, ингибитор ФНО  $\alpha$  (инфликсимаб) может применяться у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкова А.Г. Анкилозирующий спондилит. — М.: Институт ревматологии РАМН, 2005. — С. 3–26.
2. Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Практическое руководство по детским болезням. Том III / Под общей ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 620–49.
3. Кузьмина Н.Н. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — С. 141–182.
4. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin. Exp. Dermatol. — 2001. — № 26. — P. 333–337.
5. Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases // Arthritis Res. — 2002. — V. 4 (Suppl. 2). — P. 534–540.
6. Mease P., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // Arthritis Rheum. — 2004. — V. 50. — P. 2264–2272.
7. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
8. Granfors K., Marker-Hermann E., De Kayser F. The cutting edge of spondyloarthropathy research in the millennium // Arthritis Rheum. — 2002. — V. 46, № 3. — P. 606–613.
9. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — V. 64 (Suppl. 2). — P. 78–82.
10. Бадюкин В.С. Эффективность ингибиторов биологического ответа при псориатическом артрите // Врач. — 2005. — № 5. — С. 48–52.
11. Reed M.R., Taylor A.L. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis // Intern. Med. J. — 2008. — V. 38, № 10. — P. 781–789.
12. Haibel H., Song I.H., Rudwaleit M., et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 week in daily practice // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — V. 26, № 2. — P. 247–252.
13. Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period // Arthritis Rheum. — 2008. — V. 59, № 9. — P. 1270–1278.
14. Griffoul I., Giraudeau B., Mulleman D. et al. Infliximab for treating axial spondylarthropathy in everyday practice // Joint Bone Spine. — 2009. — V. 76, № 1. — P. 39–43.
15. Румянцева О.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 4. — С. 11–19.
16. Preur A.M., Dougados M., Listrat V., Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthropathy in children: a multicenter cross-sectional European study // Arthritis Rheum. — 1992. — V. 35 (Suppl.). — P. 190.
17. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. — 2008. — V. 372, № 9636. — P. 383–391.

## Оригинальная статья

Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова, С.Л. Бевза

Российский государственный медицинский университет, Москва

## Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей

**Контактная информация:**

Харламова Флора Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней Российского государственного медицинского университета

**Адрес:** 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, **тел.:** (495) 236-74-94

**Статья поступила:** 23.12.2008 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

В исследовании изучалась эффективность и безопасность добавления препарата пидотимод (Имунорикс) к комплексной терапии детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ). Показано, что в результате 2-недельной терапии в группе пидотимода ( $n = 30$ ) была отмечена меньшая, по сравнению с группой контроля ( $n = 30$ ), продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации, а также симптомов ларинготрахеобронхита. Кроме того, у детей этой группы трансформация сухого кашля во влажный, а также уменьшение выраженности последнего, происходили быстрее. Указанные изменения у детей, получавших пидотимод, сопровождалась положительной динамикой показателей высеваемости патогенетически значимых микроорганизмов. Эффективность терапии препаратом пидотимод 73% врачей оценили как «хорошая» (67% в группе контроля). При этом не было зафиксировано ни одного случая побочного эффекта, связанного с назначением препарата. Через 6 мес после окончания терапии в группе пидотимода частота повторных случаев ОРИ была втрое ниже, чем в группе контроля. Все случаи ОРИ при этом протекали в легкой форме без рецидива стеноза гортани.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, лечение, профилактика, пидотимод.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными в детском возрасте. Их доля с учетом случаев гриппа составляет около 90% в структуре всей заболеваемости у детей, около 70% этих инфекций поражают верхние дыхательные пути, область среднего уха, придаточные пазухи носа, лимфоэпителиальное кольцо. В результате ОРИ формируется гипер-

сенсibilизация, часто развиваются аллергические заболевания. У детей с предрасположенностью к атопии ОРИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей (крупом, обструктивным бронхитом). Более того, около 20–30% случаев ОРИ осложняются пневмонией либо обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы, почек.

F.S. Kharlamova, V.F. Uchaikin, O.V. Kladova, S.L. Bevza

Russian State Medical University, Moscow

## Pidotimod in treatment of acute respiratory infection in frequently ailing children

This trial studied effectiveness and safety of pidotimoid (Imunorix) in complex treatment of children with acute respiratory infection (ARI). Treatment with pidotimoid during 2 weeks ( $n = 30$ ) resulted in lesser duration of fever and intoxication symptoms, and symptoms of laryngotracheitis, compared to control group ( $n = 30$ ). Besides, children from pidotimoid group showed more rapid transformation of dry cough to hydrated cough, and decrease of its intensity. This beneficial change was accompanied by improvement of microbiocenosis. Effectiveness of pidotimoid was estimated by 73% of doctors as «good» (67% in control group). There was no any complication, related to treatment with this medication. The rate of repeated cases of ARI was three times lower than in control group in 6 months. All patients with ARI had no recurrent laryngeal stenosis.

**Key words:** frequently ailing children, acute respiratory infection, treatment, prophylaxis, pidotimoid.

Часто болеющие дети подвергаются повторному заражению дыхательных путей 6–8 раз в год и более или в эпидемический период (октябрь–март) — чаще одного раза в месяц, в то время как нормой в детском возрасте считается 4–6 эпизодов инфицирования дыхательных путей в год. В отечественной педиатрии разработаны и применяются четкие критерии, позволяющие включить ребенка в диспансерную группу часто болеющих детей [1]. Доля таких детей в детской популяции колеблется в широком диапазоне: от 15 до 75%, оставаясь все последние годы без изменений. Эти дети часто страдают наследственными, врожденными или хроническими заболеваниями, способствующими рецидивирующему течению респираторных инфекций.

Частые и особенно тяжело протекающие ОРВИ снижают функциональную активность иммунной системы, важной составляющей которой является фагоцитарная система. Кроме того, причины частой заболеваемости детей респираторными инфекциями в значительной степени обусловлены изменением иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных антен- и перинатальных факторов; предрасположенностью к Th<sub>2</sub>-типу иммунного ответа — аллергии; большим числом контактов в начале посещения детских дошкольных учреждений; широкими контактами внутри семьи и семьи с окружающими; низкой санитарной культурой и дефектами ухода за детьми; плохими социально-бытовыми условиями [2].

Высокий риск развития и тяжелого течения ОРВИ часто связывают с физиологической незрелостью иммунной системы ребенка, которая может проявляться различными вариантами временного иммунодефицита — такими как:

- количественный и функциональный дефицит Т лимфоцитов;
- дефицит цитокинов;
- временный дефицит иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G;
- нарушение хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и др.

Подтверждения этому были получены по итогам многочисленных исследований, проведенных в том числе и на нашей кафедре [3].

Указанные выше проявления недостаточности иммунной защиты часто регистрируются после перенесенной острой инфекции и влекут за собой формирование порочного круга, обуславливающего рецидивы респираторных инфекций. Распространенность рецидивирующих респираторных инфекций у детей дошкольного и школьного возраста составляет, по разным данным, от 20 до 60%. Их профилактика и лечение по-прежнему остаются в центре внимания педиатров, все больше осознающих необходимость фармакологического воздействия на пациентов с подавленным иммунитетом с целью нормализации иммунного ответа [2, 3].

В Европе в числе профилактических мер по борьбе с частыми респираторными инфекциями используются 2 варианта воздействий: классический и прицельный. *Классическая профилактика* предусматривает прием иммуномодулирующих препаратов ребенком с высоким риском развития рецидивирующих респираторных инфекций в период максимальной эпидемиологической опасности (октябрь–март). *Прицельная профилактика* — наоборот, предусматривает применение иммуномодуляторов в острой фазе заболевания, при необходимости вместе с терапией антибиотиками с целью сократить число дней болезни и компенсировать вызванную инфекцией иммуносупрессию. Оба варианта профилактики направлены на

сокращение числа респираторных инфекций, причем классическая профилактика, предохраняя заранее от появления инфекции, демонстрирует лучший экономический эффект.

В России также накоплен определенный опыт иммунопрофилактики, предусматривающий применение различных препаратов с иммуностроительной активностью. Иммуномодуляторы представляют собой неоднородную группу препаратов. В качестве иммуномодуляторов эндогенного происхождения применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы — тимуса и костного мозга (тактивин, тималин, тимоген, имунофан, миелопид и др.), цитокины (беталейкин и ронколейкин), интерфероны (лейкинферон, реаферон, виферон, гриппферон и др.) и эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины).

К иммуномодуляторам экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения: пирогенал, продионозан, смесь лизатов бактерий, рибомунил, бронхомунал и др. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов.

К группе иммуномодуляторов относятся также синтетические вещества, полученные в результате направленного химического синтеза. Это такие давно известные препараты, как левамизол и диуцифон, а также представители нового поколения синтетических иммуномодуляторов — полиоксидоний и большинство индукторов интерферона (полудан, амиксин, циклоферон и др.), которые обладают антивирусными, иммуномодулирующими и другими характеристиками для интерферона эффектами.

Многие из этих препаратов, несмотря на то, что были теоретически многообещающими, так и не сумели занять достойного места в повседневной педиатрической практике. Ограничения их широкого применения связаны с особенностями фармакокинетики, трудностями воспроизведения результатов, полученных *in vitro*, в условиях *in vivo*, с недостаточно изученными механизмами и продолжительностью эффекта, ошибками методологического характера, обнаруженными в ходе испытаний их эффективности. К препаратам, стимулирующим неспецифическую защиту организма, предъявляются определенные требования: они должны быть эффективны, доступны, безвредны и соответствовать условиям неинъекционного применения.

В настоящее время у нас появилась возможность использовать новый иммуномодулятор — представитель наиболее перспективного с клинической точки зрения класса иммуностроительных препаратов — препарат Имунорикс (пидотимод). При воздействии на адаптивный иммунитет точкой приложения препарата является усиление антиген-презентирующей способности макрофагов, дендритных клеток и В лимфоцитов на стадии представления антигена совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости 2-го класса Т лимфоцитам [4, 5]. Как известно, этот этап является важнейшим для реализации полного, завершеного иммунного ответа организма. Возможность оказывать активирующее воздействие на различные типы иммунитета (врожденный и адаптивный иммунный ответ) позволяет рассматривать пидотимод в качестве инновационного иммуномодулятора с уникальным на сегодняшний день мультинаправленным механизмом действия.

Имуномодулирующее действие препарата было подтверждено более чем в 60 международных контролируемых клинических исследованиях с использованием наиболее доказательных методов для оценки эффективности препарата как с клинической, так и с иммунологической

точки зрения. Эффективность применения препарата в педиатрической практике изучалась у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями. В частности, было показано, что пидотимод усиливает хемотаксис фагоцитов и цитотоксическую активность натуральных клеток-киллеров; увеличивает пролиферацию лимфоцитов; нормализует соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами; стимулирует выработку интерлейкина (ИЛ) 2 и экспрессию специфических рецепторов лимфоцитами, выработку  $\gamma$ -интерферона и образование антител (секреторного IgA) [5, 6]. При применении препарата пидотимод в составе комплексной терапии респираторных инфекций достигалось сокращение продолжительности обострения, частоты ОРВИ и уменьшение потребности в назначении антибиотиков [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка терапевтической и профилактической эффективности, а также переносимости и безопасности препарата пидотимод в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 детей в возрасте от 3 до 14 лет с острым (или рецидивирующим) обструктивным ларинготрахеобронхитом, развившемся на фоне ОРВИ. Критерием включения часто болеющих детей в исследование было наличие симптомов ОРВИ в среднетяжелой и тяжелой формах при отсутствии в схемах терапии детей в течение 3 мес иммуномодулирующих препаратов. Пациенты были рандомизированы в группы по 30 человек в каждой. Часто болеющие дети основной группы получали в составе комплексной терапии респираторной инфекции пидотимод (Имунорикс, Солвей Фарма, Франция) в растворе по 7 мл (400 мг) внутрь вне приема пищи 2 раза в день ежедневно в течение 15 дней с последующей оценкой профилактического эффекта. Больные контрольной группы получали только средства рекомендованной комплексной терапии.

В основной группе у 20 (67%) больных на фоне ОРВИ развился стенозирующий ларинготрахеит (бронхит), из них у 13 отмечалась I степень стеноза гортани, у 7 — II степень; рецидивирующий круп был зафиксирован в 6 случаях. Пидотимод в сочетании с антибиотикотерапией получали 6 больных. В группе контроля стенозирующий ларинготрахеит (бронхит) был диагностирован у 23 (77%) больных, из них у 14 была установлена I степень, у 9 — II степень стеноза гортани; рецидивы крупа возникали у 8 детей. Антибиотикотерапию получали 6 больных. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим проявлениям заболевания.

Из сопутствующей патологии у детей основной группы хронический тонзиллит был диагностирован у 10 (у 8 — в группе контроля); острый средний отит — у 5 (7); гайморит — у 3 (3); инфекция мочевых путей — у 2 (3); аденоиды — у 7 (5); персистирующая герпесвирусная инфекция — у 5 (3) детей соответственно. В обеих группах было по 1 больному (всего 4 в каждой), страдавших atopическим дерматитом, дисбиозом кишечника, панкреатопатией и тимомегалией.

Эффективность лечения в обеих группах оценивалась в баллах и определялась в соответствии с динамикой таких критериев, как: скорость исчезновения/уменьшения лихорадки, интоксикации, катаральных явлений в ротоглотке, симптомов ринита, ларингита, стеноза гортани, сухого кашля и появления продукции мокроты; длительность приема антибиотика, нормализация лабораторных показателей периферической крови и мочевого осадка, а так-

## ВАРИАНТОВ МНОГО ...



## КОД к здоровому иммунитету ОДИН

# ИМУНОРИКС

 SOLVAY  
PHARMA

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910  
E-mail: info@solvay-pharma.ru  
<http://www.solvay-pharma.ru>

«Произведено компанией Полихем С.А., Люксембург.  
Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ  
принадлежат компании Солвей Фарма.»

же нормализация микробиоценоза ротоглотки. Эффективность оценивали как «хорошую» при значительном клиническом улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и катаральных явлений в течение 2–3 дней лечения с последующим полным исчезновением признаков и симптомов инфекции, «удовлетворительную» — при улучшении общего состояния и исчезновении симптомов респираторного заболевания в течение первых 3-х дней с неполным исчезновением признаков инфекции в течение периода последующего наблюдения, но без необходимости дополнительного лечения антибиотиками. Отсутствие эффекта «неудовлетворительный результат» — определяли при усилении симптомов инфекции спустя как минимум 72 ч лечения. Контроль лабораторных показателей, клинические анализы крови и мочи, исследование биоценоза ротоглотки проводились до и после (спустя 15 дней) назначения препарата пидотимод и в те же сроки в группе контроля. По показаниям проводились рентгенологическое исследование органов грудной клетки и отоскопия.

Профилактическая эффективность препарата пидотимод оценивалась после его отмены в течение последующих 6 мес (с июля по декабрь 2008 г.), катamnестического амбулаторного наблюдения за пациентами основной и контрольной групп. Учитывались эпизоды повторных ОРИ и случаи рецидива крупа.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, дискретные признаки — в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Сравнение количественных признаков осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, дискретных признаков — критерия Пирсона  $\chi^2$ . Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные поступали в первые 2 сут от начала заболевания (большинство с симптомами стеноза гортани), с лихорадкой, интоксикацией (умеренной или выраженной), все с выраженной гиперемией и отеком миндалин. Дети старшего возраста жаловались на боль в горле при глотании и/или в ухе при наличии острого среднего отита. У всех детей отмечался сухой грубый кашель без (или со слабой) продукцией мокроты. Продолжительность

основных симптомов заболевания представлена в табл. 1. Показано, что в группе детей, получавших пидотимод, статистически значимо уменьшилась продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации, отмечавшихся к 5-м суткам терапии еще у 14% детей группы контроля (ни у одного ребенка основной группы) (рис. 1). В группе детей, получавших пидотимод, отмечено также и сокращение продолжительности симптомов ларинготрахеобронхита при том, что к 3 суткам признаки стеноза гортани сохранялись у 13% детей этой группы (17% в группе контроля; рис. 2). Полностью купировать симптомы стеноза гортани у всех детей удалось к 4 суткам в основной группе и к 5 суткам терапии — в контрольной группе. Катаральные явления в ротоглотке у детей основной группы были менее продолжительными, к концу лечения (к 7-м суткам) они отмечались лишь у каждого третьего пациента этой группы и у половины больных группы контроля (рис. 3). Динамика кашля представлена на рисунке 4. Очевидно, что в основной группе трансформация сухого кашля во влажный, а также уменьшение выраженности последнего происходила быстрее. Продолжительность симптомов ринита в сравниваемых группах была одинаковой.

Схожая динамика симптомов ОРИ была отмечена и в подгруппе больных, получавших в комплексной терапии заболевания антибиотик (табл. 2). При этом добавление препарата пидотимод сопровождалось статистически значимым сокращением продолжительности симптомов ларинготрахеобронхита, а также сухого кашля со сменой на влажный. Кроме того, у детей основной группы на фоне приема антибиотиков наблюдалась тенденция к более значительному сокращению продолжительности лихорадки, интоксикации, стеноза гортани, катаральных явлений в ротоглотке и сухого кашля.

У детей основной и контрольной групп на фоне терапии не было выявлено достоверных различий в показателях периферической крови и клинического анализа мочи, что говорит о безопасности иммуномодулятора.

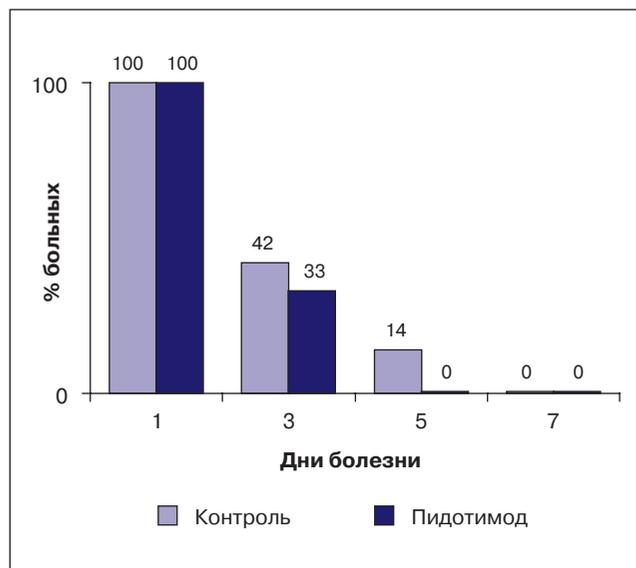
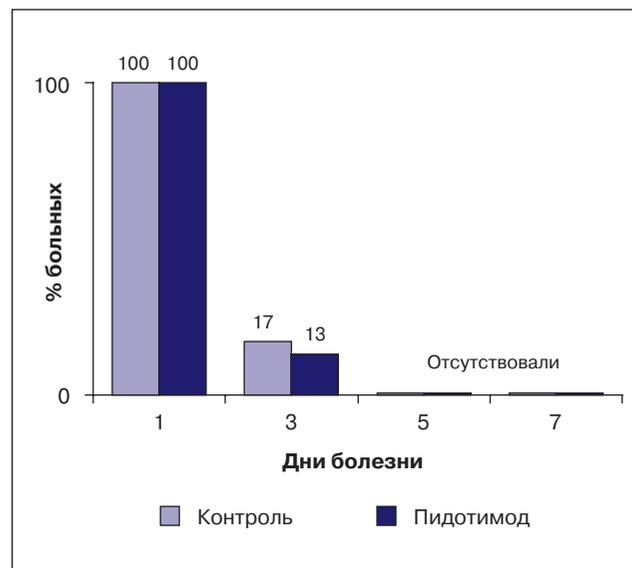
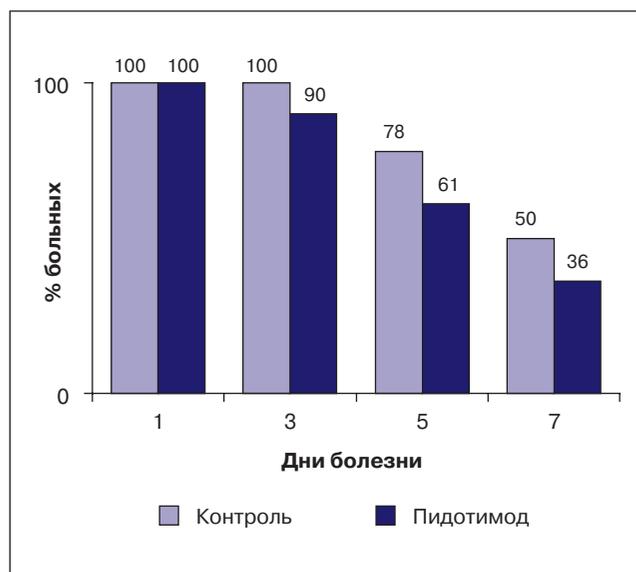
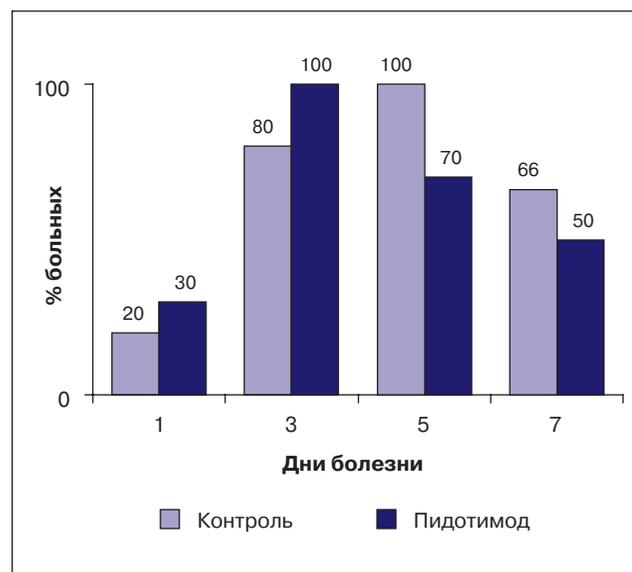
Результаты исследования свидетельствовали об исходном дисбиозе ротоглотки у больных обеих групп. Дисбиоз был обусловлен колонизацией слизистой ротоглотки преимущественно золотистым стафилококком — у 29 (48%) детей,  $\beta$ -гемолитическим стрептококком — у 22 (37%), лактозонегативной *Escherichia coli* — у 11 (18%), *Klebsiella pneumoniae* — у 5 (8%), *Enterococcus* — у 3 (5%), *Candida albicans* — у 20 (33%) больных, включенных в исследование (табл. 3).

Таблица 1. Продолжительность симптомов ОРИ у детей, включенных в исследование

Симптомы	Продолжительность, дни	
	Группа контроля, n = 30	Основная группа, n = 30
Лихорадка и интоксикация	2,4 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2*
Катаральные явления в ротоглотке	3,7 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,3
Ларинготрахеобронхит	4,7 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,2*
Стеноз гортани	1,7 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,4
Начало продукции мокроты (дни от начала терапии)	2,6 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,1
Признаки ринита	3,8 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,1

Примечание.

\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с показателем в контрольной группе.

**Рис. 1.** Динамика симптомов лихорадки и интоксикации при ОРВИ на фоне терапии**Рис. 2.** Динамика симптомов стеноза гортани при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом на фоне терапии**Рис. 3.** Динамика признаков катарального воспаления слизистой оболочки ротоглотки при ОРВИ на фоне терапии**Рис. 4.** Динамика кашля с продукцией мокроты при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом на фоне терапии

31

**Таблица 2.** Продолжительность симптомов ОРВИ у детей, получавших антибиотик

Симптомы	Продолжительность, дни	
	группа контроля, n = 6	основная группа, n = 6
Лихорадка и интоксикация	4,3 ± 0,9	4,1 ± 0,2
Катаральные явления в ротоглотке	5,2 ± 0,4	4,3 ± 0,6
Ларинготрахеобронхит	6,8 ± 0,5	5,6 ± 0,3*
Стеноз гортани	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,7
Начало продукции мокроты (дни от начала терапии)	5,2 ± 0,4	2,4 ± 0,1**
Признаки ринита	5,5 ± 0,8	4,8 ± 0,8

Примечание.

\* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,001 — статистически значимое отличие по сравнению с показателем в контрольной группе.

**Таблица 3.** Высеваемость микрофлоры в посевах слизи из ротоглотки детей, включенных в исследование

Микроорганизмы	Норма, КОЕ/мл	До лечения, КОЕ/мл	Группа контроля, абс.		Основная группа, абс.	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	12	12	17	11
<i>S. haemolyticus</i>	< 10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	< 10 <sup>8</sup>	10	9	12	3
<i>E. coli</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	5	7	6	2
<i>P. aeruginosa</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>6</sup>	–	–	2	1
<i>K. pneumoniae</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>7</sup>	3	2	2	1
<i>C. albicans</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	10	10	10	4
<i>Enterococcus</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	1	5	2	1

На фоне терапии препаратом пидотимод было отмечено снижение высеваемости в посевах слизи из ротоглотки, главным образом *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *E. coli* и *Candida albicans* (см. табл. 3). У детей группы контроля подобных изменений отмечено не было, показатели высеваемости микроорганизмов остались прежними. Похожая динамика показателя высеваемости была обнаружена и подгруппе детей, получавших антибиотикотерапию (табл. 4).

Результаты лечения были оценены как «хорошие» у 73% детей основной группы (67% детей контрольной группы), как «удовлетворительные» — у 27 (33%) детей соответственно (рис. 5). Побочных эффектов, связанных с назначением препарата пидотимод, отмечено не было.

Дети обеих групп наблюдались амбулаторно в течение последующих 6 мес, включая осенне-зимние месяцы эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ. Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что случаи ОРВИ в октябре–декабре в группе детей, получавших пидотимод, регистрировались втрое реже, все они протекали в легкой форме без рецидивов крупа (рис. 6). Вместе с тем у 3 (10%) детей группы контроля были отмечены случаи рецидива ларингообструкции с I степенью стеноза.

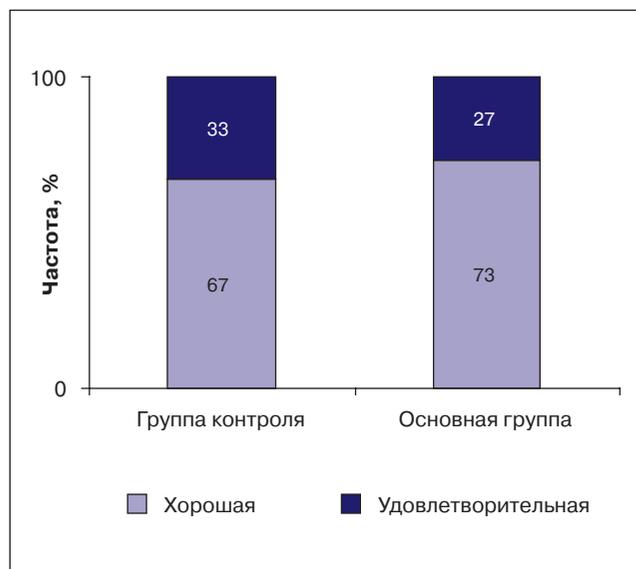
К группам риска по развитию стенозирующего (обструктивного) ларингита — крупа и/или бронхообструкции относят часто болеющих детей, сенсibilизированных предшествующими инфекциями, лекарственными препа-

ратами. На фоне частых ОРВИ поврежденный эпителий респираторного тракта приобретает гиперчувствительность рецепторов к внешним воздействиям. В иммунном статусе у этих детей транзиторно формируется ответ по Th<sub>2</sub>-типу с гиперпродукцией ИЛ 4 и 5, стимулирующих высокую продукцию В лимфоцитами IgE на фоне снижения синтеза IgA, ИЛ 2 и  $\gamma$ -интерферона. Также у них часто можно наблюдать депрессию фагоцитарной активности макрофагов. На фоне указанных нарушений эффекторных реакций в клеточном звене иммунитета происходит накопление циркулирующих иммунных комплексов «IgE-аллерген», индуцирующих избыточную продукцию цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и прогрессирование иммунной реакции воспаления по немедленному или замедленному типу, усиливающих отек и экссудацию слизистых дыхательных путей, что клинически сопровождается ларинго- и/или бронхообструкцией [6]. При этом повышается вероятность бактериальной суперинфекции. Вследствие этого первоочередной задачей в реабилитации таких детей является снижение интенсивности антигенного воздействия (санация очагов хронической инфекции, восстановление целостности эпителиального покрова респираторного тракта) и увеличение резистентности макроорганизма с целью повышения эффективности иммунных факторов защиты. Стимулируя фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов, пидотимод подавляет размножение и способствует эра-

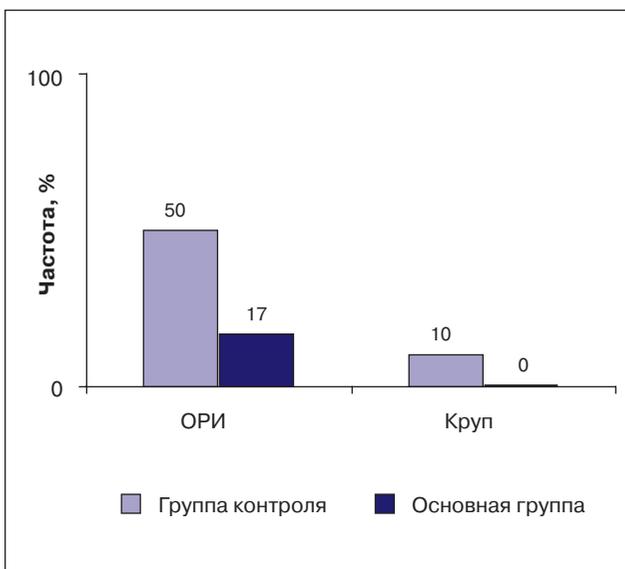
**Таблица 4.** Высеваемость микрофлоры в посевах слизи из ротоглотки детей, получавших антибиотикотерапию

Микроорганизмы	Норма, КОЕ/мл	До лечения, КОЕ/мл	Группа контроля, абс.		Основная группа, абс.	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. aureus</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	5	3	3	2
<i>S. haemolyticus</i>	< 10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	< 10 <sup>8</sup>	5	3	6	1
<i>E. coli</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	1	2	2	–
<i>P. aeruginosa</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>6</sup>	–	–	–	–
<i>K. pneumoniae</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>7</sup>	1	1	–	–
<i>C. albicans</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	3	3	4	1
<i>Enterococcus</i>	< 10 <sup>2</sup>	< 10 <sup>8</sup>	–	–	–	–

**Рис. 5.** Клиническая оценка эффективности терапии в сравниваемых группах



**Рис. 6.** Заболеваемость ОРВИ и случаи возникновения стеноза гортани в сравниваемых группах через 6 мес после проведенного лечения



дикации таких микроорганизмов, как золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, грибы и др. Преимуществом его применения является минимальное число побочных эффектов и, как результат, возможность использования в педиатрической практике. Результаты наших исследований клинической и профилактической эффективности, а также безопасности препарата пидотимод согласуются с данными многоцентровых зарубежных исследований, проведенных с целью изучения влияния данного препарата на иммунный статус у больных бронхолегочными заболеваниями и у часто болеющих ОРВИ [6–11].

Таким образом, совокупность имеющихся данных позволяет заключить, что применение препарата пидотимод

является перспективным в качестве модулятора иммунной системы организма часто болеющего ребенка. Имунорикс (пидотимод) является эффективным иммуномодулирующим препаратом, оказывающим положительное влияние на динамику основных клинических симптомов при ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии со стенозирующим ларингитом (крупом) у детей. Препарат способствует эрадикации патогенов и улучшает микробиоценоз ротоглотки при ОРВИ, ускоряя, таким образом, процесс выздоровления и обеспечивая более «гладкое» течение респираторной инфекции. Пидотимод обладает высокой степенью профилактической активности в предупреждении ОРВИ и рецидивов ларинго- и бронхообструкции у часто болеющих детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Научно-практическая программа Союза педиатров России, 2002. — С. 73.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — С. 45.
3. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Легкова Т.П. и др. Клинико-патогенетическое обоснование применения ИРС 19 у детей с бронхолегочными заболеваниями // Вопросы совр педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 36–39.
4. Careddu P, Mei V, Venturoli V, Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients // *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1485–1489.
5. Illeni M.T., Bombelli G., Poli A., Pattarino P.L. NK cell cytotoxic activity induced by a synthetic immunostimulant (pidotimod): an in vitro study // *J. Chemother.* — 1991. — V. 3 (Supl. 3). — P. 157–159.
6. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра. — М.: *Materia medica*, 2006. — С. 41–43.
7. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
8. Pugliese A. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons // *Int. J. Immunotherapy*. — 1995. — № 11. — P. 71–76.
9. Pugliese A. et al. Evaluation of the effect of pidotimod on the immune system // *Int. J. Immunotherapy*. — 1992. — V. 3. — P. 212–219.
10. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // *Arzneimittelforschung*. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1480–1484.
11. De Martino P. and the multicentre study group. Pidotimod: efficacy and tolerability profile in the prophylaxis of RRI // 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. — 1993 (Abstracts).

## Оригинальная статья

И.В. Киргизов, И.А. Шишкин, А.А. Гусев, П.В. Иванов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Применение лактулозы в комплексе реабилитационных мероприятий после радикальных и реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке у детей

**Контактная информация:**

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН, главный эксперт Росздравнадзора по детской хирургии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-13-17

Статья поступила: 30.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

34

Представлены результаты наблюдения за детьми ( $n = 64$ ) в возрасте от 1,5 до 17 лет, проходивших курс реабилитации после радикальных реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке. Показано, что длительное (более 1 мес) применение у таких детей лактулозы (Дюфалак) улучшает моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки, а также снижает «сенсорную несостоятельность» низведенных отделов толстой кишки. Как результат, лактулоза стимулирует работу «запирательного аппарата неоампулы» (произвольное опорожнение, удержание кишечного содержимого), что способствует повышению качества жизни и социальной реабилитации детей в отдаленном послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** дети, послеоперационная реабилитация, синдром «идиопатический мегаколон», болезнь Гиршпрунга, аноректальные пороки развития, лактулоза.

Несмотря на постоянное усовершенствование радикальных, реконструктивно-восстановительных проктологических операций у детей (таких, как промежностная и брюшно-промежностная проктопластика по поводу атрезий анального канала и прямой кишки, внутрибрю-

шинных резекций и брюшно-промежностных резекций толстой кишки при болезни Гиршпрунга, синдрома мегаколон и мегаректум), как правило, в послеоперационном периоде отмечаются задержки стула преимущественно функционального характера. Так, по дан-

I.A. Kirgizov, I.A. Shishkin, A.A. Gusev, P.V. Ivanov

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

### Administration of lactulose in complex rehabilitation treatment after radical and reconstructive-restorative surgery of bowels in children

The results of treatment of children ( $n = 64$ ) of 1,5–17 years old, receiving rehabilitation course after reconstructive — restorative surgery of bowels are presented in this article. It was shown, that prolonged (1 month and more) administration of lactulose (Duphalac) results in improvement of motor and evacuation function of bowel, and decreases «sensor inability» of reduced parts of bowel. As a result, lactulose stimulates functioning of «obturative apparatus of neoampula» (voluntary evacuation, retention of intestinal contents), that favors to increase of quality of life and social rehabilitation of children in outlying post surgical period.

**Key words:** children, post surgical rehabilitation, «idiopathic megacolon» syndrome, Hirschsprung's disease, anorectal malformations, lactulose.

ным некоторых исследователей, при болезни Гиршпрунга нарушение моторно-эвакуаторной функции в сроки после 6 мес от момента операции составляет от 5 до 17%, при синдроме «идиопатический мегаколон» — от 10 до 22%, при различных формах атрезии доля детей с запорами составляет от 20 до 36% [1–7]. Это обуславливает необходимость разработки и проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, включающей в себя курсы физиотерапии, массажа передней брюшной стенки, применения очистительных, лекарственных и сифонных клизм, назначения соответствующей диеты и длительного приема слабительных препаратов. Необходимым компонентом реабилитации детей после радикальных, реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке может стать назначение лактулозы — препарата, сочетающего свойства пребиотика с мягким осмоларным слабительным действием, не вызывающим лекарственной резистентности [8, 9].

Ниже представлены результаты наблюдения за детьми с врожденной патологией толстой кишки и заднего прохода, комплекс реабилитационных мероприятий которых в отдаленном послеоперационном периоде включал препарат лактулозу.

Под наблюдением находились 64 ребенка в возрасте от 1,5 до 17 лет, перенесших операцию на толстой кишке не ранее чем за 6 мес до начала проведения реабилитационных мероприятий в отдаленном послеоперационном периоде. В этот период у большинства детей наступает адаптация кишечника к новым условиям с нормализацией функции и появлением рефлекса на дефекацию [10–15]. Среди детей с болезнью Гиршпрунга 25 пациентов было после операции брюшно-промежностной резекции аганглионарной зоны. С высокой атрезией прямой кишки было 11 детей, оперированных по методике Ромуальди–Ребейна (брюшно-промежностным доступом). С низкими формами атрезии было 12 детей, оперированных промежностным доступом. У 7 пациентов с синдромом мегадолихоколон, колоноптозом, проведена внутрибрюшинная резекция толстой кишки с анастомозом «конец в конец». У 9 детей с синдромом «врожденного мегаректума» выполнена брюшно-промежностная резекция ректосигмоидного отдела. Часть пациентов в комплексе реабилитационных мероприятий при склонности к запорам получали лактулозу (Дюфалак, Солвей Фарма, Голландия), перорально, в количестве от 5 до 15 мл в зависимости от возраста, утром, 1 раз в день. Лактулозу включали в терапию больных не менее чем за 1 мес до начала основной фазы исследования (основная группа). В последующем препарат применялся длительно (более 3-х мес) в амбулаторных условиях. В качестве сравнения анализировали результаты реабилитационных мероприятий у детей, у которых лактулоза не применялась (группа контроля), при необходимости детям назначались слабительные средства других групп. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по характеру патологии и возрасту.

Оценка эффективности проводимой реабилитации проводилась с помощью международной классификации послеоперационных результатов лечения аноректальных пороков (Германия, Кринкенбек, 2005 г.). Развитие запора фиксировалось при наличии задержки стула более 48 ч, возникновении необходимости применения клизм, выявлении симптомов интоксикации (табл. 1).

# ДЮФАЛАК®

## лактолоза

- Лечение дисбактериоза кишечника
- Эффективен при запорах различной этиологии
- Показан при печеночной энцефалопатии при гепатитах и циррозах
- Безопасен для грудных детей и беременных женщин



**SOLVAY  
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
 тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910  
 E-mail: info@solvay-pharma.ru  
 Http://www.solvay-pharma.ru  
 Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

**Таблица 1.** Международная классификация послеоперационных результатов

Результат
<b>1. Произвольное опорожнение</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позыв на дефекацию</li> <li>• Чувство наполнения</li> <li>• Удержание кишечного содержимого</li> </ul>
<b>2. Недержание</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Степень I — случайное (1–2 раза в нед)</li> <li>• Степень II — ежедневное (социально адаптирован)</li> <li>• Степень III — постоянное (социальные проблемы)</li> </ul>
<b>3. Запоры</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Степень I — успешно лечится диетой</li> <li>• Степень II — требуется назначение слабительных средств</li> <li>• Степень III — резистентны к слабительным и диете</li> </ul>

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Результаты исследования представлены в виде дискретных признаков — частоты событий (в %).

При оценке результатов исследования у детей с различными формами атрезии прямой кишки произвольное опорожнение, сопровождавшееся появлением позыва на дефекацию, чувством наполнения толстой кишки и удержанием кишечного содержимого, в основной группе

( $n = 11$ ) наблюдалось у 8 (73%) детей (табл. 2). В контрольной группе ( $n = 12$ ) восстановление функции произвольного опорожнения наблюдалась лишь у 6 (50%) детей. Полученный положительный результат может быть связан с тем, что лактулоза увеличивает объем каловых масс, вызывая таким образом более интенсивный импульс при раздражении рецепторов толстой кишки. Не исключено, что и осмоларные свойства препарата играют при этом определенную роль. Запоры в основной группе отмечены у 2 (18%) детей, которые требовали применения ежедневных очистительных клизм в обычном объеме. В контрольной группе необходимость использования клизм отмечена у 4 (33%) детей.

У детей с болезнью Гиршпрунга ( $n = 25$ ) в отдаленном послеоперационном периоде (табл. 3) в основной группе ( $n = 12$ ) произвольное опорожнение отмечено у 9 (75%) детей, в группе контроля — у 7 (64%). Недержание кала I степени (эпизодическое) отмечалось у 1 ребенка как в основной, так и в контрольной группах. Недержание II степени (ежедневное каломазание) в основной группе отмечено у 3 (25%) детей, в контрольной группе — у 4 (36%). Запоры в основной группе, требующие проведения очистительных клизм наблюдались лишь у одного ребенка, при этом в контрольной группе стойкие запоры отмечены в 4 (36%) случаях.

У больных с синдромом «идиопатический мегадолихоколон» (табл. 4), (7 — с долихоколоном, колоноптозом и синдромом Пайра, после внутрибрюшинной резекции сегмента толстой кишки и 9 — с «врожденным мегарек-

**Таблица 2.** Послеоперационные результаты при атрезии анального канала и прямой кишки

Показатели	Контрольная группа ( $n = 12$ )	Основная группа ( $n = 11$ )
<b>Произвольное опорожнение</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позыв на дефекацию</li> <li>• Чувство наполнения кишечника</li> <li>• Удержание кишечного содержимого</li> </ul>	6 (50) 5 (42) 5 (42)	8 (73) 8 (73) 8 (73)
<b>Недержание</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Степень I (случайное)</li> <li>• Степень II (ежедневное)</li> <li>• Степень III (постоянное)</li> </ul>	2 (17) 4 (33) 1 (8)	2 (18) 3 (27) –
<b>Запоры</b>	4 (33)	2 (18)

Примечание.

Здесь и в табл. 3, 4 — в скобках проценты.

**Таблица 3.** Послеоперационные результаты при болезни Гиршпрунга

Показатели	Контрольная группа ( $n = 13$ )	Основная группа ( $n = 12$ )
<b>Произвольное опорожнение</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Позыв на дефекацию</li> <li>• Чувство наполнения кишечника</li> <li>• Удержание кишечного содержимого</li> </ul>	8 (62) 8 (62) 8 (62)	9 (75) 9 (75) 9 (75)
<b>Недержание</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Степень I (случайное)</li> <li>• Степень II (ежедневное)</li> <li>• Степень III (постоянное)</li> </ul>	1 (8) 5 (39) –	1 (8) 3 (25) –
<b>Запоры</b>	4 (31)	1 (8)

**Таблица 4.** Послеоперационные результаты при «идиопатическом мегадолихоколон»

Показатели	Контрольная группа (n = 8)	Основная группа (n = 8)
<b>Произвольное опорожнение</b>		
• Позыв на дефекацию	6 (63)	6 (75)
• Чувство наполнения кишечника	5 (63)	6 (75)
• Удержание кишечного содержимого	5 (63)	6 (75)
<b>Недержание</b>		
• Степень I (случайное)	2 (13)	1 (13)
• Степень II (ежедневное)	4 (50)	2 (25)
• Степень III (постоянное)	–	–
<b>Запоры</b>	4 (50)	2 (25)

тум», которым проведена брюшно-промежностная резекция ректосигмоидного отдела), в основной группе (n = 8) восстановление функции произвольного опорожнения отмечено у 6 (75%), в контрольной (n = 8) — у 5 (63%) детей. Недержание в основной группе имелось у 3 (38%) больных (I степени — у 1, II степени — у 2 детей), в контрольной группе недержание кала отмечено у 5 пациентов (эпизодическое каломазание — у 1, ежедневное — у 4). Лучшие результаты в исследуемой группе при применении лактулозы можно связать с интенсивным раздражением как хемо-, так и барорецепторов толстой кишки. Запоры, требующие применения очистительных клизм, в основной группе наблюдались у 2 (25%) детей, в контрольной — в 4 (50%) случаях. За период исследования нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Дюфалак не отмечалось.

У 5 больных в первые трое суток приема препарата отмечался метеоризм, который прошел самостоятельно и не потребовал дополнительных медикаментозных и других назначений.

Таким образом, проведенное исследование доказывает эффективность применения препарата Дюфалак (лактолоза) на этапах послеоперационной реабилитации у детей с врожденными аномалиями толстой кишки и заднего прохода. Лактулоза не только улучшает моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки, но и, в определенной мере, снижает «сенсорную несостоятельность» низведенных отделов толстой кишки, тем самым стимулируя работу «запирательного аппарата неоампулы» (произвольное опорожнение, удержание кишечного содержимого). Это способствует улучшению качества жизни и социальной реабилитации данной группы детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. — СПб.: Харфорд, 1996. — С. 27–42.
2. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 13. — С. 23–35.
3. Лёнюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста. — М.: Медицина, 1999. — 366 с.
4. Маевская М.В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 5. — С. 21–25.
5. Новожилов В.А. Тактические и технические варианты оперативной коррекции аноректальных аномалий у детей раннего возраста. Методическое пособие. — Иркутск, 2007. — С. 14–82.
6. Clayden G.S. Personal practice: management of chronic constipation // Arch. Dis. Child. — 1992. — № 67. — P. 340–344.
7. Gauderer M.W.L., DeCou J.M., Boyle J.T. Sigmoid irrigation tube for the management of chronic evacuation disorders // J. Pediatr. Surg. — 2002. — № 37. — P. 348–351.
8. Loening-Boucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and fecal soiling // Gut. — 1989. — № 30. — P. 999–1006.
9. Lu W.T., Chen C.C. Factors affecting postoperative fecal soiling in Hirschsprung's disease // J. Formos. Med. Assoc. — 1998. — V. 97, № 3. — P. 170–173.
10. Marty T.L., Seo T., Matlak M.E. et al. Gastrointestinal function after surgical correction of Hirschsprung's disease: long-term follow-up in 135 patients // J. Pediatr. Surg. — 1995. — V. 30, № 5. — P. 655–658.
11. Moore S.W., Albertyn R., Cywes S. Clinical outcome and long-term quality of life after surgical correction of Hirschsprung's disease // J. Pediatr. Surg. — 1996. — V. 31, № 11. — P. 1496–1502.
12. Peca A., El-Behery M. Megacolon—a source of pseudo-incontinence in children with repaired anorectal malformations // J. Pediatr. Surg. — 1993. — № 28. — P. 199–203.
13. Rassouli R., Holschneider A.M., Bolkenius M. et al. Long-term results of Rehbein's procedure: a retrospective study in German speaking countries // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2003. — № 13. — P. 187–194.
14. Tariq G.M., Brereton R.J., Wright V.M. Complications of endorectal pull-through for Hirschsprung's disease // J. Pediatr. Surg. — 1991. — V. 26, № 10. — P. 1202–1206.
15. Teitelbaum D., Coran A. Long-term results and quality of life after treatment of Hirschsprung's disease and allied disorders. In: Holschneider A., Puri P. (ed.), Hirschsprung's disease and allied disorders. — Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 2000. — P. 457–466.

## Оригинальная статья

Ю.Н. Пилипенко<sup>1</sup>, А.В. Дмитриев<sup>2</sup>, В.Г. Демихов<sup>3</sup>, Е.Ф. Морщакова<sup>3</sup><sup>1</sup> Рязанская областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой<sup>2</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Рязань

## Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

**Контактная информация:**

Дмитриев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Адрес: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, тел.: (4912) 76-00-00

Статья поступила: 11.11.2008 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Проблема профилактики и лечения ранней анемии недоношенных по-прежнему актуальна, что связано с увеличением доли детей, выживающих с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Целью исследования являлась оптимизация схемы лечения ранней анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рч-ЭПО, Рекормон). В исследование были включены 94 ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: 26 детей получали рч-ЭПО по 500 МЕ/кг массы тела в нед, 33 — по 1000 МЕ/кг массы тела в нед, 35 детей составили контрольную группу. Рч-ЭПО вводили подкожно 1 раз в нед, начиная с 3–5-го дня жизни, в течение 6 нед. Все пациенты получали препарат железа в суточной дозе 4 мг/кг массы тела. В результате терапии удалось снизить потребность в гемотрансфузиях у детей, получавших рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг массы тела в нед, почти в 5 раз по сравнению с контролем. Пациентам, получавшим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг массы тела в нед, гемотрансфузий не потребовалось.

**Ключевые слова:** недоношенные, ранняя анемия, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, гемотрансфузии.

Yu. N. Pilipenko<sup>1</sup>, A.V. Dmitriev<sup>2</sup>, V.G. Demikhov<sup>3</sup>, E.F. Morschakova<sup>3</sup><sup>1</sup> Ryazan Regional Children's Clinical Hospital<sup>2</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University<sup>3</sup> Federal Scientific Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology, Ryazan

## Use of recombinant human erythropoietin in prophylaxis of severe anemia in prematurely born infants with very low and extremely low body weight

Problem of prophylaxis and treatment of early anemia of prematurely born infants is still very important. It's related to increase of rate of infants, surviving with very low and extremely low body weight at the time of birth. The purpose of trial was to provide an optimization of scheme of treatment of early anemia with recombinant human erythropoietin (rh-EPO, Recormon). This trial included 94 infants with very low and extremely low body weight at the time of birth. 26 infants was treated with rh-EPO 500 ME/kg once a week, and 33 infants — with rh-EPO 1000 ME/kg once a week, 35 infants was in control group. Rh-EPO was administrated by subcutaneous introduction once a week, from 3–5 day of life during 6 week. All patients receive iron in dose 4 mg/kg daily. As a result, the need in transfusion was decreased 5 times lower in group of children receiving rh-EPO 500 ME/kg weekly compared to control group. Patients, receiving rh-EPO 1000 ME/kg weekly, had no need in hemotransfusions.

**Key words:** premature, early anemia, recombinant human erythropoietin, hemotransfusion.

С увеличением доли выживших детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении все более актуальными задачами неонатологов становятся профилактика и лечение анемии. Наиболее частым вариантом анемии является ранняя анемия недоношенных, которая развивается на 3–6-й нед жизни, по данным разных авторов, у 17–91% детей с гестационным возрастом 34 нед [1–3]. Особенности такой формы анемии являются ее нормохромность и нормоцитарность, снижение концентрации гемоглобина (Hb) < 110 г/л, низкий уровень ретикулоцитов и эритропоэтина, высокая чувствительность эритроидных предшественников к эритропоэтину [4]. Причинами развития ранней анемии недоношенных считаются неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с показателем у доношенных детей, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального Hb на HbA, неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери [4–6].

Особенно тяжелое течение ранняя анемия недоношенных принимает у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В сочетании с отягощающими перинатальный период факторами, присущими преобладающему большинству детей данной категории, анемия может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка в увеличении массы тела, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока [7, 8]. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

До настоящего времени для лечения тяжелой анемии недоношенных используются в основном заместительные гемотрансфузии, которые сопряжены с высоким риском заражения трансмиссивными инфекциями (гепатит В и С, цитомегалия, ВИЧ-инфекция и др.). Кроме этого гемотрансфузии могут привести к гемолизу в результате активации тканевых антигенов эритроцитов, иммуносупрессии, волемиической перегрузке, перегрузке железом, нарушению водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, угнетению продукции эндогенного эритропоэтина, что часто сопряжено с рецидивами анемии [9–12].

Альтернативным патогенетически обоснованным средством лечения анемии недоношенных является рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО). Первое его клиническое испытание осуществлено D. Halperin и соавт.

в 1990 г., в исследовании которого 7 недоношенных новорожденных детей получали рч-ЭПО подкожно в дозе 25–100 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в неделю в течение 4 нед в комбинации с препаратами железа и витамином Е [13]. У всех детей в результате наблюдались умеренная ретикулоцитарная реакция и снижение концентрации ферритина в сыворотке крови. Анализ литературы показывает, что большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала терапии рч-ЭПО, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также на изучение роли рч-ЭПО в снижении числа трансфузий эритроцитарной массы.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация схемы применения рч-ЭПО для повышения эффективности терапии ранней анемии недоношенных у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и предупреждения развития тяжелой формы заболевания.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое контролируемое рандомизированное исследование были включены 94 недоношенных ребенка с массой тела при рождении 750–1500 г. Критериями исключения до и в ходе испытания были:

- врожденные нарушения метаболизма, деформации скелета, аномалии развития, хромосомные нарушения;
- гемолитическая болезнь новорожденных, гемолитические анемии, заменные переливания крови и плазмаферез;
- фето-фетальная или фето-материнская трансфузия, а также массивные желудочно-кишечные кровотечения в раннем неонатальном периоде, требующие гемотрансфузий;
- хирургические вмешательства;
- искусственная вентиляция легких или спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе более 7 сут и концентрацией кислорода в дыхательной смеси более 40%;
- доказанные в течение первого полугодия жизни врожденные инфекции с трансплацентарным заражением;
- применение препаратов с возможным токсическим действием на костный мозг;
- гематокрит > 0,6, лейкоцитоз >  $40 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз >  $700 \times 10^9$ /л.

Существенных различий в гестационном возрасте, массе тела при рождении и нозологии в группах испытуемых не было (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000
Число пациентов, абс.	35	26	33
Гестационный возраст, нед	30,1 ± 2,6	30,6 ± 2,2	30,7 ± 1,9
Масса тела при рождении, г	1292 ± 205	1197 ± 186	1195 ± 220
ИВК I–II степени, %	38,4	34,6	36,3
ИВК III степени, %	7,7	7,7	6,1
РДС и пневмонии, %	82,1	92,3	90,1
Объем эксфузии крови в первые 10 дней жизни, мл/кг	9,1 ± 2,6	10,1 ± 3,1	9,5 ± 2,9

Примечание.

ИВК — интравентрикулярные кровоизлияния; РДС — респираторный дистресс-синдром.

Для лечения использовался рч-ЭПО-β (Рекормон, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) в форме шприц-тюбиков по 500, 1000 и 2000 МЕ, разрешенный к применению у новорожденных детей. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа ( $n = 26$ ) — дети, которым вводили рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю, начиная с 3–5-го дня жизни в течение 6 нед — группа «рч-ЭПО-500»; 2-я группа ( $n = 33$ ) — дети, получавшие рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю, начиная с 3–5-го дня жизни в течение 6 нед — группа «рч-ЭПО-1000»; контрольная группа ( $n = 35$ ) — пациенты, не получавшие рч-ЭПО. Все дети с 10-го дня жизни получали ежедневно перорально сульфат железа в дозе 4 мг элементарного железа на 1 кг массы тела.

Показаниями к инфузии эритроцитарной массы в раннем неонатальном периоде явились:

- при проведении искусственной вентиляции легких — уровень Hb и гематокрита капиллярной крови  $< 140$  г/л и 0,4 соответственно;
- при наличии самостоятельного дыхания — уровень Hb и гематокрита капиллярной крови  $< 120$  г/л и 0,35 соответственно.

Детям в возрасте старше 3 нед эритроцитарную массу вводили при наличии клинических признаков анемии в виде бледности кожных покровов, плоской весовой кривой, тахикардии, тахипноэ в сочетании с лабораторными показателями: уровень Hb в образцах капиллярной крови  $< 80$  г/л, гематокрита  $< 0,24$ .

Критериями эффективности применения препарата были потребность в гемотрансфузиях в испытуемых группах, степень тяжести анемии у наблюдаемых детей и динамика лабораторных показателей.

В ходе исследования определяли следующие лабораторные показатели, отражающие состояние эритропоэза:

- число эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень Hb, гематокрит, средний объем эритроцитов, содержание Hb в эритроцитах; определение проводили в образцах капиллярной крови однократно до начала терапии и далее каждые 10 дней;
- концентрацию железа в сыворотке крови и общую железосвязывающую способность сыворотки крови фотометрическим методом на 1-й и 4-й неделе курса терапии рч-ЭПО;

- содержание ферритина в сыворотке крови — на анализаторе «ГАММА-НТ» иммунорадиометрическим методом.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика гематологических показателей у новорожденных контрольной группы была типичной для детей данной возрастной группы и отражала особенности эритропоэза у недоношенных. После короткого периода относительного постоянства показателей в раннем неонатальном периоде на протяжении последующих 5 нед жизни происходило более чем 2-кратное снижение количества эритроцитов, уровня Hb и гематокрита. В группах детей, лечившихся рч-ЭПО, снижение этих показателей независимо от дозы значительно замедлялось, в конце курса терапии количество эритроцитов, уровень Hb и гематокрита в испытуемых группах были достоверно выше, чем в контроле, в среднем на 20%. С 7-й недели жизни у детей, получавших рч-ЭПО, в отличие от больных контрольной группы отмечалась тенденция к повышению этих показателей (табл. 2; рис. 1).

На протяжении всего периода наблюдения у обследованных средний объем эритроцитов существенно не менялся, оставаясь в пределах 98–104 фл. Содержание Hb в эритроцитах проявляло слабо выраженную тенденцию к снижению от (38 до 32 пг). Число ретикулоцитов в периферической крови резко понижалось во всех группах к 10–14-му дню жизни вследствие физиологических особенностей эритропоэза новорожденных, однако у детей, получающих рч-ЭПО, снижение было менее резким. Минимальная пиковая точка данного показателя в контроле была достоверно ниже в 3 раза. Со 2-й по 5-ю неделю терапии наблюдалось увеличение числа ретикулоцитов в обеих группах с последующим их снижением и стабилизацией с 6-й недели жизни. В контрольной группе повышение числа ретикулоцитов шло замедленно, со стабилизацией также с 6-й недели жизни, но на более высоком уровне, чем в лечебных группах (рис. 2). Такая динамика числа ретикулоцитов у детей в контрольной группе отражала кислородный статус организма ребенка с клинико-лабораторными признаками анемии II–III степени.

Таблица 2. Динамика средних уровней эритроцитов и гематокрита в группах в ходе исследования

Возраст, дни	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$			Гематокрит, %		
	контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000	контроль	рч-ЭПО-500	рч-ЭПО-1000
0–7	5,3 ± 0,4	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,8	53,8 ± 5,1	51,8 ± 6,3	53,1 ± 6,7
8–14	4,9 ± 0,7	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,5	51,4 ± 6,5	48,1 ± 2,1*	47,2 ± 5,0*
15–21	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,7	41,1 ± 7,5	45,2 ± 5,7*	44,2 ± 6,4*
22–28	3,8 ± 0,8	4,0 ± 0,5	4,2 ± 0,6*	37,9 ± 7,0	41,5 ± 5,2*	42,8 ± 5,3*
29–35	3,3 ± 0,6	3,8 ± 0,8*	3,9 ± 0,5*	33,1 ± 5,3	38,6 ± 8,3*	40,1 ± 4,4*
36–42	3,1 ± 0,7	3,6 ± 0,5*	3,7 ± 0,3*	33,2 ± 7,1	37,5 ± 5,6*	38,4 ± 2,0*
43–56	2,8 ± 0,5	3,4 ± 0,5*	3,2 ± 0,4*	29,6 ± 5,0	36,3 ± 4,8*	34,1 ± 3,9*
57–77	2,7 ± 0,3	3,3 ± 0,6*	3,3 ± 0,4*	27,1 ± 3,4	34,9 ± 5,9*	35,2 ± 3,4*

Примечание.

\* —  $p < 0,05$  — статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой.



# Рекормон®

## ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ для полноценной жизни

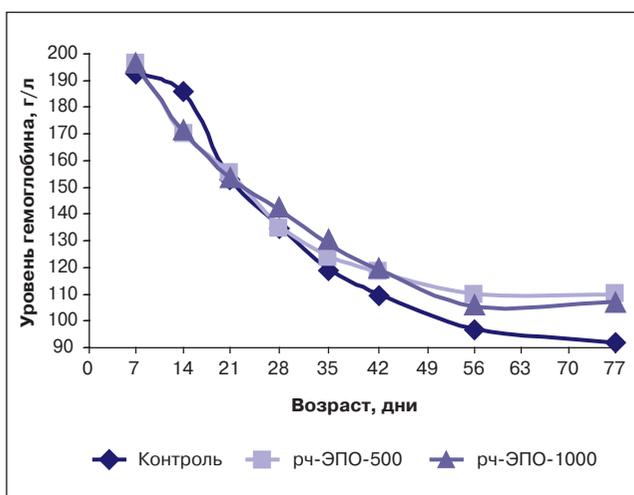
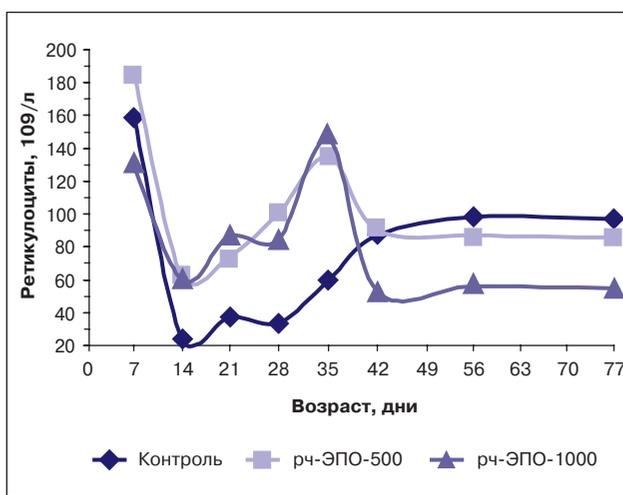


- **Оптimalен** для достижения целевого уровня гемоглобина<sup>1,2</sup>
- **Эффективен** для лечения анемии на всех стадиях ХБП<sup>1,2</sup>
- **Уменьшает** число госпитализаций<sup>3</sup>
- **Улучшает** качество жизни<sup>4</sup>



1. Levin, F. Locatelli, N. Muirhead and E. Ritz. *Nephrol Dial Transplant*; 2005; 20 (Suppl 6): vi1-vi2
2. *Nephrology Dialysis Transplantation. Revised European Best Practice Guidelines, May 2004*; (Suppl 2): ii1-ii47
3. Silverberg DS et al. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-41
4. Ritz E et al. *Am J Kid Dis* 2007; 49: 194-206

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

**Рис. 1.** Динамика среднего уровня Hb в исследуемых группах**Рис. 2.** Динамика среднего количества ретикулоцитов в исследуемых группах

Отчетливых различий в показателях тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови в испытуемых группах за период наблюдения не было. В ходе исследования побочных реакций и осложнений у детей не зарегистрировано.

Показатели метаболизма железа в течение курса терапии менялись следующим образом. В контрольной группе уровень железа повышался, а ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови понижался, тогда как в группах пациентов, получавших рч-ЭПО, происходило снижение сывороточного уровня ферритина и железа и повышение уровня общей железосвязывающей способности сыворотки крови (табл. 3). Указанная динамика показателей метаболизма железа свидетельствует об активной его мобилизации из депо и указывает на необходимость назначения препаратов железа в достаточной дозировке.

Результаты подобных исследований, проводимых в разных странах, весьма неоднородны как по предлагаемым схемам применения препаратов рч-ЭПО, так и по полученным результатам. Так, в отличие от настоящего исследования X. Carbonell-Estrany и соавт. рч-ЭПО применяли 3 раза в неделю в дозе 250 МЕ/кг в сочетании с пероральным приемом железа в суточной дозе 2–12 мг/кг в 2-х группах

недоношенных детей: с массой тела при рождении < 1250 г и в пределах 1250–1500 г. Наиболее выраженный эритропоэзстимулирующий эффект был достигнут у детей с экстремально низкой массой тела [14]. В исследовании S. Notoyo и соавт. у детей с экстремально низкой массой тела использовалась меньшая доза рч-ЭПО — 200 МЕ/кг дважды в неделю. В результате за время лечения 61% пациентов понадобилось одно или несколько инфузий эритроцитарной массы [15].

Наиболее важным результатом настоящего исследования явилось снижение потребности в гемотрансфузиях в группе пациентов, получающих рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг 1 раз в неделю, более чем в 5 раз ( $p = 0,017$ ) в сравнении с контрольной группой. Пациентам, получающим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг 1 раз в неделю, гемотрансфузий не потребовалось. Приведенные данные свидетельствуют о дозозависимом эритропоэзстимулирующем действии рч-ЭПО. Это согласуется с результатами клинического испытания Z. Badiie и соавт., в котором рч-ЭПО применяли в высокой дозе (400 МЕ /кг 3 раза в нед) в течение 6 нед, начиная с 8–14 дня жизни [16]. В сравнении с группой плацебо у детей, получавших рч-ЭПО, были более высокий средний уровень гематокрита (34 против 29%) и абсолют-

**Таблица 3.** Динамика показателей метаболизма железа в исследуемых группах

Показатель	Возраст, недели жизни					
	1 нед	4 нед	1 нед	4 нед	1 нед	4 нед
	контроль		рч-ЭПО-500		рч-ЭПО-1000	
Ферритин, нг/л	333 ± 102	155 ± 94	410 ± 53	110 ± 70	191 ± 78	104 ± 75
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,7 ± 2,4	28,3 ± 11,3	25,1 ± 8,7	24,2 ± 8,6	17,2 ± 5,4	15,5 ± 4,9
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л	49,6 ± 13,1	37,4 ± 12,3	59,5 ± 20,6	70,5 ± 16,4	89,3 ± 16,7	91,4 ± 17,5

ное число ретикулоцитов ( $57 \times 10^6$  против  $10 \times 10^6$ ) и только 26% пациентов понадобились инфузии эритроцитарной массы (в группе плацебо — в 50% случаев). Подобные исследования в течение последних 2–3 лет проводились также в США, Германии, Австрии [17–19].

Приблизительные затраты на профилактику или лечение анемии рч-ЭПО по испытанной нами схеме составляют от 4 до 8 тыс. руб. на курс (в зависимости от массы тела при рождении и ее динамики), это существенно ниже стоимости лечения ожидаемых гемотрансфузионных осложнений. Отличием данной схемы назначения рч-ЭПО от других, описанных в литературе, является сокращение количества введений до 1 раза в неделю, что делает метод менее инвазивным, не снижая эффекты.

В целом полученные в ходе исследования фактические данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата рч-ЭПО при раннем его назначении (3–5-й день жизни) не только для лечения, но и профилактики развития тяжелых форм ранней анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Являясь безопасной и эффективной альтерна-

тивной гемотрансфузиям, рч-ЭПО, стимулируя эритропоэз, замедляет снижение показателей периферической крови и стабилизирует их на клинически удовлетворительном уровне. В сочетании с мерами по предупреждению перинатальной гипоксии, адекватной терапией инфекционно-токсических состояний, кардиореспираторных нарушений и профилактикой патологических кровопотерь рч-ЭПО, снижая потребность в заместительных гемотрансфузиях, уменьшает риск трансфузионных осложнений. Применение большей дозы препарата в сочетании с адекватной метаболической поддержкой не вызывает осложнений и является эффективным методом профилактики ранней анемии недоношенных.

Таким образом, раннее использование препарата Рекормон (рч-ЭПО) предупреждает развитие тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Применение рч-ЭПО позволяет существенно снизить потребность в заместительных гемотрансфузиях; клиническая эффективность зависит от дозы препарата. При этом местных и системных побочных эффектов не отмечено.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисярина В.П., Казакова Л.Н. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1979. — С. 179.
2. Дегтярев Д.Н., Куфмашева Н.А., Володин Н.Н. Современное представление о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей // Педиатрия. — 1995. — № 2. — С. 78–81.
3. Султанова Г.Ф. Анемия недоношенных детей. — Чебоксары, 1989. — С. 17–40, 82–89.
4. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 12–16.
5. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. — М., 2002. — С. 137–144, 266–278.
6. Жетишев Р.А. Эритропоэтин: механизмы регуляции эритропоэза и применение рекомбинантного препарата в профилактике и лечении анемии у детей раннего возраста (обзор литературы) // Российский семейный врач. — 2000. — № 2. — С. 12–16.
7. Мосягина Е.Н. Анемии детского возраста. — М., 1969. — 300 с.
8. Пясецкая Н.М. Ранняя анемия недоношенных детей: профилактика и лечение рекомбинантным эритропоэтином (эпоэтин-бета): Учебное пособие. — Киев, 2004. — 26 с.
9. Ohls R., Veerman M., Christensen R. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution // J. Pediatr. — 1996. — № 128. — P. 518–523.
10. Stockman J.A. Anaemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // Pediatric Clinic of North Am. — 1986. — № 33. — P. 111–128.
11. Testa M., Reali A., Copula M. Role of rHuEPO on blood transfusions in preterm infants after the fifteenth day of life // Pediatr. Hematol. Oncol. — 1998. — V. 5, № 5. — P. 415–420.
12. Аграненко В.А., Крижевская Ю.В. Передача вирусных инфекций при переливаниях крови и ее компонентов // Гематол. и трансфузиол. — 1991. — № 6. — С. 25–27.
13. Halperin D., Wacker P., Lacourt G. et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study // J. Pediatr. — 1990. — № 116. — P. 779–786.
14. Carbonell-Estrany X., Figuerqs-Alou J., Alvares E. Erythropoietin and prematurity — where do we stand? // J. Perinat. Med. — 2005. — V. 33, № 4. — P. 277–286.
15. Homono S., Muqishima M., Minato M. Prediction of transfusions in extremely low-birthweight infants in the erythropoietin era. Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, 2006. — V. 48, № 6. — P. 572–576.
16. Badiie Z., Pourmirzaiee M., Kelishadi R. et al. Recombinant human erythropoietin and blood transfusion in low-birth weight preterm infants under restrictive transfusion guidelines // Saudi Med. J. — 2006. — V. 27, № 6. — P. 817–820.
17. Warwood T., Ohls R., Lambert D. et al. Urinary excretion of darbepoetin after intravenous vs subcutaneous administration to preterm neonates // J. Perinatol. — 2006. — V. 26, № 10. — P. 636–639.
18. Klipp M., Holzwarth A.U., Poeschl J.M. et al. Effects of erythropoietin on erythrocyte deformability in non-transfused preterm infants // Acta Paediatr. — 2007. — V. 96, № 2. — P. 253–256.
19. Haiden N., Klebermass K., Cardona F. et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity // Pediatrics. — 2006. — V. 118, № 1. — P. 180–188.

## Оригинальная статья

Т.И. Бурцева, С.В. Нотова, А.В. Скальный, О.И. Бурлуцкая

Оренбургский государственный университет

## Гигиеническая оценка витаминной обеспеченности школьников Оренбурга

**Контактная информация:**

Бурцева Татьяна Ивановна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры нутрициологии и биоэлементологии Оренбургского государственного университета

Адрес: 460018, Оренбург, пр. Победы, д. 13, тел.: (3532) 77-70-33

Статья поступила: 14.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*Представлены результаты исследования, направленного на изучение витаминной обеспеченности школьников младших классов г. Оренбурга. Проведенное исследование позволило установить пониженное потребление витаминов D, C, B<sub>1</sub>, фолата. Выявлен сочетанный дефицит витаминов в питании, дана гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в моче.*

**Ключевые слова:** младшие школьники, питание, витамины.

44

Рациональное питание является ведущим фактором, определяющим состояние здоровья ребенка, а также обеспечивающим его нормальный рост и развитие, активную жизнеспособность, способствующим профилактике заболеваний [1–6]. Согласно литературным данным, в питании людей в последнее время произошли значительные изменения. В частности, выявлено резкое снижение употребления молока и молочных продуктов, мяса, фруктов и овощей за исключением картофеля. Отмечается изменение набора продуктов. Так, меньше стали употреблять хлеб основных сортов, предпочтение отдается кондитерским мучным изделиям, содержащим сахар, что препятствует усвоению ряда микронутриентов.

«Скрытый голод» — именно так в мировой практике обозначают недостаток в рационе витаминов и минералов [2, 7–10]. В России гиповитаминоз превратился в национальную проблему. По данным института питания РАМН, дефицит витаминов наблюдается у 60–80% россиян во всех группах населения независимо от района проживания, уровня доходов и времени года [7, 11, 12]. Недостаточное потребление витаминов является массовым и

постоянно действующим фактором, отрицательно влияющим на здоровье, рост, развитие и жизнеспособность нации. Высокая частота витаминodefицитных состояний среди детей объясняется тем обстоятельством, что дефицит тех или иных витаминов характерен для растущего организма даже здорового ребенка. Среди детей с расстройствами питания или страдающих острыми и хроническими заболеваниями гиповитаминозы не только предсказуемы, но и, как показывают исследования последних десятилетий, широко распространены.

Целью настоящего исследования явилось изучение витаминной обеспеченности школьников начальных классов путем анализа содержания основных водорастворимых витаминов в рационах детей и их экскреции с мочой.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Обеспеченность витаминами школьников изучали в апреле 2008 г. В исследовании участвовали 50 школьников 2-х классов Оренбурга: 30 мальчиков и 20 девочек. В начале исследования изучались индивидуальные

T.I. Burtseva, S.V. Notova, A.V. Skal'niy, O.I. Burlutskaya

Orenburg State Medical University

### Hygienic estimation of provision with vitamins in Orenburg schoolchildren

*This article presents results of a trial, studying provision with vitamins in younger schoolchildren from Orenburg. This research showed low intake of vitamins D, C, B<sub>1</sub> and folic acid. Authors proved that schoolchildren have combined nutritive vitamin deficiency and gave estimation to content of vitamins in urine.*

**Key words:** younger children, nutrition, vitamins.

рационы питания учащихся (по данным анкетирования родителей) без учета школьных завтраков. Анкета включала вопросы о 3-дневных рационах питания школьников. Для расчета содержания нутриентов в индивидуальных среднесуточных рационах питания использовали программу «АСПОН — питание» (утверждено ФЦГСЭН РФ, 1996 г.), позволяющую проводить анализ по 52 основным нутриентам (в том числе витаминам), входящим в состав продуктов питания. Для оценки физиологической полноценности рационов питания по витаминам использовали установленные санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в образовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования (СанПиН 2.4.5.2409-08) и нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР (утверждены МЗ СССР, 1991 г.).

В моче витамины определяли в АНО Центр биотической медицины с помощью жидкостной хроматографии.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение, дискретные признаки — в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Сравнение количественных признаков осуществлялось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, дискретных признаков — критерия Пирсона  $\chi^2$ . Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ рационов питания школьников показывает, что обеспеченность витаминами мальчиков лучше, чем девочек, что связано, скорее всего, с большим объемом потребления первыми пищевых продуктов (табл. 1). Как видно из представленных данных, содержание жирорастворимых витаминов А и Е значительно превышает установленные нормы потребления СанПиН 2.4.5.2409-08, тогда как содержание водорастворимых витаминов группы В и РР — ниже установленных норм, витамина С — близко к норме.

Необходимо отметить, что повышенное потребление витамина А характерно для 83% мальчиков и 77% девочек, а витамина Е — соответственно для 62 и 70% школьников. Выявлен значительный дефицит в рационах школьников таких жизненно необходимых витаминов, как витамин D и фолат, содержание которых составило 74 и 65% от нормы соответственно. Отклонения от нормального уровня потребления витамина D и фолата в среднем установлены у 82 и 95% школьников. Обращает на себя внимание недостаточное потребление витамина РР большинством школьников. Его дефицит в рационах установлен у 90% мальчиков и 89% девочек (табл. 2).

Оценка распространенности отклонений от нормального содержания позволила обнаружить сочетанные дефициты витаминов в рационах питания школьников. Так, сочетанный дефицит витаминов А, D, Е установлен у 6% обследованных, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> — у 46% школьников, В<sub>6</sub> и В<sub>9</sub> — у 55% обследованных, что подтверждает ранее полученные данные НИИ питания РАМН [1]. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании анализировался рацион детей — учащихся вторых классов. Именно для этого возрастного периода характерна высокая умственная и физическая нагрузка на организм ребенка, связанная с началом его обучения и переходом в более «агрессивную» социальную среду. Вместе с тем в результате проведенного исследования было показано, что в рационе детей доминировал дефицит витаминов группы В. Известно, что витамины именно этой группы играют важную роль в становлении нервной системы ребенка, ее адаптации к меняющимся условиям среды, примером которых, несомненно, можно считать начало обучения в средней школе. Так, витамин В<sub>1</sub>, участвуя в энергетическом обмене нервной системы, улучшает процесс передачи нервных импульсов, что способствует концентрации внимания, облегчает и процесс обучения детей. Опосредованно этот эффект витамина реализуется и через его участие в синтезе гормона щитовидной железы — тиреоидина. Другим важным регулятором функциональной активности нервной системы является витамин В<sub>6</sub>, основной эффект которого связывают с улучшением метаболизма нервных клеток. Витамин способствует улучшению процессов запоминания в ходе обучения и полезен при нарушении концентрации внимания у

Таблица 1. Среднесуточный витаминный состав рационов питания школьников 2-х классов

Витамины	Норма потребления	Все школьники, n = 50	Мальчики, n = 30	Девочки, n = 20
А, мг	0,7*	1,8 $\pm$ 0,1 $\uparrow$	2,1 $\pm$ 0,1 $\uparrow$	1,5 $\pm$ 0,2 $\uparrow$
В <sub>1</sub> , мг	1,2*	0,94 $\pm$ 0,10 $\downarrow$	0,96 $\pm$ 0,06 $\downarrow$	0,91 $\pm$ 0,05 $\downarrow$
В <sub>2</sub> , мг	1,4*	1,30 $\pm$ 0,10	1,47 $\pm$ 0,09	1,35 $\pm$ 0,07
В <sub>6</sub> , мг	1,6**	1,60 $\pm$ 0,10	1,60 $\pm$ 0,12	1,60 $\pm$ 0,10
С, мг	60*	51 $\pm$ 4 $\downarrow$	54 $\pm$ 5 $\downarrow$	52 $\pm$ 4 $\downarrow$
Е, мг	10*	12 $\pm$ 1 $\uparrow$	14 $\pm$ 1 $\uparrow$	10 $\pm$ 1 $\uparrow$
D, мкг	2,5**	1,5 $\pm$ 0,1 $\downarrow$	1,8 $\pm$ 0,1 $\downarrow$	1,6 $\pm$ 0,2 $\downarrow$
Фолат, мкг	200**	113 $\pm$ 6 $\downarrow$	128 $\pm$ 8 $\downarrow$	115 $\pm$ 7 $\downarrow$
РР, мг	15**	10,1 $\pm$ 0,7 $\downarrow$	10,4 $\pm$ 0,8 $\downarrow$	9,7 $\pm$ 0,5 $\downarrow$

Примечание.

\* — СанПиН 2.4.5.2409-08;

\*\* — нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР (утвержденные МЗ СССР в 1991 г., № 57-86-91).

**Таблица 2.** Частота отклонений от нормального содержания витаминов в рационах учащихся

Витамин	Мальчики, %			Девочки, %		
	ниже нормы	норма	выше нормы	ниже нормы	норма	выше нормы
A	–	17	83	–	33	77
B <sub>1</sub>	82	10	8	61	33	6
B <sub>2</sub>	31	24	45	25	55	20
B <sub>6</sub>	31	45	24	39	33	28
C	58	42	–	77	33	–
E	24	14	62	8	22	70
Фолат	90	10	–	100	–	–
D	76	17	7	72	11	17
PP	90	7	3	89	11	–

детей. Витамин B<sub>6</sub> необходим для поддержания клеточного и гуморального иммунитета при повышенных физических и умственных нагрузках, для повышения адаптационных способностей детского организма. В комплексе с витаминами B<sub>1</sub> и B<sub>6</sub> в обеспечении правильного развития и созревания нервной системы участвует витамин B<sub>3</sub> (PP, ниацин), одним из важных результатов действия которого является нормальное течение сна ребенка. Особое значение для гармоничного роста и развития ребенка имеет витамин B<sub>9</sub> (фолиевая кислота), модулирующий скорость синтеза белков и нуклеиновых кислот. Фолиевая кислота необходима, помимо прочего, для синтеза нейромедиаторов, ответственных за эмоциональное равновесие и нормальное функционирование нервной системы ребенка. Учитывая наличие значительного дефицита в рационе детей витамина B<sub>1</sub>, ниацина, фолата, обнаруженного по результату проведенного исследования, необходимо подчеркнуть важность его коррекции. Применение с этой целью поливитаминных препаратов, сбалансированных именно по этой группе витаминов, является важным дополнением обычного питания детей младших классов, и даже рациона, скорректированного с учетом диетологических рекомендаций. Поливитаминный комплекс «Пиковит Форте» (КРКА, Словения) является примером препаратов с подобными свойствами. Он содержит не только оптимизированную комбинацию жирорастворимых витаминов, но, и в их числе, витамин B<sub>1</sub> (1,5 мг), витамина B<sub>2</sub> (1,7 мг), витамина B<sub>6</sub> (2 мг), витамина B<sub>12</sub> (6 мкг) и фолиевую кислоту (0,4 мг). Столь широкий спектр витаминов группы B позволяет рекомендовать таблетки «Пиковит Форте» при переутомлении и плохой концентрации внимания детей, при физических нагрузках (занятиях спор-

том), при нерегулярном и однообразном рационе питания, отсутствии аппетита. Важной характеристикой препарата является отсутствие в нем сахара. Кроме того, можно отметить удобство приема — по 1 таблетке в день детям в возрасте от 7 до 14 лет, что существенно повышает приверженность детей при необходимости длительного назначения.

Помимо оценки содержания витаминов в рационе питания детей важная объективная оценка витаминного статуса школьников может быть получена на основании изучения концентрации витаминов в моче. Полученные в ходе лабораторного исследования школьников г. Оренбурга результаты по содержанию витаминов в этом биосубстрате наглядно показывают, что средние значения содержания водорастворимых витаминов в моче девочек ниже рекомендуемой нормы (табл. 3). При этом, содержание всех изучаемых витаминов колеблется в пределах 75–87% от нормы. Однако в ряде случаев зафиксирован значительный дефицит содержания витаминов в изучаемом биосубстрате. Так, например, содержание витамина B<sub>1</sub> в моче у 20% девочек ниже нормы почти в 2 раза (рис. 1). Дефицит витамина C выявлен у 17% обследованных. Чаще всего встречается дефицит витамина B<sub>2</sub>. Установлен также единичный случай глубокого дефицита витамина B<sub>6</sub> — в 2 раза — ниже нормы.

Наряду с этим установлено увеличение содержания некоторых витаминов, хотя превышение нормы было незначительным. В частности, избыточное содержание витамина B<sub>6</sub> характерно для 60% девочек, PP — для 50%, витамина C — для 42% детей.

Результаты анализа мочи мальчиков на содержание витаминов практически не отличались от полученных у девочек (см. табл. 3). Однако за исключением витамина B<sub>6</sub>

**Таблица 3.** Содержание витаминов в моче (мкг/мл) школьников

Витамин	Норма	Мальчики, n = 30	Девочки, n = 20
B <sub>1</sub>	0,16	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,01
B <sub>2</sub>	0,14	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01
B <sub>6</sub>	1,0	0,91 ± 0,04	0,85 ± 0,02
C	2,9	2,5 ± 0,4	2,53 ± 0,3
PP	5,7	4,98 ± 1,2	4,93 ± 1,3

# Пиковит®

## Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.



1 год + →



4 года + →



5 лет + →



7 лет + →



Выберите **Пиковит**, который подходит именно Вашему ребенку:

**Пиковит сироп** создан специально для малышей – детей от 1 года. Он содержит 9 основных витаминов, участвующих в регуляции важнейших биохимических процессов в организме.

**Пиковит** и **Пиковит Д** таблетки, покрытые оболочкой, показаны детям с 4 лет. Они содержат 10 основных витаминов, а также кальций и фосфор – основные минеральные компоненты костной ткани и зубов.

**Пиковит плюс** – жевательные таблетки со вкусом банана, предназначены для детей от 5 лет. Содержит 12 витаминов и 4 минерала: кальций, цинк, железо и йод.

**Пиковит форте** таблетки, покрытые оболочкой, обеспечивают суточную потребность в витаминах школьников, испытывающих повышенные физические и эмоциональные нагрузки и предназначены для детей 7 лет и старше.

**Пиковит** даст Вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в школе, в спорте, в творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение! Неудивительно, что маленькие победы Вашего ребенка вскоре станут большими. Удивительно, как много может сделать для него **Пиковит**.

Товар сертифицирован. На правах рекламы.  
Перед употреблением прочитайте инструкцию.

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/01 от 05.09.07  
Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/02 от 31.08.07  
Пиковит Д – лекарственный препарат – рег. уд № П № 013771/01 от 07.12.2007  
Пиковит форте – лекарственный препарат рег. уд. № П № 013746/01 от 26.11.2007  
Пиковит плюс «БАД – Отпускается в аптеках без рецепта врача.  
Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.V.10955.12.08 от 19.12.2008 г.»

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

 **KRKA**

*Наши инновации и опыт –  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.*

Рис. 1. Содержание витаминов в моче у девочек

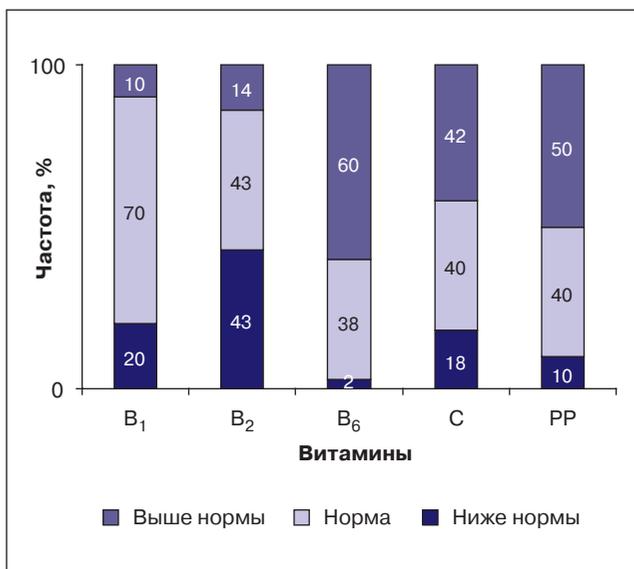
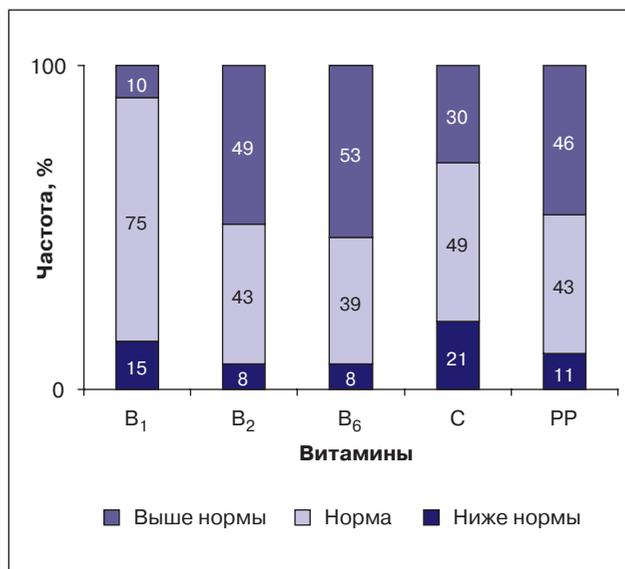


Рис. 2. Содержание витаминов в моче у мальчиков



в ряде случаев определяется более глубокий дефицит: витамина B<sub>1</sub> — в 2,3 раза, B<sub>2</sub> — в 1,8 раза, PP в — 1,7 раза, C — в 1,5 раза ниже рекомендуемой нормы. Чаще всего среди мальчиков встречается дефицит витамина C — у 21% (рис. 2). Вместе с тем у них, как и у девочек, было широко распространено избыточное содержание витамина B<sub>6</sub> (57%), PP (46%) и C (31%), однако в отличие от девочек для половины мальчиков характерен избыток витамина B<sub>2</sub>.

Таким образом, при сопоставлении данных о содержании витаминов в рационе питания, полученных расчетным методом, и при лабораторном исследовании содержания

витаминов в моче обследованных, не всегда прослеживается соответствие. Причин тому достаточно много. Во-первых, при составлении таблиц по содержанию витаминов в продуктах питания учитывали средние данные, но отклонения от норм в разных регионах могут быть очень значительными (из-за биогеохимических и экономических особенностей территории). Во-вторых, выявленное несоответствие может быть связано с особенностями метаболизма организма ребенка. Тем не менее результаты настоящего исследования свидетельствуют о дисбалансе как поступаемых с пищей отдельных витаминов, так и содержащихся в биосубстратах обследованных школьников.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность витаминами детей в санаторно-курортном учреждении // Вопросы детской диетологии. — 2005. — Т. 3, № 6. — С. 8–15.
2. Конь И.Я. Некоторые актуальные проблемы современной детской диетологии (нутрициологии) // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 8–15.
3. Леонова И.А., Хомин М.М. Гигиеническая оценка питания детей школьного возраста в семьях с различным материальным положением // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 6, № 5. — С. 43–46.
4. Лазарева Т.С. Значение питания в профилактике микронутриентной недостаточности у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 6, № 6. — С. 53–56.
5. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология: Учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 392 с.
6. Нотова С.В., Бурцева Т.И., Горелова Ж.Ю. Особенности питания, элементного статуса организма учащихся и их успеваемость // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 70–73.
7. Нотова С.В., Губайдуллина С.Г., Чадова Л.А. К пониманию связи минерального статуса студентов и успеваемости // Вестник Оренбург. гос. ун-та — 2005. — Т. 40, № 2. — С. 53–55.
8. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. — М.: ВУНМЦ, 2004. — 368 с.
9. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. СанПиН 2.4.5.2409-08.
10. Тутельян В.А. Справочник по диетологии / Под ред. М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — 274 с.
11. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. — М.: Издательство РАМН, 2002. — 224 с.
12. Gibson R. Principal of nutritional assessment. — New York: Oxford University Press, 1990. — 691 p.

**О.В. Васюкова, В.А. Петеркова**

Эндокринологический научный центр, Москва

## Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков: международные рекомендации

**Контактная информация:**

Васюкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-02-66

Статья поступила: 03.03.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*В настоящее время во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа среди детей и подростков. К особенностям сахарного диабета 2-го типа в данной возрастной группе относятся отсутствие четких критериев диагноза, сложность дифференциальной диагностики с сахарным диабетом 1-го типа, раннее развитие осложнений. Международным обществом по диабету у детей и подростков предложено Руководство по сахарному диабету 2-го типа, в котором рассмотрены основные вопросы диагностики, терапии и профилактики этого заболевания. Препаратом выбора для лечения сахарного диабета 2-го типа у детей в возрасте старше 10 лет является метформин.*

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет 2-го типа, диагностика, лечение.

До недавнего времени большинство случаев сахарного диабета (СД) у детей и подростков приходилось на долю диабета 1-го типа. Ожирение привело к драматическому увеличению частоты встречаемости СД 2-го типа среди детей и подростков в течение последних 20 лет [1–7]. Ожирение тесно ассоциировано с инсулинорезистентностью, которая в сочетании с имеющимся относительным дефицитом инсулина и приводит к развитию СД 2-го типа. К сожалению, СД 2-го типа у детей и подростков характеризуется более ранним, в отличие от взрослых, присоединением макро- и микрососудистых осложнений, включая атеросклероз и ишемическую болезнь сердца, инсульт, инфаркт миокарда и внезапную смерть, почечную недостаточность, нейропатию с риском ампутации конечностей и ретинопатию, приводящую к слепоте [8, 9]. В связи с этим для педиатров, эндокринологов и терапевтов актуален вопрос о необходимости раннего скрининга детей из группы риска по СД 2-го типа, установление диагноза и назначение адекватной терапии, что требует

разработки соответствующих рекомендаций и алгоритмов наблюдения.

В 2008 г. Международное общество по диабету у детей и подростков (ISPAD) опубликовало Руководство по СД 2-го типа у детей и подростков, в котором рассмотрены основные вопросы диагностики, терапии и профилактики этого заболевания [10].

**Особенности СД 2-го типа у детей и подростков**

Сложностью диагностики СД 2-го типа в данной возрастной группе является то, что он может быть ошибочно расценен как СД 1-го типа. И наоборот, поскольку ожирение становится неотъемлемым спутником современного общества, часть детей и подростков с классическим аутоиммунным СД 1-го типа и избыточной массой тела могут быть ошибочно расценены как пациенты с СД 2-го типа. У детей дебют СД 2-го типа чаще приходится на вторую декаду жизни, средний возраст постановки диагноза — 13,5 лет. Это соответствует пику так называемой физио-

**O.V. Vasyukova, V.A. Peterkova**

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

## Pancreatic diabetes type 2 in children and adolescents: international recommendations

*Violent growth of type 2 diabetes mellitus (DM) morbidity in children and adolescents is spread all around the world. Peculiarities of DM type 2 in this age group are: absence of determined diagnostic criteria, difficulty of differential diagnosis with DM type 1, early development of complications. International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes propose Guideline of DM type 2 management, which consider main questions of diagnostics, treatment and prophylaxis of this disease. The agent of choice for treatment of DM type 2 in children upwards 10 years is metformin.*

**Key words:** children, diabetes mellitus type 2, diagnostics, treatment.

логической пубертатной инсулинорезистентности, которая может способствовать манифестации заболевания, особенно у подростка с ожирением.

СД 2-го типа встречается у детей и подростков всех национальностей и этнических групп, но с наибольшей частотой — среди афроамериканцев, испанцев (особенно — мексиканцев), латиноамериканцев, жителей Южной Азии и аборигенов океанических островов [11]. В Гонконге на долю СД 2-го типа среди всех случаев подросткового диабета приходится 90% случаев [12], в Тайвани — 50% [13]. В 75% случаев в США развитие СД 2-го типа у подростка связано с наличием этого заболевания у родственников первой или второй степени родства. Вместе с тем, распространенность СД 2-го типа в мире в целом возрастает, что уменьшает значимость семейного анамнеза при проведении дифференциального диагноза. Кроме того, доля положительного семейного анамнеза по СД 2-го типа увеличивается и среди пациентов с СД 1-го типа как минимум в три раза в отличие от недиабетической популяции, и, согласно некоторым исследованиям, СД 1-го типа чаще встречается в семьях больных диабетом 2-го типа [14, 15]. В большинстве случаев развитие СД 2-го типа у детей в США и Европе связано с наличием избыточной массы тела и ожирения. Однако в Японии, например, 30% больных детей имеют нормальную массу тела [16]; а в Индии и Тайване их число достигает 50% [13]. Сложность дифференциального диагноза между 1 и 2 типами диабета у детей в современном мире связана еще и с тем, что в условиях глобализации избыточной массы тела и ожирения среди детского населения от 15 до 25% детей с выявленным СД 1-го типа (или диабетом типа MODY) имеют ожирение.

Несмотря на относительную бессимптомность заболевания, около 30% всех впервые выявленных случаев СД 2-го типа в мире манифестируют с кетоза/кетацидоза, что может приводить к ошибочному установлению диагноза СД 1-го типа [1, 9, 10]. Кроме того, длительное время считалось, что для СД 2-го типа не характерно наличие антител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе и др. По данным исследований, проведенных в США и Европе, у 15–40% подростков и взрослых с диагнозом СД 2-го типа выявляются антитела, характерные для СД 1-го типа, включая пациентов, не получавших инсулинотерапию в течение 1 года после установления диагноза [17–19].

Патогенез СД 2-го типа непосредственно связан с развитием инсулинорезистентности и связанной с ней неадекватной секрецией инсулина [20]. Секреция инсулина зависит от стадии и продолжительности заболевания и может варьировать от гиперсекреции в ответ на изменение уровня гликемии до полного дефицита инсулина [20]. Взрослые на момент манифестации заболевания, как правило, имеют 50% снижение секреции инсулина, в связи с чем потребность в заместительной инсулинотерапии может возникнуть в течение нескольких лет [21]. Патфизиологическая основа так называемого аутоиммунного СД 2-го типа (т.е. СД 2-го типа с положительным титром антител) остается неясной. Клинически — это аутоиммунный СД 1-го типа у детей с избыточной массой тела или ожирением и пограничной инсулинорезистентностью. Известно, что ожирение и инсулинорезистентность могут провоцировать воспалительный ответ на презентацию антигенов, обуславливая апоптоз  $\beta$ -клетки и образование антител к ее структурам [22].

Взрослых с положительным титром антител и фенотипом СД 2-го типа характеризует более молодой возраст, меньшая частота больных с избыточным весом и более высокий уровень гликированного гемоглобина, чем у больных, не имеющих таких антител [17, 21]. Кроме того, у молодых людей (возраст 25–34 лет) с положительным титром антител чаще и раньше (в среднем через 3 года от начала клинической

манифестации заболевания) возникает потребность в инсулинотерапии [17, 23]. Наличие антител к  $\beta$ -клеткам и глутаматдекарбоксилазе у взрослых с типичными проявлениями СД 2-го типа расценивается как латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA-диабет) [17, 24].

Для моногенного диабета типа MODY характерен выраженный семейный анамнез и не характерно наличие ожирения. Таким образом, установление СД 2-го типа у детей требует проведения сложной дифференциальной диагностики, главным образом, с диабетом 1-го типа, а также моногенными формами заболевания.

#### Диагностические критерии СД 2-го типа у детей и подростков

Сахарный диабет у детей, включая СД 2-го типа, характеризуется симптомами полиурии, полидипсии, нарушения зрения, снижением массы тела в сочетании с глюкозурией и в ряде случаев — кетонурией. Выраженная декомпенсация углеводного обмена может сопровождаться развитием кетоацидотических состояний или гипергликемической гиперосмолярной комы и, при отсутствии адекватной и своевременной терапии, приводит к смерти пациента. Диагноз подтверждается измерением уровня глюкозы в крови. При наличии гипергликемии, кетонурии или кетонемии терапия должна быть неотложной [25].

При отсутствии выраженных симптомов диабета выявление гипергликемии может быть случайным при присоединении инфекции, травме или другой стрессовой ситуации, может носить транзиторный характер и само по себе не должно быть расценено как диабет. Диагноз СД 2-го типа при отсутствии клинических симптомов не может быть установлен только по результатам однократного измерения уровня глюкозы. Диагноз должен быть подтвержден повторным выявлением повышенного уровня глюкозы натощак, через 2 ч после еды или проведением стандартного перорального глюкозотолерантного теста. В свою очередь, если диагноз СД 2-го типа не вызывает сомнения и подтверждается гипергликемией натощак и/или постпрандиальным уровнем гликемии, проведение перорального глюкозотолерантного теста не требуется.

Диагноз СД 2-го типа у детей устанавливается если:

- уровень глюкозы утром натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л;
- уровень гликемии через 2 ч стандартного перорального глюкозотолерантного теста  $\geq 11,1$  ммоль/л; условия проведения теста: утром натощак, через 12–14 ч после последнего приема пищи, пациент выпивает глюкозу из расчета 1,75 г сухого вещества на 1 кг веса, но не более 75 г, разведенную в 250 мл воды [26];
- имеются классические симптомы СД (полиурия, полидипсия, необъяснимое снижение веса) в сочетании со случайным определением гликемии крови  $\geq 11,1$  ммоль/л. «Случайным» считается измерение уровня глюкозы в любое время дня без учета времени приема пищи.

Другие нарушения углеводного обмена:

- нарушение гликемии натощак: уровень глюкозы натощак составляет 5,6–6,9 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы через 2 ч перорального глюкозотолерантного теста составляет 7,8–11,1 ммоль/л [10].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, лица с нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе составляют группу риска по развитию СД, а данные нарушения углеводного обмена расцениваются как «пре-диабет» [27].

Таким образом, **нормогликемия** — это уровень глюкозы натощак  $< 5,6$  ммоль/л и уровень глюкозы через 2 ч стандартного перорального глюкозотолерантного теста  $< 7,8$  ммоль/л.

### Нужно ли оценивать уровень антител у детей и подростков с СД 2-го типа?

Согласно рекомендациям консенсуса, определение антител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе и др., характерных для СД 1-го типа, показано детям и подросткам с СД 2-го типа, а также с избыточной массой тела и ожирением, в возрасте старше 13 лет, имеющим клинические симптомы сахарного диабета 1-го типа (снижение веса, наличие кетонемии или кетонурии), часть из которых могут иметь СД 2-го типа. Это определение имеет практическую значимость, поскольку:

- наличие антител может свидетельствовать о ранней потребности в инсулинотерапии;
- антитела являются маркером аутоиммунного поражения, в которое могут вовлекаться и другие органы и системы — например, щитовидная железа, что требует динамической оценки ее функции.

### Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность

В основе развития СД 2-го типа лежит инсулинорезистентность — это нарушение реакции инсулинчувствительных органов и тканей (печень, мышечная и жировая ткани, сосудистый эндотелий и т.д.) на физиологическое действие инсулина. СД 2-го типа является одним из проявлений синдрома инсулинорезистентности [28–30].

Инсулинорезистентность может встречаться и при других состояниях, ассоциированных с СД 2-го типа. Наиболее часто встречаются:

- ожирение — независимый от наличия инсулинорезистентности и СД 2-го типа фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [31];

- нефропатия, проявляющаяся альбуминурией (как микро-, так и макроальбуминурия), которая регистрируется у большого числа детей и подростков уже в момент постановки диагноза СД 2-го типа и прогрессирует на протяжении всей жизни больного [9];
- артериальная гипертензия (АГ) — повышение систолического и/или диастолического артериального давления выше 95 перцентиля для данного возраста, пола и роста ребенка. С АГ связано развитие до 35–75% осложнений диабета — как микро-, так и макрососудистых [32]. Наличие диабета или нарушенной толерантности к глюкозе удваивают риск развития АГ [33]. Развитие АГ при СД 2-го типа обусловлено гиперволемией, повышением сосудистого сопротивления при одновременном снижении опосредованной оксидом азота вазодилатации и повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [32, 33];
- дислипидемия — для СД 2-го типа характерно наличие дислипидемии, связанной с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме этого, возможно избыточное образование мелких атерогенных фракций липидов — липопротеинов низкой и очень низкой плотности [35, 36];
- яичниковая гиперандрогения и преждевременное адренархе [37];
- неалкогольная жировая болезнь печени — жировой гепатоз имеют 25–45% подростков с СД 2-го типа. По мере развития диабета прогрессируют и такие патологические состояния печени как стеатогепатит, фиброз, цирроз [38]. Так, в США неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее частой причиной раз-

# ГЛЮКОФАЖ®

метформин



Новое  
показание

## Теперь и в детской практике

**Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей**

- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешен к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом 2-го типа
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг

NYCOMED

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Рег. уд. П N 014600/01 от 13.08.08. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.



вития цирроза у подростков и самой частой причиной трансплантации печени у взрослых;

- системное воспаление — для подростков с ожирением характерно повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, что ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [34].

Сочетание любого из вышеперечисленных факторов с СД 2-го типа повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Соответственно, при установлении подростку диагноза СД 2-го типа, скрининг на наличие данных осложнений должен проводиться ежегодно. Наряду с нормализацией уровня гликемии необходима своевременная коррекция АГ и дислипидемии.

В случае выявления АГ или альбуминурии рекомендована терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а при их непереносимости — блокаторами ангиотензинового рецептора [32].

При наличии дислипидемии (целевой уровень липопротеинов низкой плотности < 2,6 ммоль/л) рекомендуется гиполлипидемическая диета с повторной оценкой показателей через 6 мес [10, 32]. Если на фоне диеты и нормогликемии выявленные нарушения сохраняются, может быть рекомендована фармакологическая терапия, и, в первую очередь, это лечение статинами. Статины продемонстрировали эффективность и безопасность в лечении липидных нарушений у детей, так же как и у взрослых, однако следует помнить, что отдаленные результаты применения данной группы препаратов в педиатрической практике в настоящее время отсутствуют [32].

#### Лечение сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков

Общие направления терапии включают:

- снижение избыточной массы тела;
- расширение физической активности;
- нормализацию уровня гликемии;
- лечение сопутствующих состояний: дислипидемии, АГ, нефропатии, жирового гепатоза и др.

Для достижения наилучшего результата необходимо проводить обучение пациента и его родителей с обязательным участием в занятиях не только педиатра-эндокринолога, но также диетолога, психолога, врача ЛФК.

Вместе с тем, все мероприятия, направленные на изменение образа жизни, должны рассматриваться как дополнение к фармакологической терапии, которая может быть направлена на снижение инсулинорезистентности, повышение секреции инсулина или уменьшение постпрандиальной абсорбции глюкозы в кишечнике.

Препарат выбора для лечения СД 2-го типа у детей и подростков — метформин. Это лекарственное средство из группы бигуанидов, воздействующее через инсулиновые рецепторы на чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым снижающее уровень циркулирующего инсулина. Известно, что метформин стимулирует АМФ-киназу печени, снижает глюконеогенез и гликогенолиз [39], улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике. Экспериментальные и клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, а также обладает слабым анорексигенным эффектом, что связывают с повышением уровня глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) [40].

Единственный препарат метформина, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения СД 2-го типа у детей старше 10 лет — это Глюкофаж.

Эффективность и безопасность применения метформина в лечении инсулинорезистентности у детей и подростков ( $n = 82$ ) с СД 2-го типа впервые была доказана в многоцентровом международном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в 1998–1999 гг. [41]. В группе детей, принимавших метформин, было выявлено клинически и статистически значимое улучшение углеводного обмена: снижение сывороточного уровня тощаковой гликемии составило  $-2,4$  ммоль/л (в группе плацебо  $+1,2$  ммоль/л), гликированного гемоглобина крови до  $7,5\%$  (в группе плацебо —  $8,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме этого, наблюдалось снижение сывороточного уровня триглицеридов и холестерина, отмечена хорошая переносимость препарата [41].

Метформин может применяться у больных СД 2-го типа как монотерапия, а также в комбинации с инсулином (согласно инструкции по применению препарата в Европе) или с препаратами сульфонилмочевины у больных в возрасте старше 17 лет (согласно инструкции по метформину в США). Максимальная суточная доза, разрешенная для применения у детей с СД 2-го типа, составляет 2000 мг.

Преимущество метформина перед производными сульфонилмочевины — отсутствие риска развития гипогликемических состояний при равном эффективном снижении уровня гликированного гемоглобина. Кроме этого, метформин — единственный из противодиабетических препаратов, влияющий не только на уровень гликемии, но и способствующий снижению массы тела, сывороточного уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, нормализации функции яичников. Побочные эффекты редки, они проявляются чаще всего кишечной диспепсией и нивелируются в течение 3–4 нед на фоне титрации дозы препарата. На сегодняшний день в мире у детей не зарегистрировано ни одного случая развития лактацидоза на фоне применения метформина. Противопоказаниями для использования препарата являются тяжелые соматические заболевания с развитием почечной, печеночной, сердечной или дыхательной недостаточности. Метформин временно отменяется при проведении рентгеноконтрастных исследований, при появлении желудочно-кишечной диспепсии.

Если на фоне монотерапии метформином в течение 3-х мес не удастся достичь нормогликемии, необходимо проведение комбинированного лечения. При этом следует отметить, что только метформин и инсулин одобрены и разрешены для лечения диабета у детей в большинстве стран мира. Производные сульфонилмочевины для лечения СД 2-го типа у подростков официально разрешены лишь в некоторых странах. Применение других известных сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов, амиллина, ингибиторов глюкозидазы, агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов дипептидил пептидазы 4 типа — ограничено клиническими и научными исследованиями в силу отсутствия одобрения к применению у лиц в возрасте младше 18-ти лет.

Таким образом, группу риска по развитию СД 2-го типа составляют дети и подростки с избыточной массой тела и ожирением, имеющие положительный семейный анамнез этого заболевания, а также ранних сердечно-сосудистых заболеваний, или имеющие клинические маркеры инсулинорезистентности (черный акантоз, дислипидемия, артериальная гипертензия, яичниковая гиперандрогения). Профилактика СД 2-го типа у детей и подростков включает в первую очередь мероприятия, связанные с лечением ожирения и избыточной массы тела в данной возрастной группе. Препаратом выбора при лечении СД 2-го типа у детей и подростков является Глюкофаж (метформин), рекомендованный как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents // *Diabetes Care*. — 2000. — V. 23, № 3. — P. 381–389.
2. Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S. et al. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 345–354.
3. Dunkan G.E. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 // *Arch. Pediatr Adolesc. Med.* — 2006. — V. 160. — P. 523–528.
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *J. Pediatr.* — 2005. — V. 146. — P. 693–700.
5. Drake A.J., Smith A., Betts P.R. et al. Type 2 diabetes in obese white children // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — V. 86. — P. 207–208.
6. Kitagawa T., Owada M., Urakami T. et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat // *Clin. Pediatr.* — 1998. — V. 37. — P. 111–115.
7. Ehtisham S., Hattersley A.T., Dunger D.B. et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — V. 89. — P. 526–529.
8. Hannon T.S., Rao G., Arslanian S.A. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. — 2005. — V. 116. — P. 473–480.
9. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *Lancet*. — 2007. — V. 369. — P. 1823–1831.
10. Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S. et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatric Diabetes*. — 2008. — V. 9. — P. 512–526.
11. The writing group for the search for diabetes in youth study group. Incidence of diabetes in youth in the United States // *JAMA*. — 2007. — V. 297. — P. 2716–2724.
12. Chan J.C., Cheung C.K., Swaminathan R. et al. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) // *Postgrad Med. J.* — 1993. — V. 69. — P. 204–210.
13. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y. et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 343–348.
14. Gottlieb M.S. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics // *J. Chronic Dis.* — 1980. — V. 33. — P. 331–339.
15. Dahlquist G., Blom L., Tuvemo T. et al. The Swedish childhood diabetes study — results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulindependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders // *Diabetologia*. — 1989. — V. 32. — P. 2–6.
16. Sugihara S., Sasaki N., Kohno H. et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2005. — V. 14. — P. 65–75.
17. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet*. — 1997. — V. 350. — P. 1288–1293.
18. Hathout E.H., Thomas W., El-Shahawy et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes // *Pediatrics*. — 2001. — P. 102–107.
19. Umpaichitra V., Banerji M.A., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol Metab.* — 2002. — V. 15. — P. 525–530.
20. Druet C., Tubiana-Rufi N., Chevenne D. et al. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents // *J. Clin. Endocrinol Metab.* — 2006. — V. 91. — P. 401–404.
21. UKPDS GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 837–853.
22. Rosenbloom A.L. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 2954–2956.
23. Reinhard T., Schober E., Wiegand S. et al. On behalf of the DPV-Weiss Study Group. b-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — V. 91. — P. 473–477.
24. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — V. 958. — P. 112–116.
25. Craig M., Hattersley A., Donaghue K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 // *Pediatr. Diabetes*. 2006. — V. 7. — P. 343–351.
26. World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2 1999.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. — 2008. — V. 31. — P. 55–60.
28. Miller J., Silvestein J.H., Rosenbloom A.L. Type 2 diabetes in the child and adolescent // *Pediatric Endocrinology*. — 2007. — V. 1. — P. 169–188.
29. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O. et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity — a problem that is no longer restricted to minority groups // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — V. 151. — P. 199–206.
30. Goran M.I., Bergman R.N., Avila Q. et al. Impaired glucose tolerance and reduced b-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 207–212.
31. Freedman D.S., Khan L.K., Dietz W.H. et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 712–718.
32. Donaghue K.C., Chiarelli F., Trotta D. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Microvascular and macrovascular complications // *Pediatr Diabetes*. — 2007. — V. 8. — P. 163–170.
33. Salomaa V.V., Stranderberg T.E., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long-term follow-up in middle-age men // *BMJ*. — 1991. — V. 302. — P. 493–496.
34. Visser M., Bouter L.M., Mcquillan G.M. et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — P. 13–18.
35. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes // *Semin. Vasc. Med.* — 2002. — V. 2. — P. 59–66.
36. Goldberg I.J. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 965–971.
37. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F. et al. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 38–44.
38. Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents // *J. Pediatr.* — 2000. — V. 136. — P. 727–733.
39. Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D. et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin // *Science*. — 2005. — V. 9, № 310 (5754). — P. 1642–1646.
40. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24, № 3. — P. 489–494.
41. Jones K.L., Arslanian S., Peterkova V.A. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — V. 25. — P. 89–94.

## Обзор литературы

**А.В. Суржик**

ОАО «Компания Юнимилк», Москва

# Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма

**Контактная информация:**

Суржик Александра Витальевна, кандидат медицинских наук, научный менеджер ОАО «Компания Юнимилк»

Адрес: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, корп. 13/14, тел.: (495) 775-66-05

Статья поступила: 21.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

В статье приводится обзор данных о влиянии пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на состояние кишечного биоценоза. Особо отмечено влияние *L. rhamnosus* GG на функционирование иммунной системы.

**Ключевые слова:** пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus* GG, иммунный ответ.

54

Задолго до начала масштабного изучения микробиоты человека и ее роли в формировании здоровья было известно, что кисломолочные продукты не только усваиваются лучше пресного молока, но и препятствуют развитию нарушений пищеварения, ускоряют процессы выздоровления после ряда инфекционных заболеваний. Еще в начале XX века И.И. Мечников обратил внимание на пользу кисломолочных продуктов, помогающих повысить устойчивость организма к инфекциям и образованию опухолей, благотворно влияющих на нервную систему, обмен веществ, защищающих от преждевременного старения. Эти наблюдения получили широкое развитие в современной нутрициологии и послужили основой для нового направления в пищевой индустрии — создания пробиотических продуктов для профилактики, а также для лечения определенных заболеваний.

В настоящее время под пробиотиками понимают живые микробные ингредиенты пищи, которые благоприятно влияют на организм человека, способствуя формированию полноценного барьера слизистой оболочки кишечника (препятствующего адгезии патогенов), модуляции защитных механизмов организма и улучшению баланса кишечной микрофлоры. Действие пробиотиков не сводится только к заселению кишечника. Доказано, что они положительно влияют на формирование неиммуноген-

ного защитного барьера кишечника, включающего конкуренцию с другими бактериями за эпителиальные рецепторы и пищевые субстраты, синтез антимикробных факторов, а также ацидификацию химуса, стимуляцию выработки муцина и регенерацию эпителия [1].

Особое место в процессе формирования и функционирования иммунной системы отводится интестинальной микрофлоре. Существует точка зрения, что для полного созревания кишечника, лимфоидная ткань которого является частью иммунной системы, необходимо воздействие не только и не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормальной микрофлоры. Бактерии-комменсалы определяют дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках, они играют огромную роль в формировании пищевой толерантности, воздействуя на баланс Th1/Th2 лимфоцитов. Причем ключевую роль в данном процессе играют лактобактерии [2].

Используя положительные эффекты пробиотиков, следует помнить, что они являются живыми микроорганизмами, которые при определенных условиях в организме могут вызывать нежелательные эффекты. К настоящему времени зарегистрированы единичные случаи генерализации пробиотических штаммов микроорганизмов, но эти эпизоды описаны у тяжелобольных с иммунодефицитными состояниями [3].

**A.V. Surzhik**

Public Corporation «Company Unimilk», Moscow

## Influence of probiotic culture *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) on immune response of organism

This article presents review of data of influence of probiotic culture *Lactobacillus rhamnosus* GG on intestinal biocenosis. Main attention was given to influence of *L. rhamnosus* GG on functions of immune system.

**Key words:** probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG, immune response.

У детей, вследствие незрелости защитного барьера слизистой оболочки их желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), безопасность используемых штаммов пробиотиков является ключевым показателем выбора. Производственные штаммы должны быть человеческого происхождения, обладать достаточной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным организмам, высокой устойчивостью к агрессивному воздействию кислот и ферментов ЖКТ. Производственные штаммы должны обладать хорошей адгезией, иметь стабильные генетические характеристики (в частности, не должны содержать R-плазмид, т.е. внехромосомных генетических элементов, детерминирующих множественную устойчивость к антибиотикам). Штаммы не должны иметь аллергизирующих или иных нежелательных антигенных свойств, а также подавлять рост кишечной микрофлоры макроорганизма.

Приведенным требованиям соответствует наиболее изученная бактерия *Lactobacillus ramosus*, штамм LGG. Эффекты и безопасность этого пробиотика были доказаны многочисленными исследованиями, проведенными у животных, а также у человека. Эта бактерия была выделена из ЖКТ человека в 1985 г. и относится к нормальной микрофлоре. Для обогащения продуктов LGG используется с 1990 г. Штамм характеризуется хорошей выживаемостью и высокими адгезивными свойствами (рис. 1, 2). Являясь естественным представителем микрофлоры кишечника, LGG не конкурирует с другими бактериями-комменсалами, не вытесняет другие виды лактобацилл. Кроме того, в исследовании *in vitro* показано положительное влияние LGG на адгезию бифидобактерий [4].

LGG достоверно повышают колонизационную резистентность, что включает в себя как предотвращение адгезии патогенов к стенке кишечника, так и препятствие транслокации патогенов. Данные эффекты клинически доказаны в отношении *Salmonella*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* [5, 6].

В литературе (более 400 научных работ) описан целый ряд положительных эффектов LGG на организм человека и их роль в профилактике ряда состояний (табл. 1). Подтверждено профилактическое действие LGG в отношении «диареи путешественников» и кишечных инфекций, кариеза и аллергических заболеваний. Отмечено, что этот пробиотик эффективен для предотвращения побочных эффектов антибактериальной терапии.

Доказано также, что LGG ускоряют выздоровление больных с острой диареей. Основное внимание в большинстве исследований было уделено ротавирусной инфекции как наиболее частой причине диареи. В частности, положительное влияние LGG на результаты лечения ротавирусной диареи подтверждено в многоцентровом исследовании ( $n = 876$  детей), выполненном «рабочей научной группой по изучению диареи» ESPGHAN [14, 15]. В заключительном обзоре научной группы указано, что в настоящее время LGG, является единственным пробиотическим штаммом, снижающим риск развития диареи и продолжительность заболевания более 3 дней, — результат, который был получен во всех проведенных исследованиях. Наилучшие показатели отмечены при максимально раннем приеме пробиотика после появления первых симптомов, до развития дегидратации. Следует отметить, что эффект лечения не зависит от формы препарата: порошок или кисломолочный обогащенный продукт.

LGG сравнивали с другими штаммами *L. ramosus*, применяемыми для лечения и ферментирования молочных продуктов. Установлено, что выздоровление при диарее ускоряет только LGG. Это еще раз подтверждает то наблюдение, что штаммы одного вида различаются по свой-

Рис. 1. Выживаемость LGG и *L. bulgaricus* в кислой среде (pH 3,0) [4]

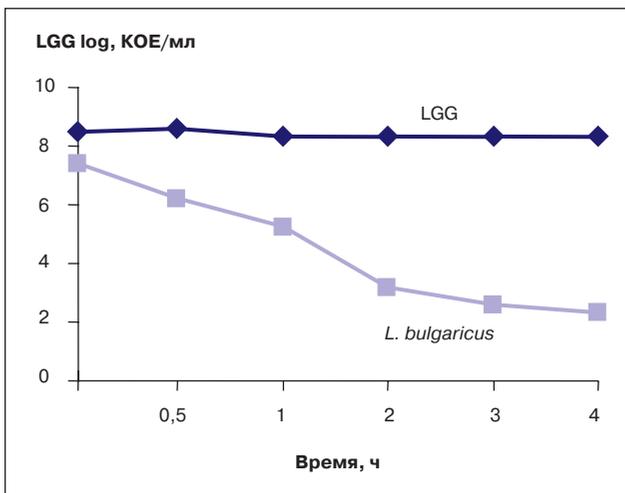
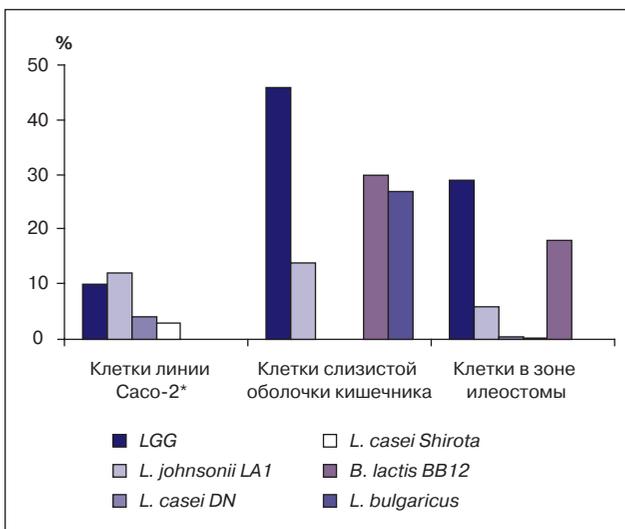


Рис. 2. Способность разных видов бактерий к адгезии [4]



Примечание.

\* Клетки, экспрессирующие фенотипические маркеры нормальных человеческих энтероцитов.

вам, и доказанные эффекты одного штамма не могут быть экстраполированы на другой. То есть клиническая эффективность каждого штамма должна быть подтверждена специальными исследованиями.

Особое место в научной литературе занимает изучение влияния LGG на иммунный ответ. Клиническими маркерами влияния того или иного агента на иммунную систему *in vivo* являются: динамика заболеваемости, модуляция вакцинального ответа (уровень выработки вакциносpezifических антител), общий уровень выработки антител, а также патогенспецифических антител, формирование толерантности к антигенам и степень аллергизации организма [16]. Перечисленные характеристики были описаны и для LGG (табл. 2). Например, в исследовании Н. Szajewska и соавт. дети, госпитализированные по различным (неинфекционным) причинам в гастроэнтерологическое отделение, получали LGG или плацебо дважды в день [7]. Частота ротавирусной инфекции была в обеих группах схожей, но риск развития ротавирусного гастроэнтерита оказался значительно ниже в группе LGG.

Таблица 1. Эффекты LGG на организм человека

Эффект	Клинические проявления	Исследование
Антиинфекционное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями</li> <li>Снижение заболеваемости/облегчение течения ротавирусной диареи</li> </ul>	[7, 8]
Снижение частоты развития «диареи путешественников»	3,9% — в группе, получавшей пробиотик и 7,4% в контрольной группе ( $p = 0,05$ )	[9]
Положительное влияние на работу кишечника	<ul style="list-style-type: none"> <li>Профилактика запора</li> <li>Снижение метеоризма, в том числе при приеме растительной клетчатки</li> </ul>	[10]
Усиление иммунного ответа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в детских коллективах</li> <li>Активация поствакцинального иммунитета</li> </ul>	[1]
Антиаллергическое действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>Положительное влияние на течение атопического дерматита (на фоне традиционного лечения)</li> <li>Профилактический эффект в отношении развития атопии у детей, в том числе при назначении беременным женщинам и кормящим матерям</li> </ul>	[11]
Антиканцерогенное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>Расщепление токсинов в кишечнике</li> <li>Связывание афлатоксинов</li> </ul>	[12]
Антикариозное действие	Положительное влияние на состав микрофлоры полости рта	[9]
Снижение частоты развития диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение частоты жидкого стула с 48 до 18% (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>Снижение частоты болей в желудке с 15 до 4% (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>	[13]

56

Таблица 2. Влияние LGG на риск развития инфекционных заболеваний

Эффект	Ежедневная доза LGG	Длительность исследования	Характеристика группы	Возраст	Исследование
Снижение частоты развития острой диареи, особенно у детей на искусственном вскармливании	$3,7 \times 10^{10}$	15 мес	Здоровые дети	6–24 мес	[17]
Снижение частоты развития диареи различной этиологии, в том числе ротавирусной	$1-2 \times 10^8$	Во время пребывания в стационаре	Дети, госпитализированные по различным причинам (неинфекционным)	$11,6 \pm 8,7$ мес	[8]
Уменьшение числа дней пропуска вследствие респираторной инфекции, снижение общей заболеваемости, уменьшение числа случаев назначения антибиотиков	$1-2 \times 10^8$	7 мес	Здоровые дети в детском учреждении	1–6 лет	[7]
Тенденция к снижению общей заболеваемости, снижение частоты и длительности диареи после марафона	$4 \times 10^{10}$	3 мес	Здоровые спортсмены	23–69 лет	[18]

К. Hatakka и соавт. изучали влияние молочного продукта, содержащего LGG, на детей, посещающих детские учреждения дневного пребывания [8]. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями в таких учреждениях традиционно высокая, особенно в зимний период. Исследование длилось 7 мес, в нем участвовали 570 детей из 18 детских учреждений. Обследованные были разделены на 2 группы, одна получала обогащенный молочный продукт, другая — обычный. Среднее потребление продукта составило 260 мл/сут с концентрацией пробиотика —  $1-2 \times 10^8$ . Контроль состояния здоровья и проводимой (в случае необходимости) терапии осуществлялся ежедневно родителями и медицинским персоналом. Отмечено, что дети, получавшие обогащенный продукт, реже пропус-

кали посещения детского учреждения по причине инфекционных заболеваний. На 17% снизилась заболеваемость респираторными инфекциями, на 21% — заболеваниями среднего уха. Необходимость назначения антибиотиков уменьшилась на 19% [8]. Влияние LGG на активность вакцинального иммунитета также служит достоверным признаком, подтверждающим активацию иммунного ответа пробиотиком. Повышение выработки антител при вакцинации показано как у детей, так и у взрослых волонтеров [19, 20] (табл. 3). Влияние пробиотика на выработку антител подтверждается достоверным увеличением числа плазматических клеток в слизистой оболочке кишечника у лиц, получавших LGG в период ротавирусной инфекции. Увеличение

Таблица 3. Влияние LGG на выработку антител

Характеристика группы	Исследование	Возраст, мес	Ежедневная доза LGG	Длительность исследования, дни	Число Ig-продуцирующих клеток (острый период)			Число антиген специфических Ig-продуцирующих клеток (восстановление)		
					IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
Острая диарея (ротавирусная инфекция)	[20]	16 ± 6	10 <sup>10</sup> ×10 <sup>11</sup>	26	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	±	±
		1,3–38,4	2×10 <sup>10</sup>	35	↑	↑	↑	↑↑	±	±
	[21]	18 ± 9	10 <sup>10</sup>	26	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	±
Здоровые дети (противоротавирусная вакцинация)	[8]	2–4	10 <sup>11</sup>	35	±	±	±	±	Нет данных*	↑↑ (на 8-й день)
Здоровые взрослые (противополиомиелитная вакцинация)	[11]	20–30 лет	10 <sup>10</sup>	35	Нет данных	Нет данных	Нет данных	↑↑	↑	±

Примечание:

\* Повышение уровня специфического IgG; ↑↑ — статистически значимое повышение ( $p < 0,05$ );

↑ — повышение, не подтвержденное статистически ( $p < 0,1$ ); ± — различий нет.

продукции IgA (а в одном исследовании — IgG) сохранялись в течение 3–4 нед после инфекции [21, 22]. Механизм иммуномодулирующего влияния LGG частично показан в исследованиях *in vitro*. Указанный пробиотик индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых Th1 лимфоцитами, тогда как в отношении

Th2 клеток данный эффект отсутствует. LGG активируют нуклеарный фактор NF-κB, являющийся активатором отдельных механизмов реализации врожденного иммунитета, и Toll-рецепторов, отвечающих за распознавание бактериального лиганда. В исследованиях у животных установлено усиление пролиферации T и B лимфоцитов селезенки [23].

57

## Био Баланс® - ежедневный вклад в Ваше здоровье!

Компания ЮНИМИЛК на эксклюзивных правах представляет в России уникальный пробиотик LGG™ в продуктах Био Баланс®

LGG™ - штамм молочнокислых бактерий, разработанный специалистами научного центра Valio, который уже не одно десятилетие используется для обогащения продуктов питания в странах Северной Европы. Широкая база научных исследований подтверждает уникальные свойства LGG™: доказанно усиливает иммунологическую защиту организма и нормализует работу пищеварения.

Сочетая всю пользу свежего молока с подтвержденной пробиотической активностью LGG™, Био Баланс® каждый день дарит Вам здоровье и возрождает внутреннюю энергию к жизни.

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

В ряде исследований, проведенных у людей, показано разнонаправленное влияние LGG на иммунитет при различных состояниях: ускорение формирования рецепторов у фагоцитирующих нейтрофилов здоровых при подавлении аналогичного ответа у гиперчувствительных испытуемых при провокации молоком [22]. Е.А. Корниенко и соавт. показали иммуномодулирующее действие LGG, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки IgA, а также — подавлении активности провоспалительных цитокинов [24]. Вероятно, именно данный регуляторный эффект частично объясняет эффективность LGG в профилактике аллергических заболеваний. Показательно исследование финских авторов, в которое было включено 159 детей из семей с высоким риском развития аллергии. Были выделены 2 группы — одна получала пробиотик, другая — плацебо. Женщины начинали принимать LGG в период беременности и продолжали прием до 6-месячного возраста ребенка. В случае перехода на искусственное вскармливание пробиотик назначался ребенку. К 2-летнему возрасту детей были выявлены существенные различия: атопические заболевания развились у каждого 2-го ребенка в группе плацебо и лишь у каждого 4-го в группе, получавших LGG. Причем никакой разницы в эффектах при приеме пробиотика матерью или ребенком не отмечено. Наблюдение за детьми проводили до 7-летнего возраста и указанные различия в частоте аллергических заболеваний сохранялись [25, 26].

Полностью механизмы профилактического действия LGG еще не выяснены. Микробная флора влияет на баланс Th1/Th2, что предопределяет развитие оральной толерантности. Иммунные клетки Th2 продуцируют интерлейкин

(ИЛ) 4, который важен для активации эозинофилов. Казеин (и другие пищевые антигены) усиливают индуцированную митогеном пролиферацию лимфоцитов при атопических заболеваниях. Расщепленные под действием LGG казеины снижают продукцию лимфоцитами ИЛ 4, иРНК ИЛ 2, ИФН  $\gamma$ , подавляют *in vitro* активацию Т клеток [26]. Традиционно считается, что продукты питания — это одно, а лекарства — совсем другое. Однако появление на рынке «функциональных продуктов» меняет эту точку зрения. Функциональные продукты составляют более половины всех продуктов питания в Японии, широко представлены они и в других странах. В последние годы над обогащением продуктов питания функциональными ингредиентами, в том числе пробиотиками, активно работают отечественные компании. В 2009 г. компания Юнимилл обновила свои хорошо себя зарекомендовавшие свежие кисломолочные продукты Био Баланс, усовершенствовав рецептуру путем включения в продукт пробиотика LGG ( $10^8$ – $10^7$  КОЕ/мл). Таким образом, стакан продукта обеспечивает  $2 \times 10^8$  КОЕ микроорганизмов штамма LGG, что соответствует минимальной суточной дозе с доказанным клиническим эффектом. Многочисленные исследования показывают, что употребление LGG с кисломолочными продуктами позволяет добиться положительного эффекта при меньшей дозировке, чем в капсульной форме. Вероятно, это связано с «защитными» эффектами молока на пробиотик, которые улучшают его выживаемость. Таким образом, исследования демонстрируют существенное положительное влияние LGG на организм человека, в первую очередь — в профилактике и лечении инфекционных и профилактике аллергических заболеваний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hatakka K., Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases — clinical evidence // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — № 14. — P. 1351–1367.
- Hooper L., Wong M., Thelin A. et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // *Science.* — 2001. — V. 291. — P. 881–884.
- Marteau P., Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 38. — P. 67–69.
- Goldin B.R., Gorbach S.L., Saxelin M. et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — V. 37, № 1. — P. 121–128.
- Lim K. Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacteria* // *J. Dairy Sci.* — 1993. — V. 76. — P. 2168–2174.
- Saxelin M. Safety of commercial products with viable *Lactobacillus* strains // *Infec. Dis. Clin. Pract.* — 1996. — V. 5. — P. 331–335.
- Szajewska H., Kotovska M., Mrukowicz J., et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 361–365.
- Hatakka K., Savilahti E., Ponka A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomized trial // *B.M.J.* — 2001. — V. 322. — P. 1351–1367.
- Saxelin M. LGG — Summation: *Lactobacillus* GG and its health effects. — Helsinki: Valio Ltd., 2002. — 60 p.
- Saavedra J.M., Long term consumption of infants formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 79. — P. 261–267.
- Isolauri E., Suomalainen H. Probiotics: effects on immunity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — V. 73. — P. 444–450.
- Guandalini S. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea // *J.P.G.N.* — 2000. — V. 30. — P. 54–60.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 564–568.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И. Детская гастроэнтерология на компакт-диске. — М.: Пасомар, 2003. — С. 400.
- Szajewska H., Skorka A., Ruszczynski M. et al. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhea in children // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — V. 25. — P. 871–881.
- Albers R., Antoine J., Bourdet-Sicard R. et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies // *Br. J. Nutr.* — 2005. — V. 94. — P. 452–481.
- Oberhelman R. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 134. — P. 15–20.
- Kekkonen R., Vasankari T., Vuorimaa T. et al. The effect of probiotic on respiratory infection and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners // *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* — 2007. — V. 17. — P. 352–363.
- Isolauri E., Joensuu J., Suomalainen H. et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus* GG // *Vaccine.* — 1995. — V. 13. — P. 310–312.
- De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/18, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 // *Clin. Nutr.* — 2005. — V. 24. — P. 481–491.
- Kaila M., Isolauri E., Saxelin M. et al. Viable versus inactivated *Lactobacillus* GG in acute rotavirus diarrhea // *Arch. Dis. Child.* — 1995. — V. 72. — P. 51–53.
- Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M. et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1995. — P. 20, № 3. — P. 333–338.
- Miettinen M., *Lactobacilli* and *Streptococci* activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages // *J. Immunol.* — 2000. — V. 1, № 64. — P. 253–258.
- Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // *Фарматека.* — 2005. — № 7. — С. 68–70.
- Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — V. 361, № 9372. — P. 1869–1871.
- Mylliluoma E. LGG and immune response. — Helsinki: Valio Ltd., 2008.

**П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 2

### Контактная информация:

Литвицкий Петр Францевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 15.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

*В лекции обсуждаются роль и механизмы реализации биомеханических, физико-химических и биологических факторов системы неспецифической защиты организма. Характеризуются основные клеточные и гуморальные факторы этой системы, анализируются этиология, патогенез и основные проявления синдромов недостаточности системы иммунобиологического надзора организма, развивающихся в результате нарушения механизмов врожденного иммунитета.*

**Ключевые слова:** биомеханические и физико-химические факторы защиты, естественные киллеры, механизмы цитолиза, синдромы недостаточности врожденного иммунитета.

### СИСТЕМА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА И СИНДРОМЫ ЕЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эффективную и быструю защиту организма от многочисленных неантигенных патогенных факторов, в большой мере, обеспечивает комплекс взаимосвязанных механизмов неспецифической резистентности системы иммунобиологического надзора (СИБН). Именно эти механизмы реализуют практически немедленный ответ на появление в организме чужеродного агента. Кроме того, особенностью механизмов резистентности системы врожденного иммунитета является то, что вовлечение их в реакцию защиты не связано (в отличие от специфической — иммунной реакции) с клональной селекцией лимфоцитов, вызываемой антигеном.

Активация механизмов врожденного иммунитета вызывается другими стимулами. Наиболее часто —

взаимодействием «консервативных» структур микроорганизмов, получивших название «патогенассоциированных» молекул (PAMP — pathogen-associated molecular patterns) с «образраспознающими» рецепторами (pattern-recognition receptors — PRR) клеток, обладающих фагоцитарной активностью. Эти клетки, в свою очередь, представляют (презентируют) информацию о PAMP иммуноцитам, которые формируют весьма эффективную — специфическую защиту организма. Важно, что механизмы системы врожденного иммунитета не обладают «памятью», и их ответ на патоген каждый раз формируется заново. Но повторный контакт его с клетками СИБН (включая иммуноциты) обеспечивает эффективный ответ, который формируется уже при участии механизмов обеих ее систем: и врожденного и адаптивного иммунитета. Значение факторов физических, химических и биологических неспецифической защиты организма представлено в табл. 1 и 2.

**P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova**

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part II

*The role and mechanisms of realization of biomechanical, physical, chemical and biological factors of system of non-specific defense of organism are discussed in this article. Authors characterize the main cell and humoral factors of this system; analyze etiology, pathogenesis and main signs of syndromes of insufficiency of immunosurveillance of organism, developing as a result of disorders of inborn immunity mechanisms.*

**Key words:** biomechanical and physical, chemical factors of defense, natural killers, cytolysis mechanisms, syndrome of inborn immunity insufficiency.

Таблица 1. Факторы и механизмы системы неспецифической резистентности организма и их нарушения

Ткани, органы, системы	Факторы и механизмы защиты организма			Причины инактивации факторов и механизмов защиты организма
	физические	химические	биологические	
Кожа	Механическая задержка патогенов, слущивание клеточных слоев	Бактерицидное действие органических кислот, секретов потовых и сальных желез, антимикробных пептидов	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Нарушение целостности кожного покрова и слизистых оболочек при травме, ожоге, трофической язве, дерматитах
Слизистые оболочки	Ингибирование адгезии микробов, механическая задержка и смывание патогенов слюной, слезной жидкостью, секретами	Бактерицидное действие лизоцима, свободных радикалов, лактоферрина, секреторных иммуноглобулинов	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Расстройства секреции слюны, слезной жидкости, других секретов; дисфункции потовых и сальных желез; недостаточность IgA
Слизистая оболочка дыхательных путей	Мукоцилиарный транспорт микробов	Бактерицидное действие сурфактанта	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Цилиарная дискинезия; избыток слизи; недостаточность сурфактанта
Желудочно-кишечный тракт	Перистальтика кишечника, диарея, рвота	Бактерицидное действие кислой среды желудка, щелочной среды кишечника, тиоцианатов, лизоцима, миелопероксидазы, лактоферрина, катионных белков, желчных кислот	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Снижение желудочной секреции; дисбактериоз; ахолия
Мочеполовая система	Механическое удаление микробов с током мочи	Бактерицидное действие кислой среды мочи, лизоцима, вагинального лактата, спермина	Колонизационная резистентность нормальной микрофлоры	Дисбактериоз (часто вследствие применения антибактериальных препаратов); нарушение оттока мочи; простатит

Основа физических факторов — анатомические барьеры (кожа и слизистые оболочки). Они служат первой линией защиты против проникновения в организм возбудителей инфекций и других патогенных факторов. Строение и другие свойства, секреторные вещества физических и химических барьеров препятствуют микробам попасть во внутреннюю среду организма, уничтожают их, либо подавляют их рост. Чаще всего входными воротами инфекции служит кожа и слизистые оболочки дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем. Если первый защитный барьер оказался неэффективным, то патоген, попадая в ткань и повреждая ее, закономерно вызывает воспалительную и иммуно-аллергическую реакции. Воспаление играет протективную роль, рекрутируя и активируя неспецифические и специфические факторы и механизмы резистентности организма. Если и они оказываются неэффективными или недостаточными, патогенный фактор приводит к нарушению структуры и функции пораженного органа или ткани. Генерализация процесса происходит тогда, когда повреждение не ограничивается очагом первичного воздействия. Патогенный фактор, продукты его превращения и воздействия на структуры организма, попадают в интерстиций, лимфу, а затем и в кровь. Недостаточ-

ность механизмов защиты может быть первым шагом к развитию иммунопатологических реакций, процессов и состояний.

#### Биомеханические факторы

Кожа и слизистые оболочки эффективно защищают от патогенов. Необходимое условие проникновения многих возбудителей в организм — наличие микротравм кожи и слизистых оболочек, укусы кровососущих насекомых.

**Кожные покровы** снабжены «непрístupным» многослойным эпителием. Эта «линия обороны» подкреплена секретами кожных желез и постоянным слущиванием клеток эпидермиса.

Нарушение целостности эпидермиса (например, при травмах или ожогах) — важная предпосылка для микробных инвазий, особенно при контактах с инфицированными субстратами (почва, растительные остатки и т.д.). Кожа снабжена мощными факторами СИБН (например, клетками системы мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитами). Она содержит антимикробные пептиды кателицидины (LL37) и  $\beta$ -дефенсины.

**Кателицидины** — группа пептидов, синтезируемых фагоцитами и эпителиальными клетками. Они различа-

**Таблица 2.** Неспецифические механизмы и факторы, препятствующие проникновению в организм микробов и элиминации их из организма

Ткани, органы, системы	Типы клеток	Механизмы и факторы
<b>ФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ</b>		
Кожа	Эпидермис и многослойный эпителий слизистых оболочек	Механическая задержка микробов, сдвигание инфицированных клеток
Слизистые оболочки	Каемчатый и мерцательный эпителий	Ингибирование адгезии микроорганизмов, мукоцилиарный транспорт
	Разные виды эпителия	Механическая задержка микробов, смывание их слюной, слезной жидкостью, секретами
	Секреторный эпителий	Выделение секрета, смывающего микробы
<b>ХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ</b>		
Кожа	Потовые и сальные железы	Органические кислоты (закисление среды)
Слизистые оболочки	Париетальные клетки желудка	Соляная кислота (бактерицидное действие)
	Секреторные клетки	Бактерицидные и бактериостатические вещества
	Полиморфноядерные лейкоциты	Лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин
Легкие	Альвеолоциты, альвеолярные макрофаги, эпителий дыхательных путей	Сурфактант, фагоцитоз, кателицидины (бактерицидные пептиды)
Верхний отдел ЖКТ — слюнные железы	Полиморфноядерные лейкоциты, клетки Панета	Тиоцианаты, лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин, катионные белки, $\alpha$ -дефенсины, бактерицидные пептиды
Нижний отдел ЖКТ	Нормальная микрофлора	Желчь, желчные кислоты, бактерицидные низкомолекулярные жирные кислоты
Мочеполовая система	Эпителий, гранулоциты, ткань яичек, сперма	$\beta$ -дефенсины, бактерицидные пептиды, кателицидины, спермин (рН-зависимый полиамин, ингибирующий рост грамположительных бактерий)

ются по первичной структуре, хотя и имеют сходные компоненты молекул-предшественниц. К ним относятся белки, гомологичные ингибитору катепсина L, LL37-пептид нейтрофилов и эпителиальных клеток человека. Бактерицидное действие большинства антимикробных пептидов обеспечивается деполяризацией под их влиянием мембран клеток-мишеней, нарушением целостности их цитолеммы, утечкой и/или накоплением в них избытка ионов, а также гипергидратацией микробных клеток.

**$\beta$ -дефенсины** — представители группы лизосомальных катионных белков со щелочными свойствами.  $\beta$ -дефенсины обладают мощным внеклеточным бактерицидным действием на поверхности кожи и слизистых оболочек, а также — в очаге воспаления. Внутри фагоцитов дефенсины участвуют в уничтожении поглощенных микроорганизмов.

**Слизистые оболочки** имеют специализированные анатомические структуры (например, реснички мерцательного эпителия трахеи). Покрытые слизью реснички формируют волны однонаправленных колебаний и перемещают слизь с заключенными в ней инородными частицами к выходу из дыхательных путей по поверхности эпителия. Этот процесс получил название мукоцилиарного транспорта. Нарушение этого транспорта развивается при курении, синдроме цилиарной дискинезии или при избытке слизи (например, у пациентов с бронхиальной астмой).

#### Физико-химические факторы

Биомеханические барьерные свойства кожи потенцируются секретами кожных желез. Последние вырабатывают бактерицидные вещества (например, жирные кислоты), либо обеспечивают снижение pH кожи за счет секреции кислот (уксусной, молочной, пировиноградной и др.). Слизистые оболочки также обладают множеством защитных факторов: от кислых значений pH желудка до секреции ими ферментов и антител (табл. 3).

**Слизь.** Слизистые оболочки покрыты слоем слизи — гелеобразного гликопротеинового вещества, задерживающего и фиксирующего различные объекты, в том числе микроорганизмы. Слизь гидрофильна, в связи с чем в нее могут диффундировать многие образующиеся в организме вещества, в том числе бактерицидные (например, лизоцим и пероксидазы).

**Лизоцим (мурамидаза).** В отделяемом слизистых оболочек содержится лизоцим — фермент, лизирующий пептидогликан муреин клеточной стенки преимущественно грамположительных бактерий. Лизоцим присутствует и в других жидкостях организма (например, в слюне, в слезной жидкости).

**Сурфактант.** В нижних участках воздухоносных путей и дыхательном секторе легких слизи нет, но поверхность эпителия покрыта слоем сурфактанта — поверхностно-активного вещества, участвующего в фиксации и уничтожении грамположительных бактерий.

Таблица 3. Эффекты гуморальных факторов системы неспецифической резистентности организма

Факторы	Источники	Эффекты
<b>Ионы и низкомолекулярные соединения</b>		
Низкий $pO_2$ в тканях, активные формы кислорода ( $OH^-$ , $O_2$ , $H_2O_2$ )	Фагоциты, микробы	Угнетение роста микробов; бактерицидный эффект активных форм кислорода
Ионы галогенов ( $Cl^-$ и др.)	Биологические жидкости	Бактерицидный эффект при реагировании $Cl^-$ с миелопероксидазой и $H_2O_2$
Ионы $H^+$ (высокие концентрации)	Фагоциты и другие клетки	Бактерицидный эффект
Жирные кислоты	Метаболиты фагоцитов и других клеток	Бактерицидный эффект при низких значениях pH
Фактор активации тромбоцитов	Фагоциты и другие клетки	Агрегация и дегрануляция тромбоцитов; активация макрофагов; ингибирование пролиферации Т клеток
<b>Простые белковые молекулы</b>		
Лактоферрин	Полиморфноядерные лейкоциты	Бактерицидный эффект при связывании $Fe^{2+}$
Трансферрин	Печень	Бактерицидный эффект при связывании $Fe^{2+}$
Интерфероны	Клетки, инфицированные вирусами	Подавление размножения вирусов
ИЛ 1	Клетки системы мононуклеарных фагоцитов	Развитие лихорадки; бактерицидный эффект белков острой фазы; повышение адгезивности эндотелия
ИЛ 6	Фагоциты, эндотелиоциты	Стимуляция реакции острой фазы и пролиферации В клеток
ИЛ 8	Активированные фагоциты и другие клетки	Стимуляция хемотаксиса фагоцитов
ФНО $\alpha$	Макрофаги; другие клетки	Многофакторный цитотоксический эффект; активация продукции белков острой фазы
Лизоцим (мурамидаза)	Фагоциты	Бактерицидный эффект (гидролиз муреина клеточной стенки бактерий)
$\beta$ -лизины	Тромбоциты	Бактерицидный эффект
Фибронектин	Макрофаги, фибробласты	Опсонизация патогена; потенцирование фагоцитоза
Белки острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин)	Гепатоциты	Опсонизация патогена; стимуляция хемотаксиса; активация факторов комплемента
Антимикробные пептиды (кателицидины, дефенсины и др.)	Эпителий, гранулоциты	Бактерицидный эффект; регуляция воспаления и адаптивного иммунитета
Белки теплового шока (HSP)	Все клетки	Активация механизмов естественного и адаптивного иммунитета; регуляция апоптоза и функции шаперонов*
Естественные антитела (в основном IgM)	В лимфоциты	Нейтрализация антигенов микробов
<b>Сложные белковые системы</b>		
Факторы системы комплемента	Макрофаги, гепатоциты	Повышение проницаемости стенок сосудов; спазм гладкой мускулатуры; бактерицидный эффект; потенцирование хемотаксиса; опсонизирующее действие
Факторы свертывающей системы крови	Печеночные кининогены, трансформированные специфическими протеазами (калликреинами)	Повышение проницаемости стенок сосудов, их дилатация; развитие болевого синдрома
Фибринопептиды	Фибриноген	Потенцирование хемотаксиса; опсонизирующее действие
Фактор Хагемана	Свертывающий каскад	Тромбообразование; нарушение кровоснабжения в очаге воспаления

Примечание.

\* Шапероны (chaperon — наставник, сопровождающий) — семейство белков, регулирующих свертывание (фолдинг) полипептидных цепей и их протеолиз. Шапероны взаимодействуют с антигенными пептидами и, при участии рецепторов, транспортируют их внутрь антигенпрезентирующих клеток. Синтезированные в клетке молекулы МНС I класса в комплексе с антигенными пептидами (эпитопами) экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток для их представления цитотоксическим Т лимфоцитам.

**Секреторные иммуноглобулины.** Секреторные антитела относятся к специфическим иммунным факторам защиты СИБН. Однако реализуют они эту функцию на путях проникновения инфекционных агентов в организм, потенцируя барьерную роль слизистых оболочек. Секреторные антитела способны фиксировать и нейтрализовать микроорганизмы и паразитов (например, гельминтов) в слизистой оболочке, в просвете кишечника или дыхательных путей. Молекулы секреторного IgA постоянно выделяются на поверхность эпителия желудочно-кишечного (ЖКТ) и респираторного трактов в составе продуцируемых в них секретов. Существенно, что у многих представителей патогенных бактерий обнаружены сериновые sIgA-зависимые протеазы, которые обладают способностью инактивировать защитные sIgA. Секрет слизистой защищает sIgA от протеолиза.

#### **Клеточные механизмы**

Эти механизмы реализуются с участием нескольких типов специализированных клеток организма. Наиболее значимую роль играют следующие.

**Туд-клетки.** Они представляют собой внутриэпителиальную субпопуляцию Туд лимфоцитов с неспецифической активностью, направленной на уничтожение попадающих внутрь клетки микроорганизмов.

**Клетки системы мононуклеарных фагоцитов.** Эти клетки (дендритные, макрофаги, В лимфоциты, эпителиальные, купферовские и др.) осуществляют фагоцитоз, а также переработку (процессинг) и представление (презентацию) информации об антигене лимфоцитам.

**Pit-клетки.** Являются субпопуляцией NK-клеток с фенотипом CD56/CD16. Они сосредоточены в основном в синусоидах печени, слизистой матки, децидуальной оболочке. Pit-клетки уничтожают лимфоциты, которые активируются пищевыми антигенами и антигенами плода, обуславливая тем самым толерантность иммунной системы к этим антигенам.

#### **Микробные факторы**

На коже и слизистых оболочках находится большое число (около 500 видов) различных микроорганизмов, к которым организм человека толерантен. Эти микробы составляют его нормальную микрофлору. Участие этой флоры в реализации механизмов неспецифической резистентности связано с противодействием патогенным микроорганизмам путем как конкурентным, так и с помощью различных веществ: лизоцима, интерферона, молочной и уксусной кислот, антибиотиков и многих других. Нормальная микрофлора кишечника способна разрушать поступающие в него канцерогенные вещества и поддерживать высокую эффективность местного иммунитета.

Важнейшая функция нормальной микрофлоры — участие (в кооперации с организмом хозяина) в обеспечении **колонизационной резистентности**. Под этим термином подразумевается совокупность механизмов, придающих нормальной микрофлоре стабильность и предотвращающих заселение организма посторонними, в том числе патогенными, микробами.

Если колонизационная резистентность организма снижена, возможно развитие эндогенной инфекции или суперинфекции различной локализации. Это происходит из-за роста числа и расширения спектра условнопато-

генных микроорганизмов, их проникновения через стенку кишки или других полых органов.

Транзиторная микрофлора (условнопатогенные и патогенные микроорганизмы), которая контактирует с организмом хозяина, но подвергается бактерицидному действию антимикробных веществ, также участвует в поддержании дееспособности факторов неспецифической резистентности в активированном состоянии, благодаря стимуляции сигнальных рецепторов клеток — эффекторов врожденного иммунитета.

#### **ОСНОВНЫЕ КЛЕТЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СИСТЕМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА**

Если возбудитель преодолевает поверхностные барьеры, то он неизбежно подвергается воздействию механизмов неспецифической защиты СИБН. К основным клеточным факторам врожденного иммунитета относят фагоцитирующие клетки и естественные киллеры (NK-клетки). Они вовлекаются в процесс нейтрализации патогенного агента практически немедленно после его появления в организме. Наряду с этим, эффективным гуморальным фактором врожденного иммунитета является система комплемента. В нее входят белки сыворотки крови, активирующиеся по принципу каскада в ответ на действие патогенного агента. В результате возможен непосредственный цитолиз бактериальных клеток или их опсонизация, облегчающая фагоцитоз. Активность факторов комплемента существенно дополняют различные биологически активные вещества (см. табл. 3). К их числу относятся и медиаторы воспаления: цитокины, эйкозаноиды, белки острой фазы и др.

#### **Естественные киллеры (NK-клетки) как компонент системы неспецифической резистентности организма**

Среди лимфоцитов периферической крови имеется фракция клеток, получившая название «большие гранулярные лимфоциты». Они составляют до 15% всех циркулирующих лимфоцитов крови. Их называют также «нулевые» клетки, из-за отсутствия поверхностных маркеров Т или В лимфоцитов. Морфологически они отличаются наличием многочисленных азурофильных гранул.

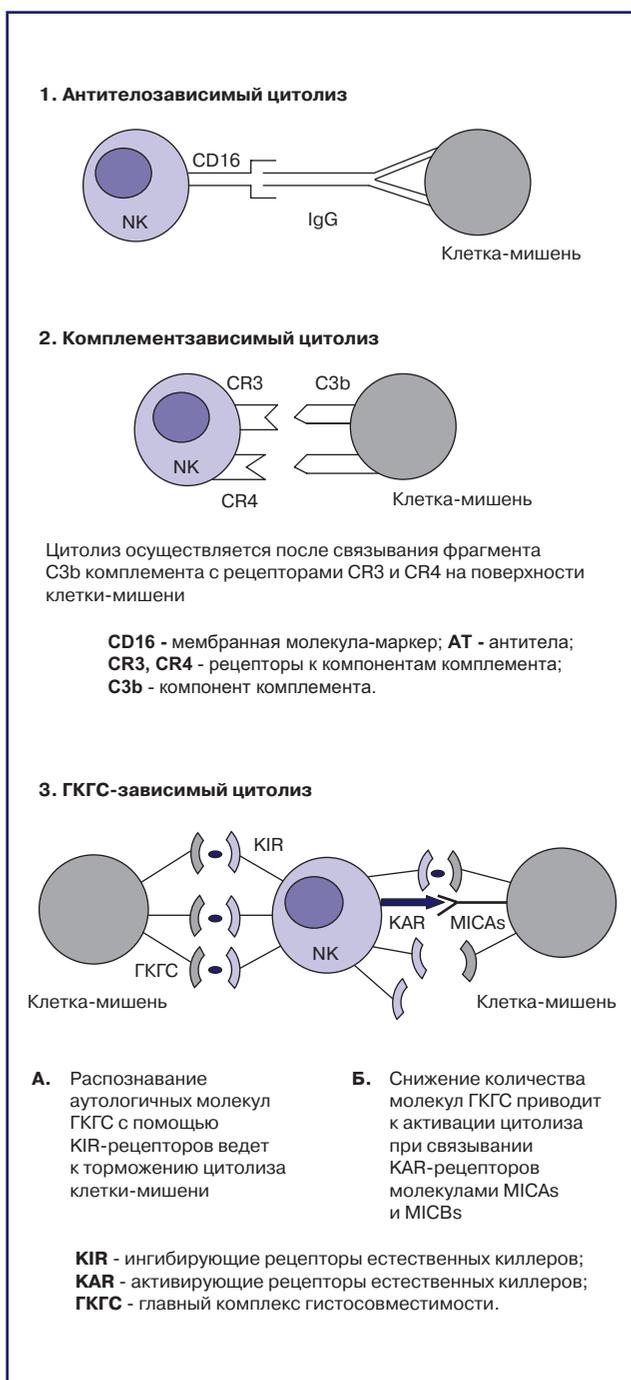
Большую часть этой фракции составляют NK-клетки (от англ. natural killer), или естественные киллеры. Название этих клеток определила их способность уничтожать инфицированные вирусом, опухолевые, стареющие и чрезмерно быстро пролиферирующие клетки. Для осуществления цитотоксичности NK-клеткам не требуется предварительного контакта с клетками-мишенями. NK-клетки лизируют измененные клетки организма за несколько часов, даже не распознавая отдельные антигены. Они также не формируют иммунной памяти.

#### **Механизмы активации NK-клеток, распознавания и деструкции ими клеток-мишеней**

В настоящее время описано несколько вариантов реализации цитолитического эффекта NK-клеток. К числу основных относят следующие.

**Антителозависимый цитолиз.** NK-клетки при этом взаимодействуют с клетками-мишенями, опсонизованными антителами (наиболее часто IgG) и лизируют их. Этот процесс осуществляется благодаря наличию у

**Рис. 1.** Основные механизмы взаимодействия естественных киллеров с клетками-мишенями



НК-клеток рецепторов FcR к IgG (маркером их служит молекула CD16).

**Комплементзависимый цитолиз.** Доказательством функционирования такого механизма служит факт наличия на НК-клетках рецепторов к компонентам комплемента CR3, CR4 и другим, которые способны связываться с фрагментом C3b на цитолемме клетки-мишени и приводить к их деструкции.

**Лектинзависимый цитолиз.** Показано, что НК-клетки обнаруживают клетки-мишени с помощью специализированных рецепторов, которые представляют собой молекулы с лектиноподобной распознающей способностью. К ним относят высокомолекулярный гликопроте-

ин НКр.46, НКр.44, НКр.30 (natural cytotoxicity receptors). Контакт естественных киллеров с гетерогенными клетками способствует также молекула адгезии CD56. После обнаружения и контакта НК-клетки с поврежденной, опухолевой или вирусосодержащей клеткой активируются механизмы ее цитолиза.

**Цитокинзависимый цитолиз.** Известен факт экспрессии НК-клетками рецепторов к молекулам адгезии и белкам теплового шока. Число их значительно возрастает в процессе повреждения собственных клеток организма и при их опухолевой трансформации. На НК-клетках определяются также рецепторы к хемокинам (CCR2 и CCR5). Наличие маркеров адгезивных молекул и хемокинов подтверждает значимость участия цитокинов, лейкоцитов, а также межклеточных контактов в механизме деструкции клеток-мишеней.

**ГКГС-зависимый цитолиз.** Киллерная активность НК-клеток зависит от количества молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (ГКГС I) на поверхности клеток-мишеней. Естественные киллеры запрограммированы на реализацию процесса цитолиза, в том случае если не происходит связывания их рецепторов с ГКГС I клетки-мишени. Поскольку у опухолевых и пораженных вирусом клеток число молекул ГКГС I, как правило, снижено, способность НК-клеток разрушать их возрастает. Снижение количества антигенов ГКГС I на поверхности вирусинфицированных и опухолевых клеток уменьшает цитотоксичность Т лимфоцитов киллеров, но открывает для атаки со стороны НК-клеток (рис. 1).

Активация естественных киллеров, обеспечивающая «сигнал к ликвидации», происходит при связывании KAR-рецепторов (от англ. killer activation receptors — киллер-активирующие рецепторы) с молекулами MICAs и MICBs на поверхности поврежденных или трансформированных клеток. Имеются также рецепторы, которые распознают и препятствуют лизису клеток, содержащих аутологичные молекулы ГКГС I. Эти рецепторы обозначили как KIR (от англ. killer inhibitory receptor — рецепторы, подавляющие активность киллеров).

Распознавание KIR-продуктов гена HLA C и HLA-B на поверхности клетки-мишени тормозит цитотоксическую активность НК-клеток. Модификация этих молекул вирусами или метаболитами опухоли приводит к уничтожению клетки-мишени естественными киллерами.

#### Механизмы цитолиза патогенных и поврежденных клеток

НК-клетки уничтожают объект цитолиза с участием перфорина — белка, который образует микропоры в мембране клеток-мишеней. Гранзимы (серинсодержащие эстеразы), проникая через образовавшиеся поры в цитолемме клетки-мишени, индуцируют ее апоптоз. FAS лиганды (CD95) активированных естественных киллеров индуцируют апоптоз, взаимодействуя с FAS-протеином на поверхности клеток-мишеней. Кроме того, через указанные выше поры в клетки-мишени по градиенту концентрации в избытке поступают ионы натрия, кальция и другие. Это обуславливает их последующую гипергидратацию и разрыв клеточных мембран.

НК-клетки вырабатывают также фактор некроза опухоли, обладающий цитотоксической активностью, направленной на угнетение синтеза белка и образование избытка цитотоксических свободных радикалов. Вместе с тем, в гранулах самих НК-клеток содержится хондрои-

тинсульфат А, который способен защитить NK-клетки от аутолиза.

**Регуляция процесса цитолиза.** Активность NK-клеток регулируется цитокинами и многими другими биологически активными веществами. Доказано, что активированные макрофаги продуцируют интерлейкины (ИЛ) 12, ИЛ 15, ИЛ 18, стимулирующие цитотоксическую эффективность NK-клетки.

Интерфероны ИЛ 1, ИЛ 7, ИЛ 12, ИЛ 15, ИЛ 18 и особенно ИЛ 2 усиливают цитотоксичность NK-клеток и расширяют спектр клеток-мишеней для естественных киллеров. Активированные ИЛ 2 NK-клетки называют LAK-клетками (от англ. lymphokine activated killer — киллеры, активированные лимфокинами). Особое значение придается их противоопухолевой активности.

Активированные естественные киллеры сами выделяют цитокины (ИНФ  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $\beta$ , ИЛ 1, ИЛ 2, фактор некроза опухоли — ФНО  $\alpha$  и  $\beta$ , колониестимулирующие и хемотоксические факторы, простагландины, серотонин и др.). Большинство из них участвуют в реализации цитолиза. NK-клетки, в свою очередь, оказывают ответное активирующее влияние на макрофаги, повышая их бактерицидные свойства. Цитотоксическая активность NK-клеток может быть подавлена или значительно снижена. Известно, что эффективность цитолиза падает под влиянием ингибиторов протеиназ, простагландинов, кортикостероидов, прогестерона, эстрадиола, адреностимуляторов. ИЛ 3 и Т супрессоры также способны инактивировать NK-клетки.

Возможна и саморегуляция активности естественных киллеров, которая осуществляется по принципу обратной связи, например, при избытке вырабатываемого ими ИНФ  $\gamma$ .

### Синдромы недостаточности СИБН как следствие нарушения функции NK-клеток

Недостаточность функций NK-клеток наблюдается при наследственных иммунодефицитах (например, при синдроме Шедьяка–Хигаси), а также при пигментной ксеродермии и анемии Фанкони. Описано заболевание, при котором полностью отсутствуют NK-клетки при сохраненной функции Т и В лимфоцитов.

Приобретенное в онтогенезе снижение активности и числа естественных киллеров в клеточной популяции связаны с развитием и быстрой прогрессией вирусных гепатитов, СПИДа, синдрома хронической усталости, ряда иммунных аутоагрессивных заболеваний. Доказано, что низкая эффективность NK-клеток коррелирует с возникновением и быстрой прогрессией опухолей, с меньшей продолжительностью жизни и повышенной смертностью больных с новообразованиями.

Дефицит NK-клеток является относительно редкой патологией. В случае ее возникновения у пациентов часто возникают и тяжело протекают инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями. Особенно это относится к ранним стадиям заболеваний, когда иммунный ответ еще не сформировался и основной механизм защиты связан с естественными киллерами.

### Воспаление как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при его расстройствах

Одним из основных неспецифических компонентов системы иммунобиологического надзора является вос-

паление. Расстройство его может стать причиной ряда синдромов недостаточности механизмов неспецифической резистентности СИБН организма. К числу наиболее значимых процессов, нарушение которых может привести к таким синдромам, относят активацию и миграцию лейкоцитов из сосудистого русла, накопление их в очаге воспаления, фагоцитоз и/или лизис поврежденных, опухолевых и вирусинфицированных клеток.

### Механизмы миграции лейкоцитов

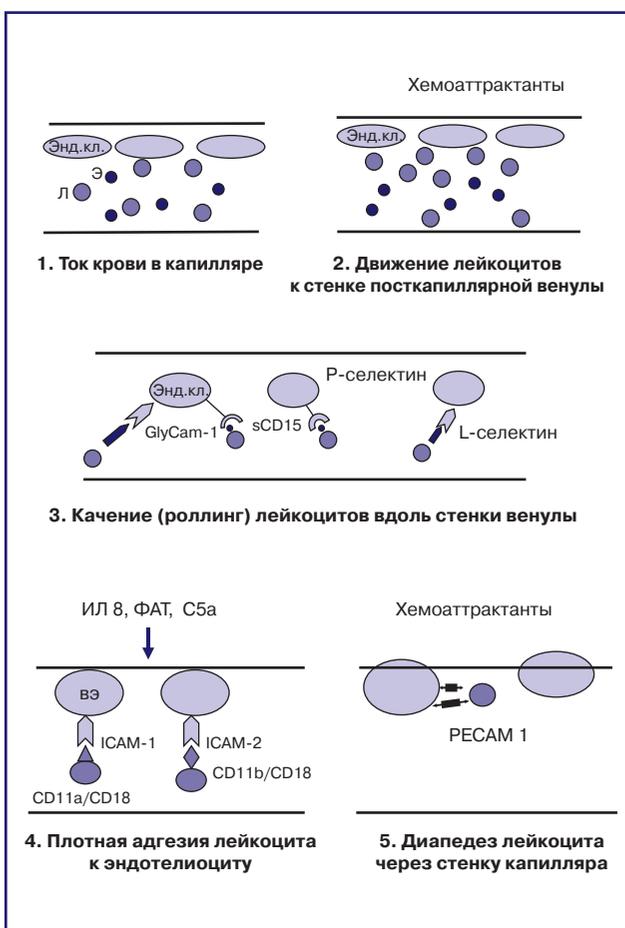
Миграция лейкоцитов — активный и весьма сложный процесс, в котором выделяют несколько этапов, в зависимости от вида взаимодействия лейкоцитов и эндотелиоцитов, а также участия в этом процессе адгезивных молекул и других биологически активных веществ (рис. 2).

Начальный этап миграции лейкоцитов — движение их к стенке сосуда, обращенной к очагу воспаления. Причиной этого является более высокая концентрация хемоаттрактантов у стенки микрососуда на стороне, обращенной к очагу воспаления, а также замедление тока крови (особенно в венах).

К хемоаттрактантам, играющим ведущую роль в инициации процесса миграции лейкоцитов к стенке сосуда, относят:

- продукты, выделяемые патогенными микроорганизмами. Особое место среди них занимают липополисахариды бактерий (эндотоксины) и N-формил-

Рис. 2. Этапы миграции лейкоцитов в очаг воспаления



метионил-лейцил-фенилаланин (FMLP), который в свою очередь индуцирует высвобождение лейкотриена В<sub>4</sub> и гистамина из тучных клеток;

- хемокины (например, ИЛ 8, эотаксин);
- продукты метаболизма факторов комплемента (например, С3а, С5а).

Хемоаттрактанты запускают и поддерживают процесс миграции лейкоцитов за счет активации экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, а также стимулируют их направленное движение к эндотелиоцитам.

На следующем этапе отмечается медленное движение лейкоцитов вдоль стенки микрососуда по поверхности клеток эндотелия («качение», rolling — роллинг лейкоцитов). Ключевую роль в этом перемещении играют L-селектины (CD62L), экспрессирующиеся на поверхности лейкоцитов. L-селектины образуют слабые, обратимые связи с лигандами (GlyCam 1, CD34 и MAdCAM — мукозным адрессином) на поверхности эндотелиальных клеток.

Дальнейшая активация эндотелиальных клеток обеспечивается двумя другими селектинами: P и E, которые в норме на них отсутствуют. Они появляются на эндотелиоцитах под воздействием медиаторов воспаления (гистамина, свободных радикалов, цитокинов и др.). Их лигандами служат другие молекулы гликопротеидов, например sCD15.

Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в процессе прохождения через сосудистую стенку разный спектр молекул адгезии. С P-селектином связана адгезия нейтрофилов и моноцитов. E-селектин поддерживает адгезию лимфоцитов. Мобилизация P-селектина из внутриклеточных депо и экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток происходит уже через 5–10 мин после действия повреждающего фактора. Затем (в течение нескольких часов) на поверхности клеток появляются E-селектины, экспрессируются гены определенных цитокинов и рецепторы для них (для ИЛ 1, интерферона  $\gamma$ , ФНО  $\alpha$ , хемокинов).

P- и E-селектины, взаимодействуя с углеводными детерминантами лейкоцитов sCD15, L-селектины лейкоцитов — с молекулами адгезии GlyCam 1, CD34, MAdCAM, устанавливают с ними обратимый контакт. В результате лейкоцит перекачивается вдоль внутренней поверхности микрососудов.

«Качение» лейкоцитов по эндотелиоцитам замедляет их движение по стенкам капилляров и посткапиллярных венул, увеличивает время их контакта с эндотелием и медиаторами воспаления. Это приводит к изменению характера адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток.

На следующем этапе миграции фагоцитов формируется прочная межклеточная адгезия. Под влиянием преимущественно хемокина ИЛ 8, а также фактора активации тромбоцитов, лейкотриена В<sub>4</sub>, фрагмента компонента комплемента С5а), происходит переключение лейкоцитов на экспрессию других молекул адгезии — интегринов. Они представляют собой молекулы гликопротеидов и имеют структуру гетеродимера. У них единая  $\beta_2$  субъединица, которая связана с различными другими  $\alpha$ -субъединицами:  $\alpha_1\beta_2$  — интегрин (CD11a/CD18) и  $\alpha M\beta_2$  — интегрин (CD11b/CD18). Одновременно при этом активируются рецепторы этих молекул на эндотелиальных

клетках — молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов ICAM 1 (CD54) и ICAM 2 (CD102).

Связывание  $\alpha_1\beta_2$ - и  $\alpha M\beta_2$ -интегринов лейкоцитов с молекулами адгезии ICAM 1 и ICAM 2 на поверхности эндотелиальных клеток обеспечивает плотное прилипание к ним лейкоцитов и задержку их движения к очагу воспаления. Длительная фиксация на поверхности эндотелия создает условия для последующей эффективной миграции лейкоцитов через стенку сосуда.

#### **Движение лейкоцитов через стенку микрососуда.**

Этот этап реализуется путем диапедеза, чему способствует «хемотаксический импульс», исходящий, прежде всего, от хемокинов (вырабатываемых в эндотелиальных клетках) и сокращение эндотелиальных клеток под влиянием цитокинов, в частности — ФНО. В реализации этого механизма участвуют те же интегрины, которые взаимодействуют с молекулами ICAM 1, расположенными на внутренней, латеральной и базальной поверхности эндотелиоцитов и молекулы высокого эндотелия CD44, CD31 (PECAM 1).

Различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, лимфоциты) используют в процессе прохождения через сосудистую стенку разный спектр молекул адгезии.

Миграция лейкоцитов с участием молекулы PECAM 1 (фактор адгезии тромбоцитов к эндотелию) происходит следующим образом: PECAM 1 располагается на боковых поверхностях эндотелиальных клеток. Его концентрация увеличивается по направлению к экстравазальному пространству. Это и обеспечивает движение лейкоцитов между эндотелиоцитами через сосудистую стенку в ткань.

Проникновение лейкоцитов через базальную мембрану микрососудов существенно облегчается в результате высвобождения лейкоцитами гидролитических ферментов: коллагеназ, эластаз, металлопротеиназ. Эти ферменты обеспечивают гидролиз волокон и основного вещества базальной мембраны.

В интерстициальном пространстве мигрировавшие клетки с помощью интегринов находят для себя «точку опоры» на поверхности коллагеновых волокон, молекул ламинина и фибронектина, а также, индуцированных воспалением молекул ICAM 1 на поверхности паренхиматозных клеток тканей и органов.

Медиаторы воспаления стимулируют процессинг антигена в тканевых макрофагах и дендритных клетках. Антигенпредставляющие клетки, содержащие антиген, проникают в лимфоузлы. Там они активируют наивные (не встречавшиеся ранее с антигеном) Т лимфоциты и фагоцитирующие клетки, которые с током крови достигают очага воспаления. Таким образом, в норме воспалительная реакция служит базой для включения адаптивного (специфического) иммунитета.

При нарушении реализации различных звеньев воспалительного процесса развиваются синдромы недостаточности системы неспецифической резистентности организма.

#### **Синдромы недостаточности СИБН, развивающиеся при нарушении миграции лейкоцитов**

Недостаточный синтез, нарушение функционирования адгезивных молекул и расстройство миграции лейкоцитов может носить вторичный (приобретенный) характер (например, при терапии стероидными препаратами,

угнетающими экспрессию ICAM 1 на поверхности эндотелиальных клеток) или быть результатом первичного — генетического дефекта.

**Вторичный недостаток или избыток адгезивных молекул на поверхности клеток.** Этот дефект играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний. **Повышение уровня молекул адгезии**, циркулирующих в биологических жидкостях, и связанное с этим нарушение процесса миграции лейкоцитов наблюдается при сепсисе, системной красной волчанке, васкулитах, хроническом тиреоидите, диффузном токсическом зобе, варикозной болезни, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, неспецифическом язвенном колите, СПИДе и многих других формах патологии.

Избыточная экспрессия молекул адгезии, как и повышенное «слушивание» их с поверхности клеток, свидетельствует о нарушении механизмов регуляции воспаления.

**Снижение адгезивных свойств** лейкоцитов приводит к неспособности фагоцитирующих клеток мигрировать через сосудистую стенку в зону проникновения патогенного агента.

**Наследственными синдромами**, вызванными нарушением экспрессии молекул адгезии, являются частот встречающиеся в клинической практике дефициты молекул адгезии лейкоцитов 1-го и 2-го типов или LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency)-синдромы. Для LAD-синдромов характерен аутосомно-рецессивный тип наследования и нарушение адгезии как гранулоцитов, так и моноцитов и лимфоцитов.

Генетический дефект, лежащий в основе **синдрома LAD 1 типа**, обнаруживается в гене, который расположен на длинном плече 21-й хромосомы и кодирует синтез молекулы CD18. Эта молекула представляет собой общую субъединицу для пула  $\beta_2$ -интегринов, без которых невозможна плотная адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам.

При наследственном дефекте  $\beta_2$ -интегринов развивается дефицит молекул адгезии LFA 1 (leucocyte function associated — ассоциированный с функцией лейкоцитов), а также субъединиц рецепторов комплемента CR3 (MAC1) и CR4 (p150.95). Нарушение адгезии к эндотелию наблюдается у лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и НК-клеток. В результате расстраивается процесс миграции лейкоцитов из кровеносного русла в ткань.

В тяжелых случаях адгезивные молекулы могут отсутствовать на поверхности нейтрофилов даже после активации их цитокинами. При дефиците LFA-1 **возможно прекращение адгезии Т лимфоцитов к клеткам — мишеням и снижение цитотоксической активности НК-клеток.**

С нарушением адгезии наиболее часто сочетается снижение способности лейкоцитов к миграции и хемотаксису, респираторному взрыву, антителозависимой цитотоксичности, фагоцитозу патогенов, даже опсонизированных компонентом комплемента C3bi.

Заболевание проявляется рецидивирующими грибковыми и бактериальными поражениями кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта, половых органов, нарушением заживления ран, перианальными абсцессами, пневмониями, септициемией. Возбудителями гнойных инфекций чаще всего являются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, энтерококки. У новорожденных характерно позднее отделение пуповины и плохое заживление пупочной ранки.

**Синдром дефицита молекул адгезии лейкоцитов второго типа (LAD 2)** связан с дефектом гена, расположенного в 11 хромосоме и кодирующего выработку фукозил трансферазы. Этот фермент необходим для синтеза молекулы сиалил-LewisX (sCD15). Он представляет собой поверхностный гликопротеид, который экспрессируется на мембране гранулоцитов и служит лигандом для Р- и Е-селектинов эндотелиальных клеток.

При синдроме LAD 2 нарушено взаимодействие L-селектина с его лигандом — сиалогликопротеином Sgp50. При отсутствии селектинов полноценное «качение» (роллинг) лейкоцитов вдоль стенки микрососуда становится невозможным. Нарушается также связывание лейкоцитов с эндотелиоцитами и их миграция в интерстициальное пространство. Заболевание проявляется частыми рецидивирующими бактериальными инфекциями кожи, подкожной клетчатки, дыхательных путей. Синдром LAD 2 сочетается с задержкой роста и умственного развития детей. Дефекты адгезии приводят к снижению способности фагоцитирующих клеток мигрировать в очаг воспаления и сопровождаются лейкоцитозом. Прогноз при синдромах LAD 1 и LAD 2 неблагоприятен. Определенный терапевтический успех достигается при применении антибиотиков и трансплантации пациентам костного мозга.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — С.-Пб. — Наука. — 2006. — 261 с.
2. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. — М. — ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — Т. 1. — С. 212–237.
3. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 3th Ed. Elsevier. — 2006. — P. 46–53.
4. Vivier E., Colonna M. Immunology of Natural Killer Cell Receptors. — Springer. — 2006. — 350 p.

**Е.А. Корниенко<sup>1</sup>, С.И. Эрдес<sup>2</sup>, Е.Л. Игуменова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей (по материалам Конгресса педиатров России, 2008)

### Контактная информация:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга

Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134, тел.: (812) 365-75-77

Эрдес Светлана Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-88-41

Статья поступила: 27.02.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

В статье рассматриваются актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: синдром раздраженного кишечника и запоры. Обсуждаются вопросы формирования этих состояний, освещены критерии и рекомендуемые стандарты диагностики, вопросы дифференциальной диагностики. Представлены современные рекомендации терапии синдрома раздраженного кишечника и запоров, включающие как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

**Ключевые слова:** дети, синдром раздраженного кишечника, запоры, диагностика, лечение.

### С.И. ЭРДЕС

#### СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное кишечное расстройство, при котором рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт (по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес) ассоциируются с 2 или более признаками из следующих: облегчение после дефекации; начало связано с изменением частоты и формы (внешнего вида) стула (рис. 1). Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3-х последних месяцев с давностью проявлений не менее 6 мес до обращения по поводу кишечного расстройства к врачу. Кроме того, на сегодняшний день сформулированы дополнительные критерии, которые не являются частью диагностических, но могут быть использованы для подтверждения наличия СРК:

- ненормальная частота стула:
  - не более 3 испражнений в неделю;
  - более 3 испражнений в день;
- ненормальная форма стула:
  - шероховатый/твердый стул или
  - расслабленный (кашицеобразный)/водянистый стул;
- натуживание при дефекации;
- безотлагательность или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

**Рис. 1.** Синдром раздраженного кишечника. Критерии Римского Консенсуса III пересмотра (Longstreth G.F., Gastroenterology, 2006)



Примечание.

\* — Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3-х последних месяцев с началом проявлений не менее 6 месяцев перед диагностикой.

**Ye.A. Korniyenko<sup>1</sup>, S.I. Erdes<sup>2</sup>, Ye.L. Igumenova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

<sup>2</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Actual problems of abdominal pathology in children (according materials of Congress of Russian Pediatricians, 2008)

This article describes actual problems of abdominal pathology in children: irritable colon syndrome and constipation. The questions of forming those state, criteria and standards of diagnostics and treatment, questions of differential diagnostics are discussed. This article presents modern recommendations on treatment of irritable colon syndrome and constipation, including medicinal and other methods of treatment.

**Key words:** children, irritable colon syndrome, constipation, diagnostics, treatment.

У детей диагностические критерии СРК несколько отличаются от таковых для взрослых (рис. 2). Так, для постановки диагноза у ребенка должны присутствовать следующие диагностические критерии: наличие в течение 12 нед (необязательно последовательных) за последние 12 мес абдоминального дискомфорта или болей в сочетании с двумя из следующих трех признаков: купируются после акта дефекации; их начало ассоциируется с изменением частоты стула; их начало ассоциируется с изменением формы каловых масс. При этом у ребенка должны отсутствовать структурные или метаболические нарушения, могущие объяснить данные симптомы. По характеру стула выделяют четыре основных клинических варианта СРК:

- СРК с запорами (IBS-C) — твердый или шероховатый стул более 25% и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул менее 25% из числа опорожнений кишечника;
- СРК с диареей (IBS-D) — расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул более 25% и твердый или шероховатый стул менее 25% из числа опорожнений кишечника;
- смешанный СРК (IBS-M) — твердый или шероховатый стул более 25% и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул более 25% из числа опорожнений кишечника;
- неклассифицированный вариант СРК — недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для первых трех субтипов.

**Рис. 2.** Функциональные расстройства: дети и подростки (от 4 до 18 лет) (Римский консенсус III)

<b>H2. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorder</b>	<b>H2. Функциональные пищеварительные расстройства, связанные с абдоминальной болью</b>
H2a. Functional dyspepsia	H2a. Функциональная диспепсия
H2b. Irritable bowel syndrome	H2b. Синдром раздраженного кишечника
H2c. Abdominal migraine	H2c. Абдоминальная мигрень
H2d. Childhood functional abdominal pain	H2d. Детская функциональная абдоминальная боль
H2d1. Childhood functional abdominal pain syndrome	H2d1. Синдром детской функциональной абдоминальной боли

В соответствии с Римским консенсусом III пересмотрена классификация функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей претерпела существенные изменения (рис. 3). В настоящее время предлагается выделять

**Рис. 3.** Основные клинические формы СРК

В зависимости от ведущего клинического симптома выделяют 3 основных варианта СРК:

- вариант с преобладанием болей и метеоризма;
- вариант с преобладанием запоров;
- вариант с преобладанием диареи

функциональные расстройства новорожденных и детей младшего возраста (до 4 лет) — группа G, функциональные расстройства детей и подростков (в возрасте от 4 до 18 лет) — группа H. СРК помещен в подрубрику H2 — функциональные пищеварительные расстройства, связанные с абдоминальной болью, и имеет градацию H2b.

Диагностика СРК предполагает тщательную оценку жалоб больного. Абдоминальная боль является обязательным компонентом клинической картины СРК. Она может различаться по интенсивности от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной схваткообразной боли. Боль носит рецидивирующий характер, причем периоды обострения могут быть связаны с нарушениями диеты, стрессовыми факторами, перетолчением и т.д. Частой жалобой является ощущение вздутия и распираания живота, чувство быстрого насыщения. Эти симптомы также возникают сразу после еды одновременно с появлением боли и уходят после дефекации. Боли уменьшаются после дефекации и отхождения газов и не беспокоят по ночам. К симптомам, помогающим определять клинический вариант СРК, относятся признаки нарушения транзита кишечного содержимого и самого акта дефекации. Одним из основных дифференциально-диагностических отличий СРК считается отсутствие симптомов в ночное время. Стандарт диагностики синдрома включает также ряд биохимических, копрологических и инструментальных методов исследования (рис. 4).

**Рис. 4.** Диагностика СРК

- Клинический и биохимический анализы крови
- Анализы кала: общий и на скрытую кровь
- Бактериологическое исследование кала
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
- Ректороманоскопия или колоноскопия
- Ирригоскопия
- Гинекологическое исследование
- Консультация психотерапевта

При сборе анамнеза и обследовании пациента особое внимание следует уделить так называемым симптомам тревоги, наличие которых уменьшает вероятность СРК и требует исключения более тяжелой органической патологии. К таковым относят наличие у больного лихорадки, примеси крови в кале, ночной симптоматики, немотивированного похудения, анемии, лейкоцитоза, увеличения СОЭ, изменения биохимических и иммунологических показателей.

Программа дифференциально-диагностического поиска предполагает исключение заболеваний кишечника воспалительной и органической природы, синдрома мальабсорбции, нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (таких, как гастринома, хористама), эндокринных заболеваний (сахарный диабет, тиреотоксикоз), гинекологических заболеваний (эндометриоз), психических заболеваний. Следует учитывать, что несоблюдение режима питания, нарушения диеты, а также прием некоторых лекарственных средств может вызвать появление абдоминального синдрома, метеоризма, диареи.

Лечение детей с СРК включает:

- диетотерапию;
- формирование поведенческих стереотипов, психологическую коррекцию;

- фармакотерапию;
- коррекцию дисбиоза;
- физиотерапию;
- диспансерное наблюдение.

Диетотерапия детей с СРК, сопровождающегося запорами, предполагает включение продуктов, стимулирующих моторику с максимальным количеством клетчатки. Исключаются кисели, крепкий чай, шоколад, протертые каши, сдоба, слизистые супы (рис. 5).

При СРК с диареей рекомендуется включение продуктов с закрепляющим действием. Соответственно, исключаются продукты, стимулирующие опорожнение кишок: пряности, острые и соленые приправы, овощи и фрукты, молоко, черный хлеб, жирные сорта мяса и рыбы, сдобное тесто, холодные напитки (рис. 5). При СРК, протекающем с запором, принципиальное значение имеет изменение стиля жизни, выработка необходимых поведенческих стереотипов ребенка, а именно: тренировка привычки регулярно посещать туалет, документирование каждой дефекации (время, количество, место), правильное «приучение к горшку», поощрение продуктивного сидения в туалете. Родителям не рекомендуют наказывать и стыдить ребенка. В лечении детей с СРК следует повторными курсами применять физиотерапевтические методы воздействия, иглорефлексотерапию, лечебную физкультуру, различные методики психотерапевтического воздействия. В зависимости от тонуса кишечника применяются различные методы физиотерапевтического воздействия: диатермия, электрофорез с лекарственными препаратами на переднюю брюшную стенку, электростимуляция толстой кишки. С успехом используется и иглорефлексотерапия.

Рис. 5. Диетотерапия СРК

**СРК с запорами — включение продуктов, стимулирующих моторику с максимальным количеством клетчатки:**

*овощи и фрукты в сыром виде; молочно-кислые продукты; растительное масло; ржаной хлеб, хлебцы с отрубями; мясо и рыба в любом виде; крупы — гречневая, перловая, ячневая; яйца вкрутую; охлажденные напитки, кроме углекислых.*

**Исключаются кисели, крепкий чай, шоколад, протертые каши, сдоба, слизистые супы**

**СРК с диареей — включение продуктов с закрепляющим действием:**

*белый черствый хлеб, сухари, сухое несдобное печенье, трехдневные кефир и простокваша, сливочное масло, яйца, некрепкий куриный бульон, слизистые супы на воде, рисовый, овсяный или черничный отвары. В мясные паровые блюда вместо хлеба следует добавлять рис.*

**Исключаются продукты, стимулирующие опорожнение кишок: пряности, острые и соленые приправы, овощи и фрукты, молоко, черный хлеб, жирные сорта мяса и рыбы, сдобное тесто, холодные напитки**

Ребенку могут быть необходимы средства, нормализующие состояние нервной системы, или даже наблюдение совместно с психоневрологом. Медикаментозная терапия носит дифференцированный характер, в зависимости от ведущего клинического проявления. Общим является включение в терапию ферментов, а также пре- и пробиотиков (рис. 6).

Рис. 6. Фармакотерапия СРК

**Психотерапевтические средства после консультации психоневролога (при любом варианте СРК)**

**СРК С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ:**

- холинолитики, миотропные спазмолитики;
- средства, уменьшающие метеоризм (Эспумизан, Симетикон и др.);
- пре- и пробиотики;
- ферменты

**СРК С ЗАПОРОМ:**

- препараты, увеличивающие объем каловых масс и облегчающие дефекацию (пищевые волокна, лактулоза);
- слабительные (Гутталакс) — коротким курсом;
- холинолитики, миотропные спазмолитики;
- прокинетики;
- ферменты;
- пре- и пробиотики

**СРК С ДИАРЕЕЙ:**

- средства, обладающие вяжущими, обволакивающими и сорбционными свойствами (Смекта);
- антидиарейные;
- холинолитики, миотропные спазмолитики;
- ферменты;
- пре- и пробиотики

При СРК, протекающем с преобладанием абдоминальной боли, следует использовать спазмолитики (рис. 7). Назначение их также целесообразно пациентам со спастическим компонентом запоров. Хорошую клиническую эффективность демонстрирует гиосцина бутилбромид. Гиосцина бутилбромид представляет собой М-холиноблокатор, тропный к гладкой мускулатуре внутренних органов, в том числе ЖКТ. Будучи четвертичным аммониевым производным, в терапевтических дозах не проникает через гематоэнцефалический барьер. Выпускается в таблетках, покрытых сахарной оболочкой, и свечах, содержащих 10 мг гиосцин-N-бутилбромида. Для гиосцина бутилбромида характерны быстрое наступление спазмолитического действия (через 20–30 минут после приема внутрь) и длительное сохранение эффекта (на протяжении 2–6 ч). Препарат выводится в неизменном виде почками.

Рис. 7. Бускопан: показания для применения в гастроэнтерологии

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Кардиоспазм и эзофагоспазм
- Пилороспазм, спазмы кишки и колики в педиатрии
- Синдром раздраженного кишечника (с абдоминальным синдромом, обусловленным преимущественно спазмом гладкой мускулатуры)
- Билиарная дискинезия
- Холецистит, холелитиаз, постхолецистэктомический синдром
- Острый панкреатит

Преимуществом гиосцина бутилбромида является его низкая биодоступность — лишь небольшое его количество попадает в системный кровоток (рис. 8). Препарат преимущественно концентрируется в спазмированных участках гладких мышц органов-мишеней. С низкой биодоступностью связана минимальная выраженность его системных эффектов. Избирательность действия препарата является решающим показателем при выборе спазмолитика для применения у детей. Гиосцина бутилбромид имеет удобную форму выпуска — в таблетках, покрытых сахарной оболочкой, и ректальных суппозиториях по 10 мг. Препарат назначается детям старше 6 лет по 1–2 таблетки (10 мг) 3 раза в день или по 1 суппозиторию (10 мг) 3 раза в день *per rectum*. Кратность приема зависит от возраста ребенка. Гиосцина бутилбромид может применяться как для кратковременного симптоматического снятия боли в животе, так и для длительной курсовой терапии заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играет спазм. Эффективность и безопасность препарата доказана многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями.

Рис. 8. Требования к препаратам первой ступени

- Высокая спазмолитическая активность
- Высокая скорость наступления спазмолитического эффекта
- Длительный спазмолитический эффект
- Высокая безопасность
- Большой международный опыт применения
- Доступность для населения (низкая стоимость)
- Возможность применения для самолечения (безрецептурные средства)
- Наличие форм для перорального применения

Лечение СРК — сложная задача (рис. 9). Своевременное начало терапии, а также регулярное ее проведение позволяет улучшить прогноз и предупредить развитие осложнений.

Рис. 9. Лечение СРК — задача, выходящая за рамки терапии желудочно-кишечного расстройства

Очень вероятно, что синдром раздраженного кишечника является и не патологией желудочно-кишечного тракта, и не заболеванием центральной нервной системы или психической сферы. Скорее всего, это некое новое бионейропсихосоциальное состояние человека, формирующееся в экстремальных социальных условиях и проявляющееся гипервосприимчивостью и гиперреактивностью организма.

*Синдром раздраженного кишечника.  
Избранные лекции по гастроэнтерологии  
под ред. В.Т. Ивашкина и А.А. Шептулина. — М., 2001*



**Бускопан®**



## Останавливает спазмы, останавливает боль!

Спазмы и боль в животе являются широко распространенным и непредсказуемым болезненным состоянием. В этом случае Вам необходимо эффективное средство, которое быстро устранил боль.

**БУСКОПАН®** — специально разработанное средство на натуральной основе для устранения спазмов и боли в области живота

**БУСКОПАН®** — это быстрое наступление и длительное сохранение спазмолитического эффекта

**БУСКОПАН®** — обладает направленным действием

**БУСКОПАН®** — имеет минимум побочных эффектов

**БУСКОПАН®** — может применяться у детей с 6-ти летнего возраста

БУСКОПАН® продается в аптеках без рецепта врача в форме таблеток, покрытых сахарной оболочкой и в форме суппозиториях ректальных.

Реклама  
Суппозитории ректальные — П № 014739/01 от 29.12.2006  
Таблетки, покрытые сахарной оболочкой — П № 014393/01-2002 от 26.09.2002  
Имеются противопоказания. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Е.А. КОРНИЕНКО****ВИСЦЕРАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ.  
ВОЗМОЖНОСТИ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Боль является реакцией физиологической защиты человека от неблагоприятных воздействий внешней среды или отражением неблагоприятных процессов внутри организма. Возникновение болей разной локализации и характера возможно даже у здорового человека, но упорные или повторяющиеся боли, как правило, свидетельствуют о патологии.

Боли в животе являются одними из наиболее частых жалоб, которые предъявляют дети. Согласно некоторым данным, боли беспокоят примерно половину детей школьного возраста и отмечаются почти у четверти детей раннего возраста. Возможными причинами болей в животе могут быть многочисленные, разнообразные по своей природе заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Поэтому установление причины боли целесообразно начинать с тщательного анализа ее характера и локализации.

По своему механизму боли можно подразделить на соматические и висцеральные, возникновение которых связано, соответственно, с двумя группами рецепторов: соматическими болевыми механорецепторами (ноцицепторами), имеющими высокий порог чувствительности, и висцеральными полимодальными рецепторами, которые при слабом раздражении передают информацию о состоянии органа и лишь при сильной стимуляции дают ощущение боли (рис. 10). Соматическими рецепторами богата париетальная брюшина, брыжейка, они есть в желчных протоках и мочеточниках. Расположены они в основном снаружи органов, поэтому чем глубже поражение, тем вероятнее их раздражение. Соматическая боль характеризуется строгой локализацией в области возбуждения. Пациенты могут указать место ощущения максимума боли одним или двумя пальцами. Как правило, причиной соматической боли в животе являются глубокие воспалительные процессы: аппендицит, панкреатит и т.д. Слизистая оболочка и гладкая мускулатура полых органов — желудка, кишечника, не имеют соматических рецепторов, поэтому патологические процессы, возникающие в них, могут не сопровождаться отчетливым болевым синдромом. Внутренние рецепторы и в нормальных физиологических условиях передают импульсы через волокна блуждающего нерва, что предусматривает осуществление контроля над многочисленными функциями органов. Слабое раздражение этих рецепторов не воспринимается как боль, последняя возникает только при сильном раздражении. Висцеральные рецепторы имеют более широкое поле, поэтому боль не строго локализована. Обычно, указывая на локализацию таких болей, пациенты проводят раскрытой ладонью по всему животу или по большей его части. Учитывая возможность ирра-

диации висцеральных болей, их максимум может ощущаться вовсе не в зоне возникновения (см. рис. 10).

Причиной соматической боли является воспаление, боль обычно длительная или постоянная, ноющего характера, усиливающаяся при движениях, кашле, имеет строгую локализацию. Спазмолитики не купируют такую боль. Причиной висцеральной боли обычно является спазм. Боль имеет приступообразный характер, изменчивую локализацию и интенсивность, склонна к иррадиации. Учитывая преимущественно спастический механизм висцеральной боли, наиболее эффективными в ее лечении часто являются спазмолитики (рис. 11).

**Рис. 11.** Характер боли**Воспаление (соматическая):**

- тупая;
- постоянная или постепенно нарастающая;
- локальная;
- усиливающаяся при движениях, кашле;
- спазмолитики не помогают

**Спазм (висцеральная):**

- приступообразная;
- кратковременная;
- повторяющаяся;
- без четкой локализации;
- с иррадиацией;
- спазмолитики помогают

Типичным примером висцеральной боли является СРК. Экспериментальное введение баллона в разные отделы толстой кишки пациентов с СРК показало, что при разной локализации баллона боль всегда носит распространенный характер, что затрудняет интерпретацию этого диагностического признака (рис. 12).

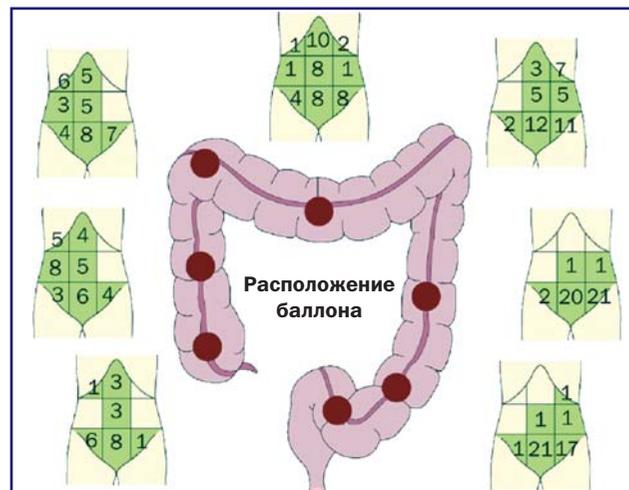
Причиной висцеральных по механизму и рецидивирующих по течению болей в животе у детей могут быть как функциональные, так и органические заболевания, клиническая симптоматика которых может быть очень сходной. В соответствии с Римскими критериями III-го пересмотра следующие функциональные расстройства ЖКТ у детей и подростков проявляются абдоминальной болью,

**Рис. 12.** Возможная локализация висцеральной боли. Субъективная локализация провоцируемой абдоминальной боли у 48 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (Swarbrick и соавт., 1980)**Рис. 10.** Типы боли**Соматическая (париетальная):**

- результат возбуждения высокопороговых механорецепторов (брюшина, брыжейка, желчные пути, мочеточники);
- передается по соматическим нервам в спинной мозг;
- локализована

**Висцеральная:**

- результат возбуждения низкопороговых полимодальных рецепторов;
- передается по волокнам *n. vagus*;
- имеет широкое поле, вследствие пересечения афферентных путей;
- не локализована, склонна к иррадиации



как основным симптомом: функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки, функциональная абдоминальная боль и абдоминальная мигрень.

Перед каждым врачом, сталкивающимся с больным, предъявляющим жалобы на рецидивирующие боли в животе, стоит важная задача дифференциальной диагностики функциональных и органических причин боли. Для функциональных болей характерно отсутствие прогрессирования, меняющийся характер боли, высокая шкала самооценки боли, многочисленные внеабдоминальные жалобы, повышенные требования родителей, проблемы в семье и школе. Тем не менее диагноз функционального заболевания — диагноз исключения, он устанавливается только по результатам лабораторного и инструментального исследований при отсутствии признаков органической патологии.

Несмотря на сходство клинических проявлений большинства функциональных и органических заболеваний ЖКТ, существует целый ряд симптомов, исключающих функциональный характер патологии. Это стереотипно повторяющаяся локальная боль, пробуждение от болей во сне, особое поведение во время приступа (например, особая поза), анорексия, рвота на фоне болей, сопровождающие их упорные запоры или диарея, отставание в физическом развитии или потеря массы, лихорадка, боли в суставах, кровь в стуле. Как при функциональных заболеваниях (функциональная диспепсия, СРК), так и при хроническом воспалении слизистой оболочки ЖКТ причиной развития висцеральной боли может быть повышенная чувствительность рецепторов. При этом как в случае функциональных расстройств, так и в случае хронического воспаления болевой синдром может быть абсолютно сходным.

Поскольку в развитии болевого синдрома имеет значение не только местный уровень (повышение чувствительности рецепторов), но и передача и восприятие болевого сигнала, то центральные механизмы, в частности формирование стойкого очага болевого возбуждения в ЦНС, могут поддерживать и усиливать боль.

Таким образом, причинами висцеральных болей в животе могут быть нарушения иннервации, висцеральная гиперчувствительность, нарушение сокращений гладкой мускулатуры ЖКТ и дисфункция оси «кишечник–мозг» (рис. 13).

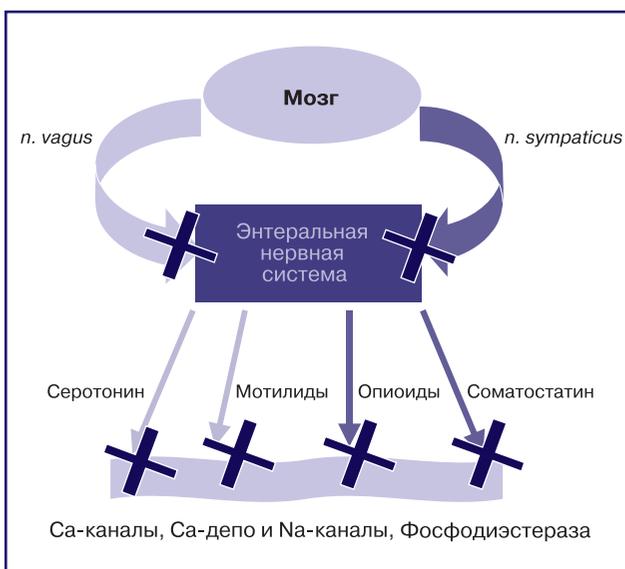
**Рис. 13.** Причины висцеральной боли в животе

- Нарушения иннервации
- Висцеральная гиперчувствительность
- Нарушения работы гладкой мускулатуры
- Дисфункции оси «мозг–кишечник»

В механизмах взаимодействия мозга и кишечника основными путями передачи как афферентных, так и эфферентных сигналов являются волокна блуждающего нерва. Однако современная концепция передачи сигнала через *n. vagus* предусматривает не примитивную одноканальную связь, а обязательное промежуточное участие сложной разветвленной структуры энтеральной нервной системы, имеющей большое сходство по строению с ЦНС и обладающей столь же сложной системой взаимодействия стимулирующих и тормозящих нейротрансмиттеров и гормоноподобных субстанций. Поэтому фармакологическая регуляция моторики ЖКТ и купирование висцеральной боли может иметь разные точки приложения: блокировать или возбуждать рецепторы *n. vagus*, медиаторов энтеральной нервной системы (серотонин, мотилин, опиаты, соматостатин) или реализоваться на уровне гладкой мус-

кулатуры ЖКТ и влиять на процессы внутриклеточного обмена кальция, натрия или АТФ (рис. 14).

**Рис. 14.** Возможные фармакологические способы регуляции моторики и купирования боли



73

Поскольку висцеральная боль как при функциональных, так и при воспалительных заболеваниях обусловлена спазмом гладкой мускулатуры и нарушением моторной функции ЖКТ, спазмолитики являются основой терапии висцеральной боли. Различают 2 группы спазмолитиков: миотропные и нейротропные. К миотропным относятся ингибиторы фосфодиэстеразы, блокаторы  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов. К нейротропным — блокаторы М-холинорецепторов, или холинолитики (рис. 15).

**Рис. 15.** Спазмолитики — основа терапии висцеральной боли

#### Миотропные:

- ингибиторы фосфодиэстеразы:
  - папаверин;
  - дротаверин;
  - бенциклан
- блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов:
  - мебеверин;
  - гемикромон
- блокаторы  $\text{Ca}^{++}$ -каналов:
  - отилония бромид;
  - пинаверия бромид;
  - альверин

#### Нейротропные:

- блокаторы М-холинорецепторов:
  - атропин;
  - метацин;
  - платифиллин;
  - гиосцина бутилбромид

Нейротропные спазмолитики (холинолитики) подразделяют на неселективные (атропин, метацин, хлорозил, платифиллин), которые воздействуют как на М-, так и на Н-холинорецепторы, центральные и периферические, поэтому обладают множеством нежелательных побочных эффектов (например, тахикардия, повышение внутриглазного давления и т.д.). Единственным селективным холинолити-

ком, воздействующим только на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры ЖКТ, является гиосцина бутилбромид (Бускопан) (рис. 16).

**Рис. 16.** Нейротропные спазмолитики: холинолитики (антагонисты М-холинорецепторов)

<p><b>Неселективные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• атропин;</li> <li>• платифиллин;</li> <li>• метацин;</li> <li>• хлорозил</li> </ul> <p><b>Селективные М-холинолитики (спазмолитик направленного действия):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиосцина бутилбромид</li> </ul>
---

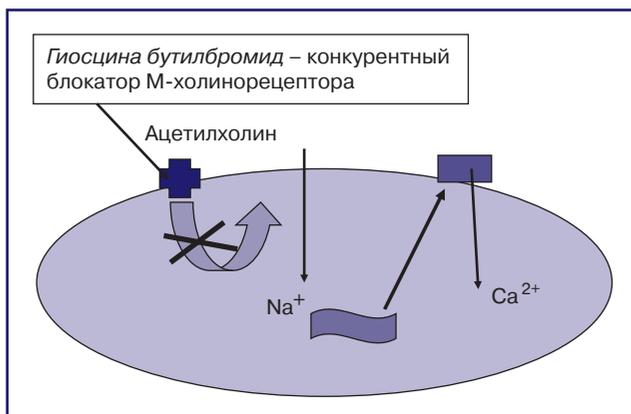
Преимущество гиосцина бутилбромид перед нейротропными спазмолитиками предыдущего поколения заключается в его безопасности: препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывает влияния на ЦНС, не имеет системного воздействия на организм (рис. 17).

**Рис. 17.** Преимущество и безопасность препарата гиосцина бутилбромид по сравнению с неселективными нейротропными спазмолитиками

Преимущество и безопасность	Атропин, платифиллин, метацин, хлорозил	Гиосцина бутилбромид
Проникает через гематоэнцефалический барьер	Да	Нет
Оказывает влияние на ЦНС	Да	Нет
Имеет системное воздействие на организм	Да	Нет

Блокируя М-холинорецепторы гладкой мускулатуры, гиосцина бутилбромид в конечном итоге реализует спазмолитическое действие на уровне кальциевых и натриевых каналов клетки, а также внутриклеточных энергетических механизмов, тем самым достигая более мощного спазмолитического эффекта по сравнению с избирательно влияющими на эти механизмы препаратами (рис. 18).

**Рис. 18.** Механизм действия гиосцина бутилбромид



Гиосцина бутилбромид обладает высокой аффинностью в отношении М-холинорецепторов ЖКТ, он начинает действовать быстро, через 20–30 мин после приема внутрь и через 8–10 мин применения суппозитория ректальных, действует длительно (до 6 ч) и локально. Он практически не всасывается, поэтому не дает системных и побочных эффектов. То есть гиосцина бутилбромид можно назвать спазмолитиком направленного действия (рис. 19).

**Рис. 19.** Фармакокинетика гиосцина бутилбромид

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абсорбция при приеме внутрь 3–8%, при ректальном введении — 3%</li> <li>• Биодоступность при приеме внутрь не более 0,5%</li> <li>• Минимум системных эффектов</li> <li>• Способен быстро купировать боль и препятствовать формированию хронической боли</li> <li>• Наступление эффекта при приеме внутрь — через 20–30 мин (таблетки), через 8–10 мин (суппозитории), продолжительность действия до 6 ч</li> </ul>
--

Гиосцина бутилбромид выпускается в двух формах: таблетки, покрытые сахарной оболочкой, по 10 мг и ректальные свечи по 10 мг. Препарат рекомендован к применению у детей с возраста 6 лет по 1–2 таблетки (или суппозитории) 3 раза в день (рис. 20).

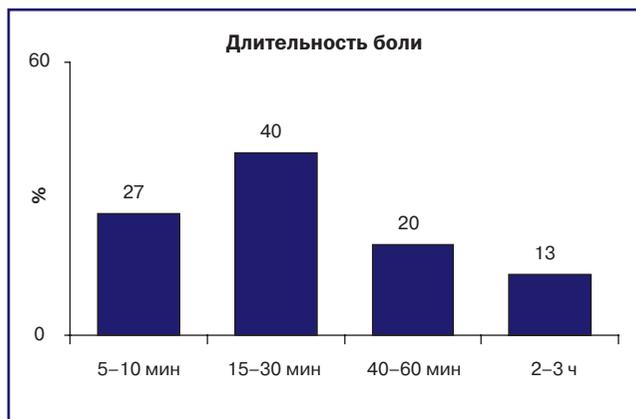
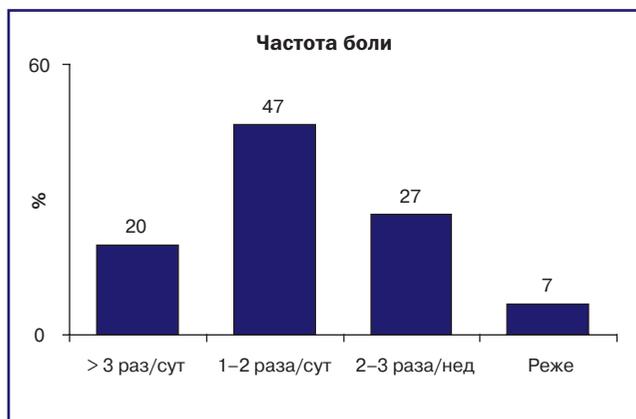
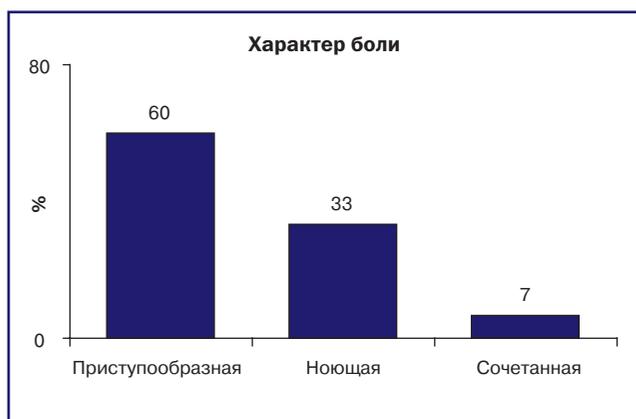
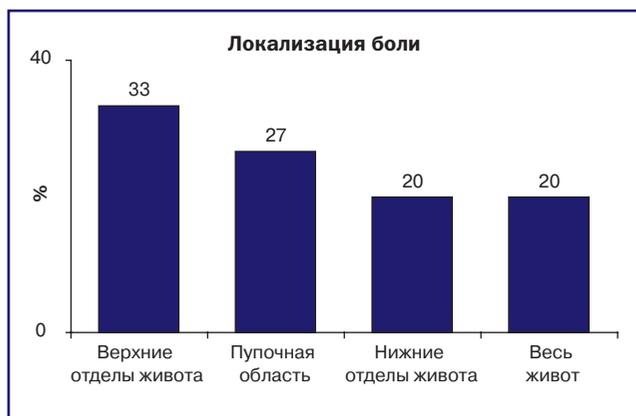
**Рис. 20.** Форма выпуска гиосцина бутилбромид

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, 10 мг.</li> <li>• Суппозитории ректальные 10 мг</li> </ul> <p><b>Режим дозирования:</b> взрослые и дети старше 6 лет по 1–2 таблетки или по 1–2 суппозитория 3 раза в день</p>
--

Ниже представлены результаты наблюдения клинической эффективности гиосцина бутилбромид у детей. Обследовано 20 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет (12 девочек и 8 мальчиков), которые поступили в стационар с жалобами на боли в животе. Поскольку дети направлялись для обследования, было принято решение до выяснения причин заболевания не проводить какую-либо этиотропную или патогенетическую терапию (антибактериальную, антисекреторную) и ограничиться симптоматической спазмолитической терапией. Позднее было установлено, что большинство пациентов, включенных в наблюдение, страдали хроническим гастродуоденитом (73%), из них у 65% диагностирован хеликобактериоз, эрозивных и язвенных поражений слизистой не было, эндоскопически гастродуоденит имел поверхностный характер. У 32% детей был выявлен лямблиоз. В 68% случаев обнаружены признаки дисфункции сфинктера Одди. У 22% диагностирован синдром раздраженного кишечника. Таким образом, наблюдаемые нами пациенты представляли собой разнообразную по характеру патологии группу, которая включала больных с функциональными расстройствами кишечника и желчевыводящих путей, а также незначительными воспалительными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Локализация боли, ее характер, частота и длительность у обследованных детей представлены на рис. 21. Большин-

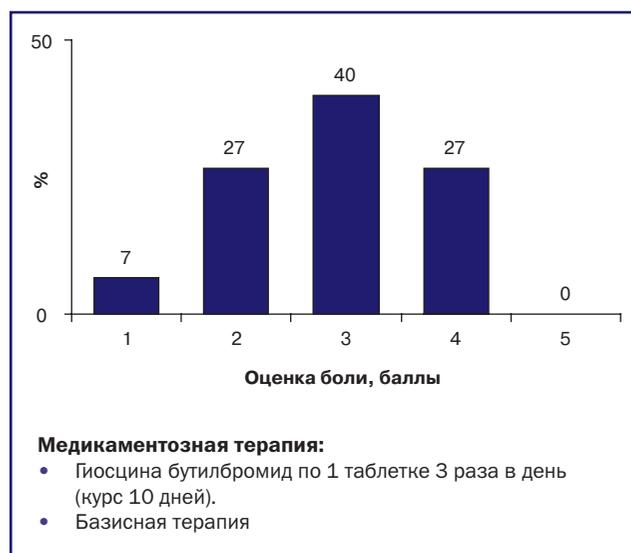
**Рис. 21.** Характеристики болевого синдрома



ство детей указывали на боли в верхних отделах живота, реже — на боль, локализованную в области пупка, каждый пятый ребенок — в нижних отделах живота, столько же детей не могли указать точную локализацию, либо жаловались на боли по всему животу. В большинстве случаев боли были приступообразными, реже — ноющими, изредка — меняющимися по характеру. Почти у половины детей боли повторялись 1–2 раза в сутки, у каждого пятого они повторялись с частотой 3 и более раз в сутки, боли ежедневные или через день беспокоили каждого четвертого больного, у 7% они были более редкими. Продолжительность болей варьировала от 5–10 мин до 2–3 часов, но у большинства детей чаще составляла 15–30 мин (рис. 22).

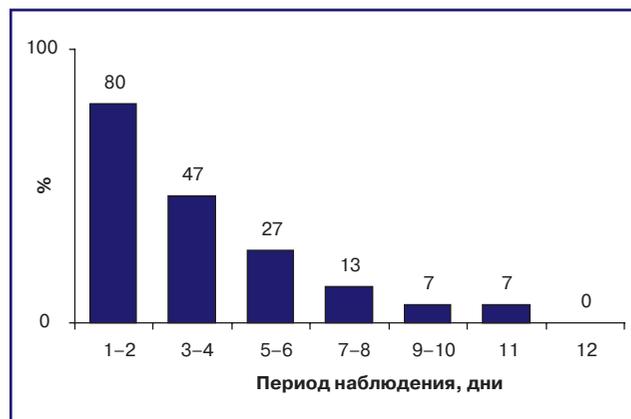
Субъективная оценка интенсивности боли, оцененная детьми по 5-балльной шкале, представлена на рисунке 22. Более двух третей детей оценили ее на 3–4 балла, что указывало на наличие умеренно выраженной или даже сильной боли. Все дети получали гиосцина бутилбромида по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней.

**Рис. 22.** Интенсивность болевого синдрома



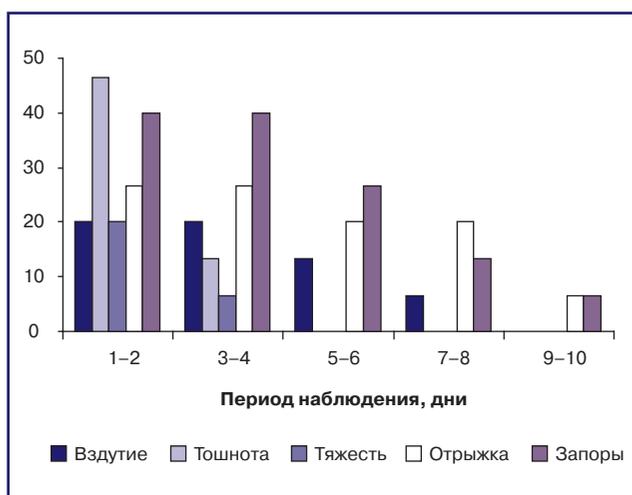
На фоне приема гиосцина бутилбромида наблюдалось быстрое купирование болевого синдрома: у половины детей боли прошли уже к третьему дню приема препарата, в течение 7 дней боли полностью купированы у 93% больных (рис. 23).

**Рис. 23.** Динамика болевого синдрома



Прием гиосцина бутилбромида успешно купировал не только болевой, но и диспептический синдром: на фоне его приема к 5–7-му дню были устранены вздутие живота, тошнота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка и запоры (рис. 24). Переносимость препарата была хорошей, ни у одного из пациентов не было каких-либо побочных эффектов: артери-

Рис. 24. Динамика диспептических расстройств



альной гипотонии, тахикардии, сухости во рту. Параллельное уменьшение как болевого, так и диспептического синдромов свидетельствует о преимущественно моторном характере обоих и эффективности гиосцина бутилбромида в коррекции двигательных нарушений ЖКТ (рис. 24).

Таким образом, Бускопан (гиосцина бутилбромид) эффективно купирует боли при заболеваниях ЖКТ независимо от их этиологии (рис. 25). Он эффективно купирует боли различной локализации, характера и интенсивности, хорошо переносится детьми, побочных эффектов не было отмечено ни у одного из детей. Препарат может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ у детей.

Рис. 25. Преимущества гиосцина бутилбромида

- Эффективно купирует боли при заболеваниях ЖКТ независимо от их этиологии
- Эффективно купирует боли различной локализации, характера и интенсивности
- Хорошо переносится детьми, побочных эффектов не отмечено
- Может использоваться в комплексной терапии функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ у детей

## Из истории медицины



Джозеф Эрлангер

Джозеф Эрлангер (5 января 1874 г. — 5 декабря 1965 г.) — американский физиолог, родился в Сан-Франциско, в семье эмигрантов из Германии. Ни у кого в семье не было образования выше начального школьного, и лишь Джозеф — шестой из семерых детей — смог поступить в колледж. С детства он интересовался животными и растениями и решил получить медицинское образование. После окончания средней школы для мальчиков в 1891 г. он поступил в Калифорнийский университет в Беркли.

Окончив университет, Эрлангер поступает на третий курс недавно открывшейся медицинской школы Джонса Хопкинса в Балтиморе. Это было первое американское учебное заведение, основной упор в котором делался не столько на традиционном обучении, сколько на исследовательских работах. Работы по эмбриологии, которые Джозеф Эрлангер выполнил на старшем курсе, раскрыли его способность к научной деятельности. В 1899 г. он получил медицинский диплом и в течение года работал интерном под руководством Уильяма Ослера, канадского врача и ведущего клинициста того времени. В 1900 г. Эрлангер поступил на кафедру физиологии школы Джонса Хопкинса. Как младшему сотруднику кафедры ему было поручено готовить наглядные пособия для лекций по физиологии. Однажды он разбил ценный прибор — сфигмограф; с помощью этого стеклянного прибора регистрировалась пульсация артерий большого и указательного пальцев обеих рук. Чтобы лекция не была сорвана, Эрлангер разработал новый сфигмограф, позволяющий измерять артериальное давление в области плеча. В школе Джонса Хопкинса Эрлангер продолжал исследования по регуляции кровяного давления и проведению возбуждения от предсердий к желудочкам сердца. С помощью специального изобретенного им зажима для регуляции давления он смог анализировать предсердные и желудочковые блокады всех степеней. С 1906 г. Эрлангер много времени уделял административной работе, организуя работу кафедр физиологии сначала в новой

медицинской школе Висконсинского университета, а спустя 4 года — в медицинской школе Вашингтонского университета. В 1915 г. он снова вернулся к изучению кровяного давления, сосредоточившись на механизмах образования шумов Короткова, прослушивающихся при измерении артериального давления и обусловленных внезапным растяжением артерий. Во время первой мировой войны Эрлангер изучал влияние кровопотери и раневого шока на состояние сердечно-сосудистой системы. Позднее, Эрлангер вместе с одним из своих сотрудников, Гербертом С. Гассером, начали изучать электрическую активность нервов. В результате Эрлангер и Гассер сделали несколько важных открытий, во многом предопределивших развитие нейрофизиологии, а также теории проведения нервного возбуждения Алана Ходжкина и Андру Хаксли. Важнейшим открытием Эрлангера и Гассера являлось подтверждение гипотезы о том, что толстые волокна проводят нервные импульсы быстрее, чем тонкие; эта гипотеза была высказана в 1906 г. шведским физиологом Густафом Готлином, однако проверить ее раньше было невозможно. В 1944 г. Эрлангер и Гассеру была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся ряда функциональных отличий между разными нервными волокнами». В 1946 г. он вышел на пенсию, получив звание почетного профессора физиологии в Вашингтонском университете, и продолжал вести научные исследования и публиковать статьи. 5 декабря 1965 г. он скончался в Сент-Луисе.

## Лекция

**А.Б. Сугак**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Перикардиты: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть 1

### Контактная информация:

Сугак Анна Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. **тел.:** (499) 132-26-01

**Статья поступила:** 22.12.2008 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

Перикардиты относятся к относительно распространенным воспалительным заболеваниям сердечной сорочки, симптоматика которых подробно описана еще в начале XIX века, однако их прижизненная клиническая диагностика до сих пор затруднена. Большинство острых перикардитов протекают благоприятно, но такие осложнения, как тампонада сердца и констриктивный перикардит являются потенциально смертельными. В последние годы развитие технологий неинвазивных лучевых методов визуализации сердца оказало существенное влияние на диагностику перикардитов. Кроме того, достижения иммунологии, вирусологии и микробиологии позволили расширить представления об этиологии и патогенезе болезней перикарда. В настоящей лекции освещаются современные данные об этиологии, классификации, клинической картине, диагностике и лечении перикардитов, а также приводится описание отдельных специфических видов перикардитов.

**Ключевые слова:** дети, перикардиты.

77

### Анатомия

Перикард, или околосердечная сумка, состоит из двух листков: висцерального и париетального. Висцеральный листок, или эпикард, состоит из одного слоя мезотелиальных клеток, сращенного с сердечным миокардом. Париетальный листок, или собственно перикард, состоит преимущественно из коллагена и небольшого количества эластина. Между обращенными друг к другу серозными поверхностями внутреннего и наружного листков находится узкая щелевидная полость перикарда, в которой в норме содержится от 5 до 50 мл прозрачной бледно-желтой жидкости, распределенной

преимущественно по предсердно-желудочковым и межжелудочковым бороздам. Перикард фиксирует сердце к грудине, диафрагме и переднему средостению. На месте входа и выхода из сердца крупных сосудов перикард переходит в эпикард [1–4].

Сосудистые сплетения эпикарда имеют практически один источник поступления крови — коронарные артерии, т.е. кровоснабжение, общее с миокардом, поэтому при перикардите всегда возникает и миокардит. Кровоснабжение наружного листка перикарда происходит из многочисленных сосудов, соединяющих эту оболочку с органами переднего и заднего средостения,

**A.B. Sugak**

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

## Pericarditis: etiology, classification, clinic, diagnostics, treatment. Part I

Pericarditis is relatively widespread inflammatory disease of pericardium. Symptoms of this disease was described already in the beginning of XIX-th century, but it's clinical diagnostics in patient's lifetime is difficult up to now. Majority of acute pericardites have favorable clinical course, but some of them have complications (cardiac tamponade and constrictive pericarditis), which are potentially lethal. Development of non-invasive radiation methods of heart visualization technologies improved diagnostics of pericarditis in last years. Besides, achievements of immunology, virology and microbiology allowed widening of data of etiology and pathogenesis of pericardial diseases. Present lecture gives modern data of etiology, classification, clinical signs, diagnostics and treatment of pericarditis. The description of separate specific types of pericardites is given.

**Key words:** children, pericarditis.

брюшной полости, кожными покровами, что обеспечивает занос инфекции в перикард при заболеваниях других органов. Перикард хорошо иннервирован, поэтому его воспаление может вызывать сильную боль и быть триггером для вагус-зависимых рефлексов. Перикард также вырабатывает простагландины, которые регулируют сердечные рефлексы и тонус коронарных сосудов. Из-за относительно низких эластических возможностей перикард ограничивает острое расширение сердца и усиливает механическое взаимодействие камер сердца. Однако, несмотря на известные важные функции нормального перикарда, его врожденное отсутствие или хирургическое удаление не приводит к серьезным неблагоприятным последствиям [1–3].

### Классификация болезней перикарда

Выделяют:

- воспалительные заболевания перикарда (перикардиты);
- накопление в околосердечной сумке содержимого невоспалительного происхождения (гемо-, гидро-, пневмо-, хилоперикард);
- ранения и инородные тела перикарда;
- опухоли перикарда;
- пороки развития сердечной сорочки (дивертикулы, кисты, врожденное отсутствие перикарда);
- паразитарные заболевания перикарда [1, 5, 6].

Подавляющее большинство болезней перикарда обусловлено воспалительным поражением сердечной сорочки и лишь небольшой процент приходится на врожденные аномалии, кисты, казуистически редко у детей встречаются опухоли перикарда [7].

**Перикардит** — это воспаление листков перикарда и поверхностных слоев миокарда, которое может сопровождаться перикардиальным выпотом, но может протекать и без него. Причиной накопления экссудата в полости перикарда является дисбаланс между продукцией воспалительного выпота и всасыванием его неповрежденными участками перикарда [7, 8].

Механизм возникновения перикардитов может быть различным [1, 7]:

- занос инфекционных возбудителей в полость перикарда по кровеносным и лимфатическим сосудам (вирусные и бактериальные миоперикардиты);
- развитие гиперэргического воспаления как результат иммунного ответа на эндо- и экзогенные антигены бактериального и тканевого происхождения (при системных заболеваниях соединительной ткани, механической травме, вирусной инфекции);
- распространение воспалительного процесса с прилежащих органов (например, с листков плевры при туберкулезном обсеменении);
- воздействие на перикард токсических веществ, поступающих в кровь и вызывающих асептическое воспаление (при уремии);
- нарушение проницаемости стенок сосудов (при васкулитах, аллергических перикардитах).

**Распространенность перикардитов.** Перикардиты у детей встречаются чаще, чем у взрослых и могут быть вызваны широким спектром этиологических факторов. Воспаление перикарда может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом инфекционных, аутоиммунных, опухолевых и многих других процессов.

Перикардиты у детей составляют около 1% заболеваний сердечно-сосудистой системы, в то время как по данным посмертных вскрытий они встречаются чаще — в 4–5% случаев [1]. У взрослых признаки перикардита (активного или перенесенного в прошлом) обнаруживаются на аутопсиях в 3–6,1% всех патологоанатомических вскрытий [3, 9]. Будучи нередко относительно доброкачественным ограниченным процессом, перикардит не всегда распознается при жизни, прячась в тени основного заболевания, и потому чаще является находкой патологоанатома. Однако, по мнению кардиохирургов, раннее выявление и патогенетическое лечение острых перикардитов снижает частоту развития хронических форм заболевания — наиболее тяжелых и глубоко инвалидизирующих больных [10].

Представления о перикардите как о сравнительно редком заболевании совершенно неправомочны и приводят к его позднему выявлению, даже когда имеются достаточные клинические признаки перикардита. Ранняя диагностика перикардита затруднена в силу ряда причин: стертости клинической картины заболевания на ранних этапах, часто маскирующейся проявлениями других заболеваний, низкой настороженности врачей о возможности развития перикардита, недостаточной оснащенности медицинских стационаров современными средствами диагностики, позволяющими выявить патологические изменения листков перикарда на ранних этапах [10].

**Этиология и классификация перикардитов.** Согласно распространенной отечественной классификации по этиологии перикардиты могут быть:

- инфекционными;
- асептическими;
- идиопатическими [1, 5, 7].

Инфекционные перикардиты вызываются широким спектром возбудителей (вирусы, бактерии, грибы и др.). К асептическим перикардитам относят аллергические перикардиты; перикардиты при системных заболеваниях соединительной ткани; вызываемые непосредственным повреждением тканей сердца (травматический); аутоиммунные (постинфарктный, постперикардиотомный, посттравматический); при заболеваниях крови, геморрагических диатезах, лучевых поражениях, гемодиализе; при опухолях; при болезнях с глубокими обменными нарушениями (уремический, подагрический). При аутоиммунном механизме воспаления в результате повреждения клеток перикарда и миокарда в сыворотке крови появляются антисарколемные и антимиолевые («противосердечные») антитела, которые обладают специфичностью к определенным структурам клеточных мембран, а также перекрестной чувствительностью [10].

Идиопатическим называют острый перикардит, развившийся без видимых причин у ранее практически здорового человека. В большинстве случаев такие перикардиты вызываются вирусами, но из-за недостатка стандартных неинвазивных диагностических технологий часто этиология остается неустановленной. Идиопатические или вирусные перикардиты составляют подавляющее большинство изолированных воспалительных болезней перикарда — 90% случаев [2, 3, 7, 9, 10].

В последние годы инфекционная природа продолжает доминировать в этиологической структуре перикарди-

тов, однако налицо тенденция к уменьшению доли инфекционных перикардитов прежде всего кокковой природы, в то время как число асептических, аллергических, иммунопатологических, травматических, обменных, опухолевых и др. перикардитов возрастает. В определенной мере этиология перикардита соотносится с возрастом. Так у детей чаще отмечаются вирусные поражения перикарда (наиболее распространенные возбудители — ЕСНО-вирусы и вирусы Коксаки А и В), а часто обнаруживаемые у взрослых туберкулезный, опухолевый перикардит и констриктивные перикардиты различной этиологии в детском возрасте встречаются реже [1, 7, 10].

**По течению** перикардит может быть острым, хроническим (при длительности более 3 мес) и рецидивирующим. Хронический перикардит может трансформироваться из острого или с начала заболевания иметь первично-хронический характер. Рецидивирующий перикардит может проявляться в двух формах: интермиттирующий тип, когда симптомы перикардита исчезают на неопределенное время (более 6 нед) без терапии, и персистирующий тип, когда симптоматика перикардита появляется вновь после отмены противовоспалительной терапии (продолжительность «светлого промежутка» не более 6 нед). Рецидивирующее течение встречается в среднем в 24% случаев всех перикардитов [3, 7, 11].

В зависимости от **морфологической формы** острый перикардит может быть сухим (фибринозным) и выпотным. Хронический перикардит подразделяют на выпотной (воспалительного генеза или гидроперикард при сердечной недостаточности), адгезивный и констриктивный [1, 7, 10].

Известные три фазы перикардита — сухой, выпотной, констриктивный перикардит — могут быть и его морфологическими формами в зависимости от сроков и выраженности процесса. В первой фазе заболевания (сухом перикардите) воспалительный процесс начинается с висцерального листка в области основания сердца у устья магистральных сосудов. Небольшой выпот подвергается обратному всасыванию, на листках перикарда откладывается фибрин. При сухом перикардите блестящая и гладкая в норме поверхность серозной оболочки перикарда становится мутной, шероховатой. Постепенно объем фибринозных масс увеличивается, они срстаются с подлежащей тканью или образуются тяжи фибрина. Во второй фазе (выпотном перикардите) происходит более распространенное и интенсивное вовлечение листков перикарда в воспалительный процесс, из-за чего снижается возможность реабсорбции жидкости. В случаях распространенного вовлечения в процесс листков перикарда сразу накапливается много жидкости без фазы сухого перикардита. По характеру выпот может быть серозно-фибринозным, геморрагическим, гнойным, гнилостным. В третьей фазе развивается спаечный процесс, который является результатом разрушения листков перикарда. При этом острая фаза воспаления может предшествовать рубцовому процессу, но иногда заболевание бывает первично хроническим. При хронических перикардитах в полости перикарда либо накапливается различное количество жидкости — хронический экссудативный перикардит, либо она зарастает — хронический адгезивный перикардит без сдавления сердца или сдавливающий (констриктивный) перикардит).

### **Острый сухой перикардит**

Острый перикардит — это острое воспаление листков перикарда и поверхностных слоев миокарда.

**Клиника** [1–3, 6, 8, 10]. Ведущим в клинической картине острого «сухого» перикардита является болевой синдром. Дети в возрасте старше 3-х лет указывают место боли, а у грудных детей об этом свидетельствуют приступы внезапного беспокойства, бледность, тахикардия и тахипноэ. Боль при поражении перикарда может быть сильной, по характеру тупая, давящая, локализуется за грудиной или над всей областью сердца, может иррадиировать в эпигастрий, шею, левое плечо или лопатку. Боль может уменьшаться в положении сидя с наклоном вперед и усиливаться в положении лежа, при движениях, глубоком вдохе и кашле, поэтому глубина дыхания уменьшается, что усугубляет одышку. Боль в сердце чаще свидетельствует о сухом перикардите; по мере увеличения объема экссудата ее интенсивность уменьшается, затем она может исчезнуть. Реже пациенты отмечают сухой кашель, чувство страха, ощущение нехватки воздуха и замиранья сердца, одышку. При этой форме заболевания отмечаются и неспецифические симптомы, являющиеся проявлениями основного патологического процесса, такие как общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение аппетита, потливость, миалгия. Часто наблюдается субфебрильная температура, но повышение температуры тела выше 38°C при остром перикардите нетипично и должно насторожить клинициста, поскольку может быть признаком гнойного бактериального перикардита. В некоторых случаях перикардит может быть бессимптомным, как часто бывает в случаях перикардита, сопровождающего ревматоидный артрит.

Боль в груди при остром перикардите следует дифференцировать от боли при эмболии легочной артерии, миокардиальной ишемии или инфаркте.

**Аускультация** [1–3, 8, 10, 11]. Вторым клиническим симптомом острого перикардита является шум трения перикарда, возникающий при отложении фибрина на листках околосердечной сумки. Шум (систола-диастолический) не связан с тонами сердца, лучше выслушивается по левому краю грудины на выдохе при наклоне пациента вперед. Этот шум можно охарактеризовать как высокий скрипучий или царапающий звук, похожий на звук, возникающий при обработке дерева наждачной бумагой, или напоминающий скрип кожи. Шум трения перикарда может иметь 1, 2 или 3 компонента, которые появляются, когда сердечные объемы меняются наиболее быстро — во время сокращения желудочков, быстрого наполнения желудочков в раннюю диастолу и во время систолы предсердий. Важной характеристикой шума является его ограниченность, непродолжительность существования. Поскольку шум поминутно варьирует в интенсивности, пациенту с предполагаемым перикардитом следует часто проводить аускультацию. Шум трения перикарда следует дифференцировать с шумом трения плевры, который исчезает при задержке дыхания, в то время как перикардиальный шум при этом не меняется.

Учитывая механизм возникновения шума трения перикарда — скольжение друг относительно друга пораженных воспалительным процессом эпикарда и перикарда — его выявление можно считать патогномичным призна-

ком «сухого» перикардита, а диагноз этого осложнения — несомненным. В то же время отсутствие этого симптома не исключает диагноза острого перикардита, так как продолжительность периода, в течение которого может определяться этот аускультативный феномен, может варьировать от нескольких часов до нескольких недель. По мере прогрессирования воспалительного процесса и накопления выпота поверхность эпикарда и перикарда перестают соприкасаться, и шум трения исчезает. По данным разных авторов, шум трения перикарда встречается у 30–85% больных с острым перикардитом. Границы относительной сердечной тупости при отсутствии выпота в перикарде не меняются.

**ЭКГ** [2, 3, 8, 11, 12]. Классические изменения на ЭКГ при остром перикардите проходят 4 стадии: в начале заболевания отмечается подъем сегмента ST в большинстве отведений (I стадия), примерно через неделю сегмент ST возвращается на изолинию (II стадия), и формируется распространенная инверсия зубца Т в тех же отведениях (III стадия), сохраняющаяся в течение нескольких месяцев после выздоровления, после чего происходит возврат показателей ЭКГ к исходному уровню (IV стадия). Указанные изменения ЭКГ отражают субэпикардальную ишемию вследствие вовлечения в воспалительный процесс поверхностных слоев миокарда. Хотя правильная терапия может предотвратить появление всех четырех стадий, изменения, характерные для I стадии, отмечаются более чем у 80% пациентов с перикардитом.

**Рентгенография** грудной клетки проводится, как правило, для исключения патологии средостения или легких, которые могут быть связаны с перикардитом. Тень сердца при остром перикардите не изменена [3].

**Эхокардиография** при остром перикардите позволяет выявить небольшое количество перикардального выпота (по сепарации листков перикарда) и в ряде случаев — утолщение листков перикарда более 2 мм [2, 3].

**Лабораторные исследования (анализ крови и перикардальной жидкости).** У пациентов с острым перикардитом обычно имеются признаки системного воспаления, включая лейкоцитоз, повышение СОЭ и сывороточного уровня СРБ, однако эти анализы не дают специфической информации. Значительно повышенное содержание лейкоцитов предполагает наличие гнойного перикардита. Клинические признаки позволяют назначить дополнительные тесты — определение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, маркеров ВИЧ. Как уже упоминалось, большинство идиопатических перикардитов имеют вирусную этиологию, но анализы на вирусные культуры и титры антител в клинических условиях обычно не проводятся.

У 35–50% пациентов с перикардитами повышена концентрация тропонина плазмы. Это происходит вследствие сопутствующего эпикардального воспаления и некроза миоцитов. Концентрация тропонина обычно возвращается к норме в течение 1–2 нед. Повышение концентрации тропонина не является плохим прогностическим признаком, хотя длительный подъем (более двух недель) свидетельствует о присоединившемся миокардите, что определяет худший прогноз. Перимиокардит сопровождается также нарастанием концентрации МВ-фракции сывороточной креатинфосфокиназы, миоглобина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [2, 3, 13].

### **Выпотной (экссудативный) перикардит**

При прогрессировании заболевания интенсивное вовлечение листков перикарда в воспалительный процесс вызывает усиление секреции жидкости и снижение ее реабсорбции, что приводит к развитию выпотного перикардита. По своему характеру выпот может быть серозно-фибринозным, геморрагическим или гнойным, его накопление продолжается от нескольких дней до нескольких недель. Большое количество выпота характерно для опухолевых, туберкулезных, уремических перикардитов, микседемы и паразитарной инвазии. Накопление экссудата в замкнутой полости перикарда приводит к повышению внутриперикардального давления и, соответственно, к повышению диастолического давления в полостях сердца и повышению венозного давления. Снижение диастолического наполнения сердца сопровождается развитием синдрома малого сердечного выброса [1, 8, 14].

**Клиника** [1, 9, 10, 14, 15]. Выраженность клинических проявлений определяется количеством жидкости в полости перикарда и темпом ее накопления, а также характером основного заболевания. Симптомы выпотного перикардита: повышенная утомляемость, боль или неприятные ощущения в области сердца, чувство нехватки воздуха, тахикардия, повышение температуры до субфебрильных цифр. Могут отмечаться боль в животе, кашель, изменение голоса, тошнота, рвота, которые имеют рефлекторное происхождение в связи с раздражением вагального и диафрагмального нервов. При значительном увеличении объема выпота или быстром его накоплении состояние пациента резко ухудшается, лицо становится одутловатым, появляются бледность, цианоз, холодный пот, набухают шейные вены, он испытывает беспокойство, одышку, чувство страха, появляются симптомы тампонады сердца.

**Аускультация** [1, 8, 14]. При объективном обследовании пациентов с выпотным перикардитом отмечается исчезновение или смещение сердечного толчка вверх, расширение границ сердечной тупости при перкуссии, глухость сердечных тонов и тахикардия. Шум трения перикарда при выпотном перикардите менее постоянный, чем при сухом перикардите, он появляется в стадии рассасывания экссудата или может оставаться на основании сердца в положении сидя, когда жидкость спускается вниз и листки перикарда соприкасаются.

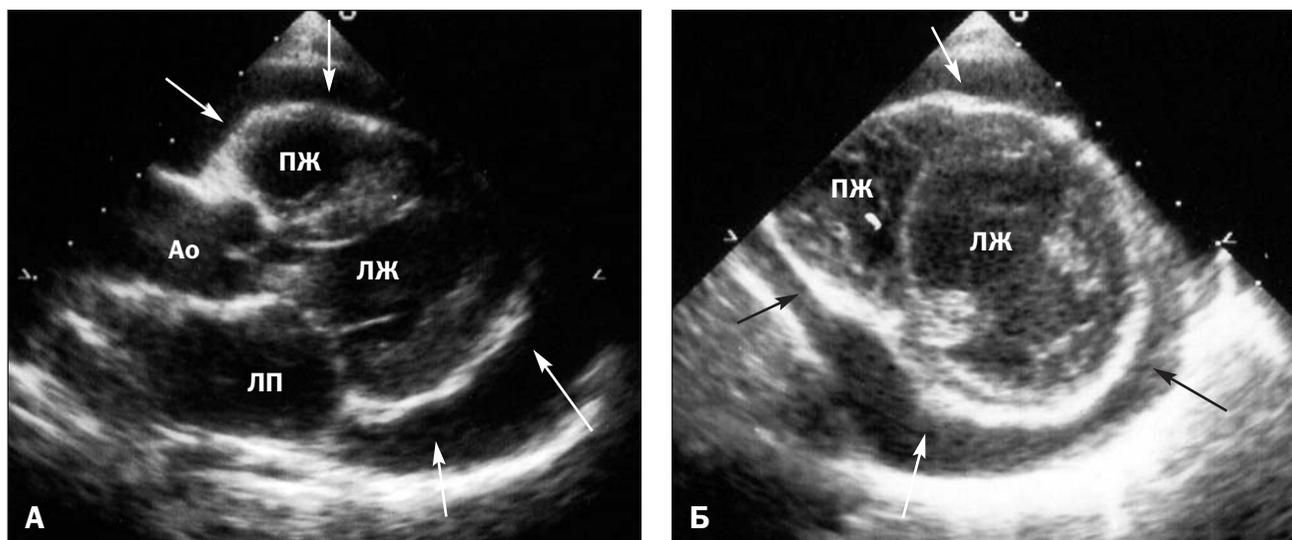
**ЭКГ** [1, 9, 10, 14, 15]. Характерным ЭКГ-признаком выпотного перикардита является низкий вольтаж комплекса QRS во всех отведениях, который обусловлен затуханием электрического сигнала при прохождении его через слой жидкости в полости перикарда. Воспалительные изменения субэпикардального слоя миокарда вызывают незначительный подъем сегмента ST от изолинии и генерализованную инверсию зубца Т, так же, как и при сухом перикардите. Реже возникают аритмии, признаки перегрузки предсердий, увеличение интервала P-R. Диагностическая чувствительность метода при перикардите низкая — 19–75%.

**Рентгенография** [1, 3, 8, 10, 16]. На рентгенограмме при наличии выпота в полости перикарда отмечается увеличение тени сердца, которое нельзя уверенно отличить от истинной кардиоomeгалии. Последней обычно сопутствует венозный застой в легких, в то время как при выпотном перикардите легочные поля, как правило,

**Рис. 1.** Большое количество жидкости (стрелки) в полости перикарда вокруг сердца без признаков тампонады

А — эхограмма в продольно-парастернальной позиции;

Б — эхограмма в позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц левого желудочка



*Примечание.*

ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; ЛП — левое предсердие; Ао — аорта.

прозрачны. При большом выпоте тень сердца имеет трапециевидную или треугольную конфигурацию — форму «графина с водой», выявляется сглаженность или исчезновение характерных дуг. Наличие кардиомегалии на рентгенограмме свидетельствует о существенном перикардиальном выпоте (более 250 мл).

**Эхокардиография** [9, 10, 14, 17, 18]. В норме листки перикарда плотно соприкасаются друг с другом и движутся во время сердечного цикла с одинаковой амплитудой. Накопление жидкости в полости перикарда вызывает их расхождение (сепарацию), между ними появляется свободное пространство, заполненное жидкостью, которое можно визуализировать при ультразвуковом исследовании.

Выпот в полости перикарда может располагаться циркулярно вокруг сердца или инкапсулированно перед отдельными полостями сердца (рис. 1 А, Б). При отсутствии спаек и свободном движении жидкости в полости перикарда сепарация листков максимальна позади левого желудочка (ЛЖ) и у верхушки сердца, постепенно уменьшается и исчезает на уровне основания сердца. При выпоте отмечается повышенная экскурсия задней стенки ЛЖ, а у части больных гиперкинезия передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Эхокардиография позволяет выявить не только скопление жидкости и ее локализацию, но и определить толщину измененных листков перикарда, наличие внутриперикардиальных образований (тромбы, нити фибрина), а также выявить нарушения центральной гемодинамики. Визуально установить этиологию выпота при проведении эхокардиографии не представляется возможным.

Полуколичественная **оценка объема** перикардиального выпота [14, 19]:

- циркулярное эконегативное пространство (сумма величин сепарации листков перикарда по передней и по задней поверхности сердца в конце диастолы)

менее 5 мм — незначительное количество жидкости (менее 50 мл);

- 5–10 мм — небольшое количество (50–100 мл);
- 10–20 мм — умеренное количество (100–300 мл);
- более 20 мм — значительное количество (более 300 мл).

Приведенная классическая классификация объема выпота по данным эхокардиографии была разработана для взрослых пациентов; у детей же, особенно дошкольного возраста, гемодинамически значимыми могут быть меньшие количества внутривнутриперикардиальной жидкости. При незначительном количестве выпота размер циркулярного эконегативного пространства у детей также составляет 5 мм (или не более 3 мм по передней или задней поверхности сердца); небольшим считается количество выпота, соответствующее циркулярному эконегативному пространству до 8 мм; умеренным — от 8 до 16 мм; значительным — более 16 мм [17].

Сравнение объема выпота, рассчитанного по данным эхокардиографии, и определенного путем прямой аспирации во время операции на сердце, показало их высокую корреляцию [18, 20].

**Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)** [10, 21–23]. Благодаря высокой разрешающей способности возможности КТ и МРТ превосходят возможности эхокардиографии в выявлении утолщения листков перикарда, внутриперикардиальных образований (сгустки, сращения), локального инкапсулированного выпота, а также в определении характера выпота (лимфа, кровь, плазма и т.д.). В среднем минимальная толщина перикарда, измеряемая с помощью КТ — около 2 мм, что примерно в 2 раза больше толщины неизмененного перикарда. Следует учитывать, что размер выпота, определенный с помощью КТ и МРТ, как правило, больше, чем определенный с помощью эхокардиографии.

### Констриктивный перикардит

Констриктивный перикардит — редкое последствие острого перикардита, но может быть и результатом первично хронического процесса [1, 2, 8, 14, 17, 24]. Чаще всего он возникает после гнойного или туберкулезного процесса в сердечной сорочке, а также после облучения средостения, травмы и операций на сердце. В результате длительного воспаления происходит утолщение, уплотнение, фиброзное изменение наружного и внутреннего листков перикарда с последующим их сращением и обызвествлением. Нарушение гемодинамики при этом заболевании связано со сдавливанием миокарда плотным неподвижным футляром («панцирное» сердце), что приводит к ограничению диастолического наполнения камер сердца и в результате к сердечной недостаточности. Главным патофизиологическим признаком перикардиальной констрикции является выравнивание конечно-диастолического давления во всех четырех камерах сердца.

**Клиника** [1, 2, 6, 14]. Признаки заболевания долго отсутствуют, либо появляются через несколько недель на фоне «выздоровления» от экссудативного перикардита. Клинические проявления констрикции — это выраженный хронический системный венозный застой, сопровождающийся малым сердечным выбросом. Поскольку происходит выравнивание всех сердечных давлений (включая давление в правом и левом предсердиях), системная перегрузка выражена гораздо сильнее, чем легочная. Часто первым симптомом, позволяющим заподозрить констриктивный перикардит, становится увеличение печени. Одновременно можно констатировать увеличение селезенки, набухание шейных вен (усиливается при надавливании на печень — гепатоюгулярный синдром), свидетельствующее о высоком венозном давлении. Характерными признаками являются также парадоксальный пульс и симптом КуССмауля — набухание шейных вен на вдохе (при хронической констрикции эти признаки встречаются даже чаще, чем при острой тампонаде сердца).

Отечный синдром в виде асцита имеется у 2/3 больных, реже, у 1/4 — в виде периферических отеков на нижних конечностях, пояснице, лице с недлительным эффектом от лечения диуретиками [1]. Венозный застой в слизистой кишечника приводит к экссудативной энтеропатии и гипоальбуминемии, что иногда ошибочно принимают за болезни печени или почек. Ограниченный сердечный выброс обычно проявляется неустойчивостью к физической нагрузке и мышечной слабостью, отмечается цианоз лица, ушей, кистей рук. Отек легких бывает редко. При длительно существующей констрикции возможен плевральный выпот, причем чаще левосторонний или двусторонний, чем изолированный правосторонний [8].

Наиболее трудна дифференциация констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии [11, 25].

**Аускультация** [1, 2, 8, 14]. Верхушечный толчок ослаблен, границы сердечной тупости расширены незначительно. Тоны сердца могут быть как нормальными, так и значительно приглушенными. Классический аускультативный признак констрикции — громкий перикардиальный стук или щелчок (патологический III тон), который выслушивается в раннюю диастолу, когда происходит внезапное прекращение быстрого наполнения желудочков. Шум трения перикарда возможен, но нехарактерен

(«малое, тихое, чистое сердце»). У некоторых больных на верхушке выслушивается систолический шум митральной регургитации, в 4-м межреберье справа — трикуспидальной регургитации в результате клапанно-желудочковой диспропорции: клапаны становятся «большими» для полости желудочков.

**ЭКГ** [8, 14]. На ЭКГ в начальных стадиях могут выявляться неспецифические изменения: снижение амплитуды зубцов, изменения зубца Т, нарушения реполяризации. При длительно существующей констрикции развивается миокардиальный фиброз и атрофия, проявляющиеся нарушениями ритма сердца.

**Рентгенография.** Кальцификация перикарда в боковых рентгеновских проекциях может предполагать констрикцию перикарда [2].

**Эхокардиография** [2, 8, 10, 14, 15, 17]. При проведении эхокардиографии определяется утолщение (более 2 мм) и уплотнение листков перикарда, иногда имеются признаки кальцификации; может отмечаться параллельное движение листков даже при глубоком дыхании и перемене положения тела. В М-режиме выявляется раннее диастолическое движение межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ (парадоксальное движение), быстрое короткое и внезапно прерывающееся раннее диастолическое движение задней стенки ЛЖ с последующим отсутствием движения в диастолу (феномен «квадратного корня»). Констрикция приводит к уменьшению полостей обоих желудочков, дилатации левого, а затем и правого предсердия, снижению диастолической и сократительной функций миокарда. Нижняя полая вена расширена, не коллабирует на вдохе. Имеется значительная митральная и трикуспидальная регургитация. При доплеровском исследовании кровотока — на вдохе ранний диастолический кровоток через трехстворчатый клапан усиливается, а через митральный — ослабевает. Увеличено время изоволюметрического расслабления миокарда. В определении толщины перикарда более чувствительна и точна чрезпищеводная эхокардиография, чем трансторакальная.

**КТ, МРТ.** Утолщение перикарда лучше всего визуализируется при проведении КТ или МРТ сердца [2,8]. Однако, констрикция возможна без кальцификации перикарда и, в некоторых случаях, даже без утолщения перикарда. Так, в исследовании D. Talreja и соавт. из 143 пациентов с хирургически подтвержденной констрикцией 18% имели нормальную толщину перикарда (менее 2 мм) [26]. КТ и МРТ позволяют выявить также локальную перикардиальную констрикцию в одном регионе сердца [27].

### Тампонада сердца

Самым грозным осложнением выпотного перикардита является тампонада сердца — сдавление сердца жидкостью, находящейся в полости перикарда [2, 3, 8, 14, 17, 28]. Тампонада может развиваться даже при очень небольшом объеме жидкости в перикарде в том случае, если перикард плохо растяжим или жидкость накапливается очень быстро. Наоборот, если перикард податлив и жидкость накапливается медленно, тампонады может не быть даже при очень большом перикардиальном выпоте. Сдавление сердца перикардиальным выпотом приводит к нарушению диастолического наполнения желудочков и нарушению сердечного выброса, значительному повышению венозного давления и в результате — к кардио-

генному шоку. При отсутствии лечения это может быстро привести к смертельному исходу. Тампонада сердца отмечается у около 15% пациентов с идиопатическим перикардитом и у более 60% пациентов с неопластическим, туберкулезным или гнойным перикардитом.

**Клиника** [2, 6, 8, 9, 10, 28]. Клинические признаки тампонады сердца: жалобы на давящую боль в области сердца, затруднение дыхания, беспокойство и чувство страха, вынужденное положение пациента — лежа в кровати с высоко поднятым подголовником или сидя, с наклоном туловища вперед. При осмотре больных обращают на себя внимание бледность кожи, цианоз губ и видимых слизистых, акроцианоз, холодный липкий пот, частый нитевидный пульс, аритмия, возникающие в результате падения ударного объема и сердечного выброса. При тампонаде сердце не может справиться с возросшим венозным возвратом, в результате чего на вдохе отмечается набухание шейных вен (симптом Куссмауля), имеются пастозность лица и шеи (воротник Стокса), увеличение печени. Кроме того, на вдохе падает легочный венозный возврат и выброс левого желудочка, что приводит к патологическому падению давления в аорте и появлению парадоксального пульса.

Парадоксальный пульс является основным признаком тампонады сердца — это падение на вдохе систолического артериального давления (АД) более чем на 10 мм рт. ст., в то время как диастолическое давление остается неизменным. При пальпации парадоксальный пульс проявляется отсутствием или значительным уменьшением наполнения на вдохе брахиального или радиального пульса. Клинически значимый парадоксальный пульс определяется при нормальном, нефорсированном дыхании. Этот симптом также может отмечаться при колебаниях внутригрудного давления при других состояниях (эмболия легочной артерии, гиповолемический шок). В то же время, парадоксальный пульс может отсутствовать при наличии тампонады, если она сочетается с аортальной недостаточностью, дефектом межпредсердной перегородки, повышенным конечно-диастолическим давлением в левом желудочке из-за его гипертрофии или дилатации.

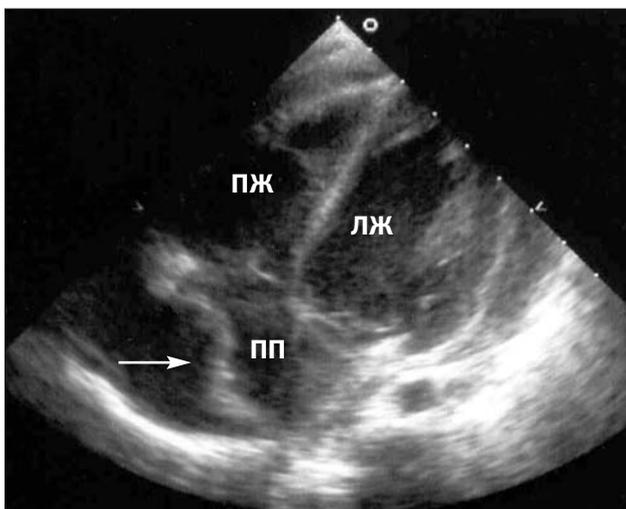
**Аускультация.** Тоны сердца мягкие и приглушенные, особенно если перикардиальный выпот большой. Отмечается расширение границы сердечной тупости, исчезновение сердечного толчка, снижение пульсового давления, повышение центрального венозного давления. Системное АД, как правило, снижено, но может быть нормальным и даже повышенным [10].

**ЭКГ.** ЭКГ может быть нормальной или иметь неспецифические нарушения — снижение вольтажа комплекса QRS и зубца Т, незначительный подъем сегмента ST. Для тампонады характерна электрическая альтернация из-за причудливой траектории движения сердца при сокращениях в большом количестве жидкости [6, 11].

**Рентгенография.** При рентгенографии грудной клетки выявляется увеличенный силуэт сердца со сглаженными границами; легочные поля прозрачны [16].

**Эхокардиография** [2, 8, 9, 10, 14, 17, 28, 29]. Эхокардиографию следует безотлагательно проводить всем пациентам с подозрением на тампонаду, поскольку метод обеспечивает информацию не только о наличии и размере, но и о гемодинамической значимости выпота. Визуализируется умеренный или выраженный перикардиаль-

**Рис. 2.** Угроза тампонады сердца у ребенка в возрасте 3,5 лет — коллабирование правого предсердия (стрелка); эхограмма в четырехкамерной позиции



*Примечание.*  
ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек;  
ПП — правое предсердие.

ный выпот в виде эхо-негативного пространства вокруг сердца. Пациенты с геморрагическим выпотом могут иметь перикардиальные тромбы, которые выглядят как экзогенные образования. Движение сердца при большом количестве выпота описывают как «танцующее» или «свингующее». При тампонаде отмечается увеличение правых отделов сердца на вдохе и их уменьшение на выдохе вплоть до коллапса сердечных камер в диастоле; характерна диастолическая инвагинация свободных стенок правого предсердия и/или правого желудочка (рис. 2). Это происходит вследствие сдавления сердечных камер с относительно низким давлением перикардиальным выпотом с более высоким давлением. Коллапс еще больше увеличивается во время выдоха, когда наполнение правых отделов сердца уменьшается. Расширение нижней полой вены, не уменьшающееся на вдохе, и расширение печеночных вен являются проявлением повышенного венозного давления. При доплеровском исследовании атрио-вентрикулярных потоков отмечаются дыхательные изменения их скоростей, отражающие усиление взаимозависимости желудочков — на вдохе увеличивается ранняя диастолическая скорость потока через трехстворчатый клапан и уменьшается ранняя диастолическая скорость потока через митральный клапан, на выдохе — наоборот.

Хотя эхокардиография обеспечивает важную информацию, необходимо подчеркнуть, что тампонада сердца — это клинический диагноз, основанием для которого является наличие повышенного системного венозного давления, тахикардии, диспноэ и парадоксального пульса [8, 28].

Ультразвуковые критерии тампонады имеют высокую чувствительность с одной стороны и невысокую специфичность с другой [28, 30]. Так, расширенная, неколлабирующая нижняя полая вена часто обнаруживается при сердечной недостаточности и при констриктивном перикардите, так же как и при тампонаде. Патологические

дыхательные изменения митрального и трикуспидально-го потоков могут выявляться при обструктивных болезнях легких, эмболии легочной артерии, констриктивном перикардите или инфаркте правого желудочка. Признаки коллапса правого предсердия и диастолического коллапса правого желудочка также могут быть ложноположительными и ложноотрицательными. Диастолический коллапс правого желудочка может определяться вследствие повышенного внутривнутриперикардального давления из-за большого внутривнутриперикардального выпота при незначительном перикардальном выпоте. Ложноположительный коллапс правого предсердия встречается при выраженной гиповолемии. Отсутствие коллапса правого предсердия и правого желудочка при тампонаде может быть при остром или хроническом повышении давления в правых отделах сердца или при снижении растяжимости этих камер из-за их гипертрофии.

### Выпотной констриктивный перикардит

Было замечено, что у части пациентов с тампонадой сердца не наступает улучшения после проведения пункции перикарда. Углубленные исследования показали, что в редких случаях возможно наличие комбинированного выпотного и констриктивного перикардита [2, 31]. У таких пациентов нарушение диастолического наполнения камер сердца происходит не только из-за давления перикардального выпота, но и вследствие перикардальной констрикции (преимущественного поражения висцерального листка). Наиболее частыми причинами такого состояния был идиопатический перикардит, реже — опухолевый, перикардит после облучения средостения и туберкулезный. Выпотной констриктивный перикардит, вероятно, представляет собой промежуточную стадию между острым перикардитом с перикардальным выпотом и констриктивным перикардитом.

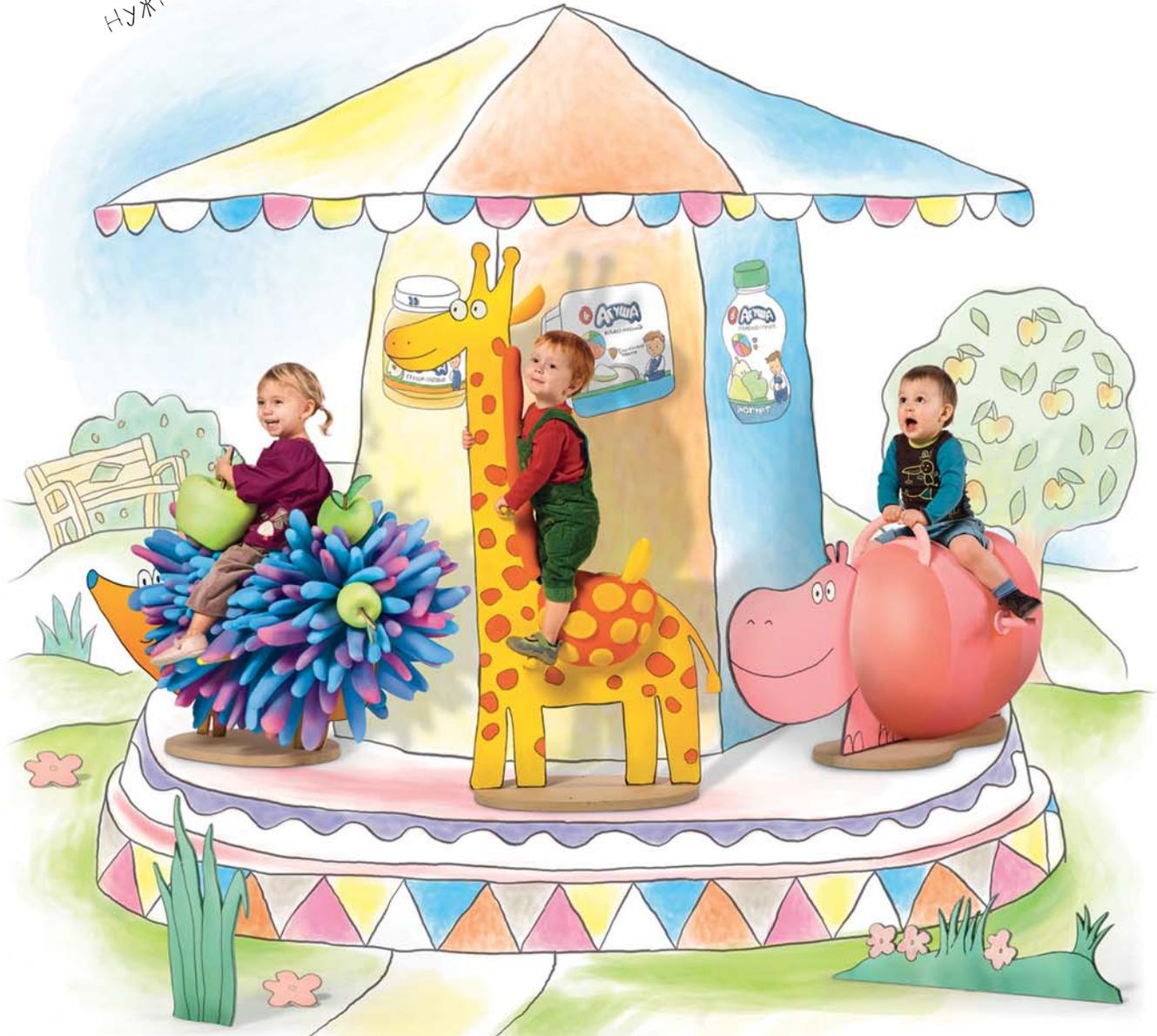
### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — 480 с.
2. Little W.C., Freeman G.L. Pericardial disease // *Circulation*. — 2006. — № 113. — P. 1622–1632.
3. Lange R.A., Hillis D. Acute pericarditis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 21. — P. 2195–2202.
4. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. — Ленинград: Медицина, 1968. — 815 с.
5. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. — М.: Медицина, 1979. — 192 с.
6. Maisch V., Seferovich P.M., Ristich A. et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2004. — V. 25, № 7. — P. 587–610.
7. Белозеров Ю.М. Болезни перикарда / Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А.Самсыгиной и М.Ю. Щербаковой. — М.: Медпрактика, 2004. — 744 с.
8. Хоффман Дж., Стенгер П. Болезни перикарда. Детская кардиология / Под ред. Дж. Хоффмана. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — С. 404–414.
9. Чичкова М.А. Патогенез и диагностика асептического перикардита: Учебно-методическое пособие. — Астрахань: АГМА, 2006. — 90 с.
10. Шевченко Ю.Л., Кучеренко А.Д. Перикардит. Диагностика, лечение и профилактика. — СПб.: Наука, 1999. — 192 с.
11. Spodick D.H. Pericardial diseases // Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. Heart disease. 6th ed. — Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders, 2001. — P. 1823–1876.
12. Bruch C., Schmermund A., Dargatzis N. et al. Changes in QRS voltage in cardiac tamponade and pericardial effusion: reversibility after pericardiocentesis and after anti-inflammatory drug treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — V. 38, № 1. — P. 219–226.
13. Meyers D.G., Meyers R.E., Prendergast T.W. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid // *Chest*. — 1997. — V. 111, № 5. — P. 1213–1221.
14. Вилкенсхоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии: Пер. с нем. — М.: Медлит, 2007. — 240 с.
15. Панченко В.М., Корытников К.И., Дедова О.А. Перикардиты (по материалам многопрофильной больницы) // *Клиническая медицина*. — 1998. — № 5. — С. 28–31.
16. Eisenberg M.J., Dunn M.M., Kanth N. et al. Diagnostic value of chest radiography for pericardial effusion // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — № 22. — P. 588–593.
17. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: руководство для врачей. — СПб.: Специальная Литература, 1999. — 423 с.
18. Horowitz M.S., Schultz C.S., Stinson E.B. et al. Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion // *Circulation*. — 1974. — № 50. — P. 239–247.
19. Weitzman L.B., Tinker W.P., Kronzon I. et al. The incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery — an echocardiographic study // *Circulation*. — 1984. — № 69. — P. 506–511.
20. Martin R.P., Rakowski H., French J., Popp R. Localization of pericardial effusion with wide angle phased array echocardiography // *Am. J. Cardiol.* — 1978. — № 42. — P. 904.
21. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R. et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging // *Radiographics*. — 2001. — V. 21, № 2. — P. 439–449.
22. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. CT and MR imaging of pericardial disease // *Radiographics*. — 2003. — № 23. — P. 167–180.
23. Mulvagh S.L., Rokey R., Vick G.W., Johnston D.L. Usefulness of nuclear magnetic resonance imaging for evaluation of pericardial effusions, and comparison with two-dimensional echocardiography // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — № 64. — P. 1002–1009.
24. Rienmuller R., Gurgan M., Erdmann E. et al. CT and MR evaluation of pericardial constriction: a new diagnostic and therapeutic concept // *J. Thorac. Imaging*. — 1993. — V. 8, № 2. — P. 108–121.
25. Rajagopalan N., Garcia M.J., Rodriguez L. et al. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — V. 87, № 1. — P. 86–94.
26. Talreja D.R., Edwards W.D., Danielson G.K. et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness // *Circulation*. — 2003. — № 108. — P. 1852–1857.
27. Karia D.H., Xing Y.Q., Kuvin J.T. et al. Recent role of imaging in the diagnosis of pericardial disease // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2002. — V. 4, № 1. — P. 33–40.
28. Fowler N.O. Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? // *Circulation*. — 1993. — V. 87, № 5. — P. 1738–1741.
29. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988. — V. 11, № 5. — P. 1020–1030.
30. Materazzo C., Piotti P., Meazza R. et al. Respiratory changes in transvalvular flow velocities versus two-dimensional echocardiographic findings in the diagnosis of cardiac tamponade // *Ital. Heart J.* — 2003. — V. 4, № 3. — P. 186–192.
31. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Sanchez A. et al. Effusive-constrictive pericarditis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350, № 5. — P. 469–475.

Чтоб скорее подрастать,  
 с животом проблем не знать,  
 не болеть и не чихать,  
 не бояться аллергии,  
 знать и видеть всё на свете,  
 нужно есть «Агушу» детям!



«Агуша» – питание №1  
 для российских малышей\*



-  Укрепление иммунитета
-  Способствует росту
-  Развитие головного мозга
-  Комфортное пищеварение
-  Развитие органов зрения
-  Не вызывает аллергии

Фруктовое пюре и сок для питания детей старше 5 месяцев. Мясное пюре, творог и сухая молочная смесь для питания детей старше 6 месяцев. «Био-Омега-3» для питания детей старше 12 месяцев. Питьевой йогурт для питания детей старше 8 месяцев. Перед вводом новых продуктов рекомендуется проконсультироваться со специалистом.

\* По итогам исследования Retail Audit MEMRB, сентябрь-октябрь 2008.

Реклама. Товар сертифицирован.

В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева

Эндокринологический научный центр, Москва

## Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей

### Контактная информация:

Петеркова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской эндокринологии ЭНЦ

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11, тел.: (499) 124-02-66

Статья поступила: 11.02.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Практически неограниченные возможности получения генно-инженерных препаратов соматотропного гормона выводят на новый, современный уровень лечение и мониторинг пациентов с различными вариантами низкорослости, что обеспечивает достижение нормального роста и полноценного качества жизни этих людей. Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии гормоном роста у пациентов с дефицитом соматотропного гормона отмечаются определенные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе. Метаболические эффекты проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасываемости кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус, значительно улучшается качество жизни больных. Помимо соматотропной недостаточности, гормон роста все шире применяется в качестве ростостимулирующей терапии при различных вариантах низкорослости у детей: низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой роста; генетических синдромах Сильвера–Рассела, Шерешевского–Тернера, Нунана, Прадера–Вилли, низкорослости при хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** дети, низкорослость, соматотропный гормон, лечение.

Распознавание причин низкорослости — непростая задача, поскольку только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, известно более двух тысяч. В ряде случаев, например, как при синдроме Дауна, у врача даже не возникает сомнений относительно причин низкорослости, настолько очевид-

на ее природа. В большинстве же случаев требуется дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов.

С 1985 г. в клинической практике используются рекомбинантные препараты гормона роста (рГР) человека. Согласно материалам международного научного обще-

V.A. Peterkova, Ye.V. Nagaeva

Scientific Center of Endocrinology, Moscow

## Experience of administration of growth hormone in treatment of different types of microsomia in children

The opportunities of receiving of genetically engineered medications, e.g. somatotrophic hormone (STG) are almost unrestricted, and treatment and monitoring of patients with different types of microsomia can be held on modern, new level with the help of it. STG provides normal stature and valuable quality of life in these patients. Treatment with growth hormone influences on hormonal, metabolic and psychical status of patient. Metabolic effects are: increasing of muscle strength, improving of renal blood flow, increasing of cardiac output, absorbability of calcium in intestines and mineralization of bones. The level of blood cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins is descended; blood alkaline phosphatase, phosphorus, urine and fatty acid are increased. Patients' vitality and quality of life are normalized. Besides somatotrophic insufficiency, growth hormone is widely used in growth-stimulating treatment of different types of dwarism in children: microsomia due to pre-natal growth delay, genetic syndromes: Silwer–Russell, Shereshevsky–Turner, Nunan, Prader–Willi, and microsomia in patients with chronic renal disease.

**Key words:** children, microsomia, somatotrophic hormone, treatment.

ства по изучению гормона роста (2001 г.) около 100 тыс. детей во всем мире лечатся рГР человека. До этого, начиная с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона (СТГ), полученные экстрактым путем из гипофизов трупов человека. Понятно, что иметь в наличии достаточное количество такого препарата не представлялось возможным. Кроме того, было показано, что подобное лечение сопряжено с риском развития смертельно опасного недуга, поражающего центральную нервную систему — летальной формы подострого губчатого энцефалита, болезни Крейтцфельда–Якоба. С 1985 г. использование экстрактивных препаратов гормона роста было официально запрещено.

Практически неограниченные возможности получения генно-инженерных препаратов СТГ выводят на новый современный уровень лечение и мониторинг пациентов с различными вариантами низкорослости, что обеспечивает достижение нормального роста и полноценного качества жизни этих людей, полностью исключая развитие болезни Крейтцфельда–Якоба.

**Гипофизарная карликовость** — заболевание, обусловленное врожденной или приобретенной недостаточностью секреции гормона роста [1]. Другое название этого состояния — **соматотропная недостаточность**. Достижения современной медицины позволяют полностью купировать карликовость путем заместительной терапии при том, что соматотропная недостаточность сохраняется. В условиях адекватной заместительной терапии (когда карликовость купируется) более правильным будет постановка диагноза «соматотропная недостаточность».

В последние годы на фоне развития фундаментальных наук (молекулярная генетика, геновая инженерия, иммунология и др.) достигнуты значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза врожденной соматотропной недостаточности.

С внедрением новых технологий синтеза рГР человека коренным образом изменилась судьба людей, страдающих гипофизарной карликовостью: современная диагностика и лечение позволяют им достичь нормального роста. В институте детской эндокринологии ЭНЦ накоплен двадцатилетний опыт диагностики и лечения более трех тысяч пациентов с соматотропной недостаточностью. Различают следующие варианты дефицита СТГ:

◆ *врожденный:*

- СТГ-дефицит, обусловленный генетическими причинами;
- органический дефицит СТГ как результат патологии развития центральной нервной системы;
- идиопатический СТГ-дефицит при отсутствии какой-либо специфической органической патологии гипоталамо-гипофизарной области;

◆ *приобретенный*

Врожденный дефицит гормона роста развивается вследствие первичного нарушения секреции СТГ на уровне гипофиза или гипоталамуса, не способного адекватно стимулировать соматотрофы аденогипофиза. Приобретенная соматотропная недостаточность является чаще всего последствием операций в гипоталамо-гипофизарной области, реже — воспалительных заболеваний этой области.

Нанизм (низкорослость) классифицируют также и на основании уровня нарушений регуляции секреции и действия СТГ:

- гипофизарный (первичная патология гипофиза);
- гипоталамический (дефицит биосинтеза и секреции СТГ-рилизинг фактора);
- тканевой, обусловленный повышением резистентности тканей к действию СТГ (патология рецепторов к СТГ на уровне тканей-мишеней).

Соматотропная недостаточность может быть изолированной (25%) и множественной (75%) с выпадением функции и других гормонов гипофиза. В случае множественного дефицита гормонов гипофиза наиболее часто встречается сочетание соматотропной недостаточности с вторичными гипотиреозом и гипогонадизмом; реже — СТГ-дефицита с вторичным гипотиреозом и с недостаточной секрецией пролактина, что обусловлено врожденной патологией, вызванной аномалией генов P1T-1 или PROP-1. Реже (10%) снижается или отсутствует секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ). Пангипопитуитаризм — «выпадение» функции всех гормонов гипофиза — доля таких больных не превышает 10% от всех случаев соматотропной недостаточности.

Частота нанизма в популяции, обусловленного дефицитом СТГ гипофиза, составляет 1:15 000. Наиболее распространенная форма — идиопатическая (65–75%). Вместе с тем, по мере совершенствования диагностических методов и использования их в клинической практике (генетические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) доля детей с идиопатическим дефицитом СТГ уменьшается, в то время, как частота этой патологии, вызванной органическими изменениями в гипоталамо-гипофизарной области и абсолютным дефицитом СТГ возрастает.

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество гормона секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. Регуляция секреции СТГ осуществляется посредством СТГ-рилизинг фактора (соматолиберин) и СТГ-ингибирующего фактора (соматостатин). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансммиттерами, которые оказывают либо стимулирующее ( $\alpha$ -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее ( $\alpha$ -адренергические и серотонинергические антагонисты,  $\beta$ -адренергические агонисты) влияние на секрецию СТГ [1].

Стимулирующие секрецию СТГ эффекты не оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон. Глюкокортикостероиды оказывают как стимулирующее (при острой нагрузке высокими дозами), так и тормозящее (при длительном хроническом избытке гормона) влияние на секрецию СТГ.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост тела. Он способствует удлинению костей, росту и дифференцировке внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, индуцировании митоза клеток. Ростостимулирующие воздействия СТГ опосредуются через инсулиноподобные факторы роста (ИФР 1, ИФР 2), которые синтезируются под влиянием СТГ, главным образом, в печени. Влияние СТГ на углеводный и жировой обмен может осуществляться в виде «острого» и «запаздывающего» эффектов. «Острые» эффекты состоят в инсулиноподобном действии — стимуляции гликогенеза в печени, синтезе белка в печени и мышцах, утилизации глюкозы в жировой и мышечной ткани. «Запаздывающие» эффекты

проявляются противоположным действием — стимуляцией гликогенолиза, липолиза и торможением утилизации глюкозы тканями.

Дети с соматотропной недостаточностью отличаются существенным отставанием в росте, задержкой скорости роста и костного созревания при сохранении нормальных пропорций тела. Вследствие недоразвития костей лицевого отдела черепа, черты лица мелкие, переносица западает. Характерно «кукольное» лицо, тонкие волосы, высокий голос. Часто встречается избыток веса, однако для детей с ранним проявлением дефицита роста (до 1 года жизни) ожирение не характерно. У мальчиков, как правило, отмечается микропенис [1]. Половое развитие задержано и наступает в пубертатный период.

Если имеет место пангипопитуитаризм, то к клинической симптоматике, представленной выше, присоединяются симптомы выпадения эффектов других гормонов гипофиза (тиреотропного гормона, АКТГ, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, вазопрессина). Симптомы снижения функции щитовидной железы при вторичном гипотиреозе выражены, как правило, в меньшей степени, чем при первичном. В ряде случаев диагноз может быть поставлен только после получения данных об уровне гормонов (свободного  $T_4$ , тиреотропного гормона).

Значительная доля детей с СТГ-дефицитом имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов. Клиническая симптоматика подтверждается данными пробы с люлиберинном и сниженными уровнями половых гормонов в крови.

Сопутствующий дефицит АКТГ встречается довольно редко и в основном диагностируется лабораторно — по снижению уровню базального кортизола и АКТГ и значительному выбросу кортизола на фоне пробы с синактеном.

Наличие, помимо дефицита роста, таких жалоб, как головные боли, нарушение зрения, рвота, позволяет заподозрить внутричерепную патологию (краниофарингиома).

Однократное определение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет существенного диагностического значения вследствие эпизодического характера его секреции и из-за возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений уровня гормона даже у здоровых детей.

В связи с этим используется определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови. Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами.

В клинической практике наиболее широко используются пробы с инсулином, клонидином, СТГ-рилизинг фактором, аргинином, леводопой, пиридостигмином. Любой из перечисленных выше стимуляторов способствует значительному выбросу (свыше 10 нг/мл) гормона роста у 75–90% здоровых детей. Тотальная соматотропная недостаточность диагностируется в случае если пик выброса СТГ на фоне стимуляции составляет менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса гормона от 7 до 10 нг/мл [2, 3, 6].

Диагностически наиболее значимым показателем в выявлении дефицита СТГ у детей является уровень ИФР 1 (соматомедина С), снижение уровня которого в плазме крови прямо указывает на наличие СТГ-дефицита.

При лечении гипофизарного нанизма у детей имеется четкий дозозависимый эффект, особенно выраженный в

первый год лечения. Рекомендуемая стандартная доза СТГ при терапии классического дефицита СТГ — 0,033 мг/кг массы тела на инъекцию, ежедневно, подкожно, в вечернее время (20.00–22.00) [4].

Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста от исходного уровня в несколько раз. Она достигает в первый год лечения, по данным разных авторов, от 8 до 13 см в год. Максимальная скорость роста отмечается в первый год лечения, особенно в первые 3–6 мес, затем имеет место замедление скорости роста от первого ко второму году лечения (при сохранении скорости роста более 5–6 см в год) [5].

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ по лечению детей с гипофизарным нанизмом различными генно-инженерными препаратами гормона роста и зарубежный опыт различных эндокринологических клиник свидетельствует о высокой эффективности заместительной терапии препаратами рГР человека. При рано начатом и регулярном лечении возможно достижение нормальных, генетически запрограммированных величин роста.

Помимо увеличения линейного роста, в процессе терапии СТГ отмечаются определенные изменения в гормональном, метаболическом, психическом статусе пациентов. Метаболические эффекты проявляются увеличением мышечной силы, улучшением почечного кровотока, повышением сердечного выброса, увеличением всасываемости кальция в кишечнике и минерализации костей. В крови снижаются уровни  $\beta$ -липопротеинов, увеличиваются в пределах нормы уровни щелочной фосфатазы, фосфора, мочевины, свободных жирных кислот. Повышается жизненный тонус пациентов, значительно улучшается качество жизни.

Лечение рГР не вызывает быстрого прогрессирования костного созревания. Терапию рГР проводят до момента закрытия зон роста или достижения его социально-приемлемой величины. Клиническим ориентиром служит скорость роста не менее 2 см в год [6].

В соответствии с распоряжением правительства РФ от 02.10.2007 г. № 1328-р, дети с доказанным гипофизарным нанизмом подлежат бесплатному обеспечению рГР, входящим в перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств.

Гормон роста синтезируется в течение всей жизни. Для взрослого человека он необходим как анаболический гормон, препятствующий процессам старения, улучшающий сократительную функцию сердца, функцию печени, почек, повышающий минеральную плотность костной ткани и мышечный тонус. Поэтому в настоящее время заместительная терапия гормоном роста при доказанной соматотропной недостаточности показана на протяжении всей жизни. После закрытия зон роста гормон роста применяется в метаболической дозе, которая в 7–10 раз меньше ростостимулирующей и составляет 0,0033 мг/кг массы тела в сут [5].

Первый отечественный опыт использования заместительной терапии при закрытых зонах роста у взрослых с соматотропной недостаточностью, полученный в ЭНЦ, показал безопасность и высокую метаболическую эффективность такого лечения.

Термин «**идиопатическая низкорослость**» применим к детям, чей рост значительно отстает от возрастной нормы (ниже 2 стандартных отклонений, 2SD) по неизвестной или наследственной причине. Это гетерогенная группа детей, низкий рост которых не может быть объяс-

# Нордитропин® Нордилет® 10 мг МЕНЯЕТ ЖИЗНЬ К ЛУЧШЕМУ!



РОМ / Маркетинг / СофтИздат / 01.2009 / 003

## Обратите внимание на маленьких пациентов – измерьте их рост!

**Рост ниже 3-й перцентиля свидетельствует о низкорослости\***

Таблица. Рост по 3-й перцентили\*\*

Возраст, годы	Рост, см		Возраст, годы	Рост, см	
	мальчики	девочки		мальчики	девочки
3	88	87	8	118	117
4	95	93	9	122	122
5	100	99	10	127	126
6	106	106	11	131	131
7	112	112	12	136	137

\*-Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность, 2005

\*\*-перцентильные кривые для мальчиков и девочек. National Centre of Health Statistics, США

На правах рекламы



**Представительство компании Ново Нордиск А/С**  
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38  
Телефон: (495) 956 11 32, факс: (495) 956 50 13  
[www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

**Н**  
**нордитропин®**  
**нордилет®**

нен наличием какой-либо патологии, лежащей в его основе, и отвечает следующим минимальным критериям:

- нормальные для гестационного возраста размеры тела (рост, вес) при рождении;
- нормальные пропорции тела;
- отсутствие каких-либо нарушений со стороны эндокринной системы;
- отсутствие хронических органических, психических заболеваний или серьезных эмоциональных расстройств;
- полноценное питание;
- сниженная или нормальная скорость роста.

Идиопатическая низкорослость может быть подразделена на три категории:

- семейная (наличие низкорослых родителей);
- конституциональная (временное отставание роста и скелетного созревания при отсутствии явных физических аномалий, которые могли бы быть причиной такого отставания). Конституциональная низкорослость может быть результатом наследования определенной модели роста или встречаться спорадически;
- вызванная прочими причинами идиопатической низкорослости.

Конституциональная задержка роста и пубертата также, как семейная низкорослость, укладываются в понятие вариантов нормального роста. Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счет генетически запрограммированных потенциалов роста. Ребенок от родителей, в анамнезе которых имеется задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют этот характер развития.

Дети с конституциональной задержкой роста и пубертата имеют нормальный рост и вес при рождении, нормальные темпы роста до 1–2 лет. В старшем возрасте скорость роста снижается, кривая ее динамики находится ниже 3 перцентили или параллельна ей. Костный возраст, как правило, соответствует возрасту роста, скорость роста — не менее 5 см/год. Стимулированная секреция СТГ нормальная — более 10 нг/мл, интегрированная суточная секреция СТГ, как правило, снижена. Пубертат нормальный, но задержан во времени на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у мальчиков 11,5–12 лет, у девочек — 10,5–11 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

В настоящее время накапливается опыт использования рГР у детей с идиопатической низкорослостью. Применяемые дозы рГР обычно выше заместительных доз, используемых при соматотропной недостаточности, и в среднем составляют 0,045 мг/кг массы тела в сут. Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что терапия рГР у детей с идиопатической низкорослостью является эффективной в увеличении краткосрочных темпов роста: способна значительно увеличить SDS<sup>1</sup> роста и скорость роста. Достоверные различия в SDS роста и скорости роста отмечаются между детьми, получавшими лечение рГР в течение 1 года, по сравнению с нелеченой группой. Исследования длительного применения рГР при

идиопатической низкорослости показали, что показатели конечного роста у леченых рГР детей оказались на 2–7 см выше, чем в контроле (общая продолжительность лечения 7,5 лет, доза рГР 4,07–7,0 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед).

У детей с идиопатической низкорослостью на фоне терапии рГР не было выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов (в ряде случаев развивается гиперинсулинемия, которая исчезает после прекращения лечения рГР).

### **Низкорослость, обусловленная внутриутробной задержкой роста**

Около 5% новорожденных рождаются с низким ростом и/или низкой массой тела (менее 2 SDS) относительно их гестационного роста. Они представляют особую группу новорожденных и могут быть как доношенными, так и недоношенными. Хотя фетальные, плацентарные, материнские и внешние факторы признаны влияющими на рост плода, часто этиология внутриутробной задержки роста остается неясной.

Фетальные факторы включают генетические нарушения и врожденные мальформации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность. Хромосомные aberrации встречаются у 5–7% детей с внутриутробной задержкой роста, из них наиболее часто — трисомия 21, трисомия 18 и синдром Тернера. Недостаточность плаценты — одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, патология почек у матери также являются факторами риска для развития внутриутробной задержки роста. К факторам риска традиционно относят инфекции (вирусную, бактериальную, протозойную), курение и прием алкоголя во время беременности.

Большинство (85–90%) детей с задержкой внутриутробного развития в первые годы жизни имеют ускоренные темпы роста, за счет чего догоняют своих сверстников. Однако у 10–15% детей постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни отсутствует. Такие дети остаются низкорослыми в детском и подростковом возрасте, достигают конечного роста < 2 SDS относительно популяционных норм. У большинства низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития, наблюдаются серьезные проблемы с питанием, проявляющиеся плохим аппетитом. Вероятно, сниженный аппетит и связанное с этим недостаточное и неполноценное питание также способствуют тому, что ребенок отстает в росте.

Взрослые пациенты с задержкой внутриутробного развития имеют более высокий риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, метаболического синдрома (сочетание инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), чем в общей популяции.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточных темпов роста при данном виде низкорослости, исследованы недостаточно. В большинстве случаев низкорослые дети с задержкой внутриутробного развития имеют нормальную секрецию гормона роста. Предполагается, что низкорослость, связанная с задержкой

<sup>1</sup> SDS (standard deviation score) — коэффициент стандартного отклонения роста, показывает, сколько стандартных отклонений (SD) составляет разница между средним арифметическим (для данного пола и возраста) и измеренным значением роста. Низкорослость диагностируют при стойком снижении коэффициента < 2SD.

внутриутробного развития, является результатом сниженной чувствительности к СТГ. Однако у части детей с задержкой внутриутробного развития снижена суточная секреция СТГ и нарушен ее ритм, снижены уровни ИРФ 1 и ИРФ-связывающего белка 3.

Опыт НИИ детской эндокринологии ЭНЦ также, как и зарубежных эндокринологических клиник по лечению детей с гипопизарным нанизмом различными генно-инженерными препаратами гормона роста свидетельствует о высокой эффективности ростостимулирующей терапии рГР при низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития. Дозы рГР в этих случаях варьируют от 0,033 мг/кг в сут до 0,067 мг/кг массы тела в сут и корректируются в соответствии с ростовым ответом пациента и уровнями ИРФ 1. Ростовый ответ прямо пропорционален дозе рГР и обратно пропорционален возрасту ребенка. Отечественный опыт лечения 68 пациентов с задержкой внутриутробного развития свидетельствует, что абсолютная прибавка в росте за 4 года непрерывной терапии в группе детей, получавших рГР в дозе 0,067 мг/кг массы тела в сут составила  $28,5 \pm 8,3$  см. В группе детей, получавших рГР в дозе 0,033 мг/кг массы тела в сут, прибавка составила  $22,3 \pm 6,7$  см, что оказалось достоверно выше, чем в группе контроля —  $13,7 \pm 4,2$  см ( $p < 0,001$ ). Частота детей, нормализовавших свой рост, в указанных группах составила 78%, 56% и 0%, соответственно. При длительном лечении большинство детей достигают роста, который располагается в нормальных для здоровой популяции пределах или в границах целевого роста. Другим положительным результатом терапии рГР является улучшение аппетита, нормализация питания, увеличение индекса массы тела. На фоне ростостимулирующей терапии рГР побочных эффектов не наблюдается. Зафиксировано увеличение уровней инсулина на фоне нормальных значений глюкозы. Показатели инсулина после прекращения лечения рГР возвращаются к исходным значениям.

### **Синдром Сильвера–Рассела**

Для синдрома Сильвера–Рассела, впервые описанного Silver и соавт. (1953 г.) и Russell и соавт. (1954 г.), характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание является клинически и генетически гетерогенным. При синдроме Сильвера–Рассела описаны нарушения хромосом 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятными кандидатами являются хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23.3–q25, гомозиготную делецию гена хорионического соматотропина на участке 17q24.1, материнскую юнипатентную дисомию для хромосомы 7 (mUPD7). Клиническая патология характеризуется низкой массой и длиной тела при рождении, постнатальным отставанием в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) 5 пальца кистей и стоп, врожденная гемигипертрофия, ведущая к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

Принципы ростостимулирующей терапии при синдроме Сильвера–Рассела аналогичны таковым используемым при низкорослости, обусловленной внутриутробной задержкой роста.

### **Синдром Шерешевского–Тернера (дисгенезия гонад)**

Частота синдрома Шерешевского–Тернера составляет 1:2000–1:5000 новорожденных девочек. Низкорослость является наиболее типичным клиническим проявлением этого синдрома и встречается у 100% девочек с кариотипом 45XO. Низкорослость у пациентов с этим синдромом ассоциирована с SHOX геном. Учитывая наличие мозаичных форм СШТ (45XO/46XX, 45XO/46X,i(Xq), 46Xi(Xq), 45XO/46X, rX и др.) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам с необъяснимой задержкой роста (SDS роста  $\leq -2,0$ ) обязательно исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Рост у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера характеризуется умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденной примерно на 1 SD ниже нормальных показателей и составляет в среднем 48,3 см и 2800 г, соответственно), относительно нормальной скоростью роста с момента рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее — низкой скоростью роста в течение нескольких лет, с отсроченным закрытием зон роста. Конечный рост при синдроме Шерешевского–Тернера составляет в среднем 142,0–146,8 см.

Помимо задержки роста, клиническая симптоматика включает в себя лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий рост волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое небо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичную дерматоглифику, дисплазию ногтей, множественные пигментные невусы.

Стимуляция продукции СТГ проводится только у пациенток, чья ростовая кривая отклоняется от кривой для данного синдрома. Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ СТГ на стимуляцию. Сниженные уровни СТГ в период пубертата связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующей патологии при синдроме Шерешевского–Тернера часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (аорты и аортальных клапанов), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, нарушение толерантности к углеводам, аутоиммунный тиреоидит, средний отит. Описаны случаи развития артериальной гипертензии, алопеции, витилиго, патологии желудочно-кишечного тракта (кровотечения вследствие сосудистых мальформаций — телеангиоэктазий, гемангиом, флебэктазий; болезнь Крона).

Половой инфантилизм является одной из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера. Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно фолликулостимулирующего гормона. У 10–20% пациенток степень секреции эстрогенов достаточна для индукции спонтанного пубертата, у 2–5% — для спонтанного менархе и беременности без медицинского вмешательства. Это главным образом касается девочек с мозаичным вариантом кариотипа (45XO/46XX) или структурными нарушениями хромосом, с отсутствием крыловидных складок на шее.

Вопрос о терапии рГР при синдроме Шерешевского–Тернера поднимается при появлении у ребенка задержки роста (уменьшение роста на перцентильной кривой для здоровых детей). Целями ростостимулирующего лечения рГР детей с синдромом Шерешевского–Тернера являются: нормализация роста в возможно наиболее ранние сроки, индукция пубертата и, наконец, достижение нормального конечного роста. Установлено, что терапия рГР является эффективной в отношении увеличения конечного роста. Однако сведения о получаемой прибавке варьируют в зависимости от особенностей схемы лечения. Факторами, прогнозирующими более высокий конечный рост, являются: относительно высокий рост на момент старта терапии, высокие родители, раннее начало лечения, большая его длительность и высокая доза рГР. В настоящее время эффективной дозой рГР при лечении детей с синдромом Шерешевского–Тернера считается 0,050 мг/кг массы тела в сут. Доза может быть скорректирована в соответствии с ростовым ответом пациентки и уровнями ИРФ 1.

Оптимальный возраст для начала терапии рГР при синдроме Шерешевского–Тернера не определен. Современные данные свидетельствуют, что применение рГР эффективно уже с 9 мес жизни. При этом параметры безопасности сходны с теми, которые наблюдаются у детей старшего возраста. У девочек в возрасте младше 9 лет лечение, как правило, начинают одним рГР. В более старшем возрасте или у тех пациенток, которые имеют очень низкий рост, возможно использование более высоких доз рГР, либо его применение вместе с неароматизированными анаболическими стероидами, такими, как оксандролон, который назначают в дозе 0,05 мг/кг в сут или меньше под контролем трансаминаз печени. Более высокие дозы вызывают вирилизацию (увеличение клитора, появление акне, низкий голос) и ускоряют созревание скелета. Терапия может быть продолжена до достижения удовлетворительного роста или до достижения малого ростового потенциала (костный возраст  $\geq 14$  лет, скорость роста  $< 2$  см/год).

### Синдром Нунан

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского–Тернера, однако, это две разные нозологии. При синдроме Нунан не описана патология половых хромосом и очевидный путь наследования — аутосомно-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляются гетерозиготные миссенс-мутации гена PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11), картированного на хромосоме 12q24 (Tartaglia M. и соавт., 2001 г.). Поражаются дети обоего пола, что говорит о неправомерности названия синдрома Нунан как «мужской Тернер». Как и при синдроме Шерешевского–Тернера, дети имеют крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, кубитус вальгус, аномалию ушей. Врожденная сердечная патология включает преимущественно вовлечение правых отделов сердца (клапаны легочного ствола), а не левых отделов сердца, как при синдроме Шерешевского–Тернера. Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный. Торможение умственного развития наблюдается в 25–50% случаев. При синдроме Нунан возможна ростостимулирующая терапия рГР в дозе 0,050 мг/кг массы тел в сут.

**Синдром Прадера–Вилли** — генетически обусловленное заболевание, которое встречается с частотой 1 на 15 000–25 000 живорожденных детей. Синдром Прадера–Вилли представляет собой наиболее частую причину выраженного ожирения у детей. Молекулярной основой синдрома Прадера–Вилли является потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15 и, как следствие: 1) делеции генов; 2) материнская юнипатентная дисомия; 3) ошибки импринтинга. В периоде новорожденности и раннего детства имеется мышечная гипотония, расстройства питания, низкий вес, у мальчиков — микропенис и крипторхизм. В возрасте 2–4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152–162 см, рост женщин 145–150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие изменения включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с синдромом Прадера–Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуется тщательно контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с этим синдромом и исключить его наличие у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Дети с синдромом Прадера–Вилли имеют композиционный состав тела, схожий с составом тела детей с дефицитом СТГ: у них отмечается снижение «тощей» массы тела и увеличение жировой. Это может свидетельствовать о том, что синдром Прадера–Вилли включает в себя дефицит СТГ. Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса является гонадотропная недостаточность. Кроме того, все больше данных указывает на то, что при синдроме Прадера–Вилли имеется дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушению роста, но и к ожирению, а также к дефициту «тощей» массы тела. Вместе с тем, поскольку секреция СТГ нередко подавлена у лиц с ожирением без дефицита гормона роста, сложно сказать определенно, имеется ли при синдроме Прадера–Вилли истинная соматотропная недостаточность.

Терапия рГР детей с синдромом Прадера–Вилли назначается с целью увеличения конечного роста, а также нормализации композиционного состава тела. Дозы, применяемые при этом, составляют 0,028–0,050 мг/кг в сут. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на первом году лечения происходит возрастание скорости роста, приводящее к увеличению роста примерно на 1 SD. Данные о конечном росте немногочисленны. В литературе имеются сведения о лечении детей с синдромом Прадера–Вилли в течение 4–10 лет дозами 0,028–0,35 мг/кг массы тела в сут. При этом конечный рост мальчиков составил  $170 \pm 10$  см, девочек —  $159 \pm 4$  см.

Краткосрочные исследования (1 год терапии) свидетельствуют об улучшении композиционного состава детей с синдромом Прадера–Вилли. К концу первого года терапии леченые дети имели меньшую жировую массу (на 7–8%) и большую «тощую» массу (в среднем на 7,4%)

по сравнению с нелечеными пациентами. На фоне применения рГР отмечаются следующие побочные эффекты: головные боли в первые три недели лечения, исчезающие при временном прекращении терапии; гиперинсулинемия; крайне редко — снижение уровня тироксина, требующее назначения L-тироксина. Имеются сведения о повышении уровня гликированного гемоглобина и глюкозы на фоне терапии рГР, наблюдаемое при быстрой прибавке веса вследствие несоблюдения диеты. Анализ побочных эффектов, возникающих при применении рГР у детей с синдромом Прадера–Вилли, показывает, что они, возможно, связаны с ожирением.

### Хроническая почечная недостаточность

Терминальная стадия почечной недостаточности определяется необходимостью диализа или трансплантации почки. Существует большое количество этиологических факторов, способных приводить к хронической почечной недостаточности (ХПН), включая врожденные, гломерулярные и инфекционные заболевания.

Темпы роста и конечный рост при ХПН, как правило, снижены, хотя могут варьировать в широких пределах [7]. Некоторые дети имеют нормальные показатели развития до развития ХПН и успевают достичь нормального или почти нормального роста, тогда как у других отмечается отставание развития с раннего детства. Замедление роста наблюдается обычно при снижении клубочковой фильтрации более чем на 50% от нормы и наблюдается всегда, когда последняя составляет менее 25% от нормы. Примерно у 60% детей ХПН обусловлена врожденными заболеваниями, а отставание в росте представляет значительную проблему. При рождении эти дети, как правило, имеют нормальный рост, а его отставание может наблюдаться уже на первом году жизни. Нередко малые размеры ребенка могут являться препятствием при трансплантации почки. Рост детей с ХПН в возрасте младше 10 лет в среднем составляет  $-2,37 \pm 1,60$  SD. Конечный рост ниже 3 перцентиля регистрируется у каждого третьего пациента, достигшего терминальной стадии ХПН в детстве.

Патогенез нарушений роста при ХПН сложен. Выраженность низкорослости зависит от характера первичного поражения почек, длительности и выраженности ХПН, степени дефицита белка и калорий, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии, анемии, гормональных нарушений, наличия эпизодов лечения глюкокортикоидами. В разные возрастные периоды у детей с ХПН в патофизиологию роста вовлечены различные гормоны: парат-

гормон и кальцитриол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, половые гормоны, СТГ и ИРФ 1. Основной причиной задержки роста при ХПН считаются нарушения в системе гормон роста — ИФР 1: снижение уровня ИРФ 1 и повышение — ИРФ-связывающего белка 3, наблюдаемые на фоне ацидоза. рГР при ХПН применяется у низкорослых детей с целью увеличения темпов и конечного роста. Лечение низкорослых детей с уремией препаратами рГР в дозах, превышающих физиологическую секрецию гормона роста, повышает биоактивность сывороточного ИФР 1. По-видимому, одним из механизмов лечебного действия рГР в супрафизиологических дозах является стимулирование продукции достаточного количества ИФР 1 для преодоления ингибиторных эффектов избытка связывающих белков. Применение рГР возможно у пациентов, получающих как консервативную, так и диализную терапию (гемо- или перитонеальный диализ). После трансплантации почки, применяемая стероидная терапия оказывает негативное влияние на рост и развитие, в связи с чем лечение рГР в этот период мало эффективно [8]. Обычная доза рГР при ХПН составляет 0,04–0,05 мг/кг массы тела в сут.

По данным большинства исследований лечение препаратами рГР оказывает хороший эффект в отношении стимуляции роста на этапе консервативного лечения ХПН у детей препубертатного возраста [9]. У пациентов препубертатного и раннего пубертатного возраста, находящихся на диализной терапии, также отмечается положительный эффект лечения гормоном, хотя показатели роста у них ниже. При анализе динамики роста детей пубертатного возраста при длительном гемодиализе, положительного эффекта от лечения гормоном роста не выявлено.

Таким образом, низкорослость у детей является актуальной проблемой педиатрии и эндокринологии. Достижения современной эндокринологии в области понимания патогенетических механизмов различных форм низкорослости в детском возрасте позволили применять рГР по широкому показанию, спектр которых со временем неуклонно растет. Терапия гормоном роста способствует решению вопроса маленького роста, коррекции метаболических нарушений, а также нивелированию психосоциальных проблем, связанных с низкорослостью. В этом отношении велика роль педиатров, которые, первыми из специалистов сталкиваясь с проблемами роста и физического развития пациента, во многом определяют своевременность диагностики, а, следовательно, адекватность лечения и ее успешность.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998. — 302 с.
2. Фофанова О.В., Волеводз Н.Н., Безлепкина О.Б. Проект национального консенсуса по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у детей. Материалы конференции по детской эндокринологии. — М., 2003.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — V. 85, № 11. — P. 3990–3993.
4. Fidotti E. A history of growth hormone injections devices // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — № 14. — P. 497–501.
5. AACE Medical Guidelines for clinical practice: for growth hormone use in adults and children — 2003 Update // *Endocr. Pract.* — 2003. — № 9. — P. 65–76.
6. Saggese G., Ranke M.B., Saenger P. et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human growth hormone. Workshop held in Pisa, Italy, 27–28 March 1998 // *Horm. Res.* — 1998. — № 50. — P. 320–340.
7. Gorman G., Frankenfield D., Fivush B., Neu A. Linear growth in pediatric hemodialysis patients // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — № 22. — P. 420–429.
8. Kari J.A., Rees L. Growth hormone for children with chronic renal failure and on dialysis // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — № 20. — P. 618–621.
9. Fine R.N., Kohaut E.C., Brown D. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Pediatr.* — 1994. — № 124. — P. 374–382.

## Лекция

**А.И. Хавкин**

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

# Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция

**Контактная информация:**

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАЕН, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования МНИИ педиатрии и детской хирургии

**Адрес:** 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, **тел.:** (495) 796-59-07

**Статья поступила:** 16.12.2008 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

*В лекции представлены современные взгляды на проблему нарушений состояния кишечной микрофлоры и, как следствие, причин расстройств процессов пищеварения. Отмечен вклад дисбактериоза в изменение кишечного транзита, нарушения пищевой толерантности и развития аллергии. Особое внимание уделено анализу активной энтеросорбции — патогенетическому методу коррекции эндотоксинемии как проявлению микробного дисбаланса.*

**Ключевые слова:** кишечная микрофлора, дисбактериоз, энтеросорбция.

94

При разнообразных неблагоприятных воздействиях на организм ребенка происходят количественные и качественные изменения состава нормальной микрофлоры пищеварительного тракта. Даже незначительное повреждение желудочно-кишечного тракта способно вызвать трудно корректируемые нарушения микробиоты кишечника. Однако, учитывая адаптационные возможности системы «макроорганизм–микрофлора», эти изменения могут быть непродолжительными, без клинических последствий, исчезая после устранения провоцирующего фактора. Стойкие и выраженные изменения в составе микрофлоры являются вторичными, возникающими на фоне заболеваний пищеварительного тракта, нерациональной терапии и пр. [1, 2]. То есть, в основе отклонений в биоценозе лежит нарушение равновесия между размножающейся, колони-

зирующей ЖКТ условно-патогенной микрофлорой и защитными факторами организма-хозяина, включающими симбионтную микрофлору, которая препятствует этому процессу. Нарушение микроэкологии пищеварительного тракта, чаще обозначаемого в отечественной литературе как дисбактериоз, представляет собой состояние микробиоты, при котором происходят нарушения функционирования ее составных частей и механизмов их взаимодействия. Дисбактериоз кишечника следует рассматривать как симптомокомплекс (синдром), а не как заболевание [3–7].

Формирование микроэкологических нарушений кишечника различной этиологии проявляется резким снижением, часто вплоть до полного исчезновения в кале, бифидо- и лактобактерий. Отмечается выраженное увеличение числа условно-патогенных микроорга-

**A.I. Khavkin**

Moscow Scientific Research Center of Pediatrics and Children's Surgery

## Disorders of intestinal microbiocenose and enterosorption

*This lecture presents modern approach to treatment of disorders of intestinal microflora and, as a result, the reasons of indigestion. A contribution of dysbiosis to alteration of intestinal transition, disorders of nutritive tolerance and development of allergy was marked. Special attention was given to analysis of active enterosorption — a pathogenetic method of correction of endotoxinemia, which can be reflection of microbe misbalance.*

**Key words:** intestinal microflora, dysbiosis, enterosorption.

низмов, которые становятся доминирующими в микрофлоре кишечника. Одним из ключевых моментов является параллельно протекающий процесс контаминации тонкой кишки толстокишечной микрофлорой (синдром избыточного бактериального роста). Эта флора обладает патогенными свойствами при распространении ее за пределы кишечника (феномен транслокации) и последующим заселении не характерных для них биотопов. Контаминация тонкой кишки может способствовать развитию аллергических реакций, мальабсорбции и других форм патологии. Нарушения состава нормальной микрофлоры кишечного тракта приводят прежде всего к дисфункции кишечника. Уменьшение числа бифидо- и лактобактерий приводит к сдвигу pH среды в кишечнике в щелочную сторону и снижению ферментативной активности симбионтных микроорганизмов, изменяется колонизационная резистентность кишечника. Продукты метаболизма и токсины условно-патогенных бактерий нарушают дезинтоксикационную способность печени, изменяют проницаемость кишечной стенки, процессы регенерации энтеро- и колоноцитов, тормозят перистальтику, что приводит к развитию диареи.

Таким образом, нарушения микроэкологии пищеварительного тракта, или, используя принятый в отечественной медицине термин, дисбактериоз, — это не просто количественное и качественное изменение кишечной микрофлоры. Согласно предложенному отраслевому стандарту, под **дисбактериозом кишечника понимают клинко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций** и характеризующийся:

- признаками поражения кишечника;
- изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры;
- транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные ей биотопы;
- избыточным ростом микрофлоры.

В ряде случаев термину «дисбактериоз/дисбиоз кишечника» пытаются противопоставить такие термины из англоязычной медицинской литературы, как «синдром избыточного (или чрезвычайного) роста бактерий», «микроэкологический дисбаланс» и пр. Однако дискуссия вокруг терминов не должна подменять сути проблемы. Дисбактериоз пищеварительного тракта следует рассматривать как следствие или осложнение какой-либо другой патологии. Усилия врачей при этом должны быть направлены на выявление и устранение причин его возникновения.

Изменение состава микрофлоры не всегда требует коррекции. Ее следует проводить только при наличии клинических последствий: нарушения пищеварения и всасывания питательных веществ, метаболизма, секреции, проницаемости кишечного барьера, иммунитета, моторики кишечника, репаративных процессов. При этом необходимо подчеркнуть, что использование понятия «недостаточность микрофлоры» в отношении здорового новорожденного или ребенка раннего возраста не совсем корректно. Педиатр оценивает ребенка в период динамического развития и рассматривает всего лишь определенный этап нормального развития микрофлоры и ее симбионтных взаимоотношений с расту-

щим организмом. Поэтому крайне важно воздерживаться от необоснованной терапевтической активности, ориентируясь только на клинические симптомы того или иного заболевания.

Ведущая роль в формировании микроэкологических нарушений принадлежит преимущественно нарушению популяционного уровня бифидо-, лакто- и зубактерий. Микрофлора при дисбиозе не способна выполнять в полном объеме физиологические функции, присущие нормальной микрофлоре, прежде всего — противостоять колонизации кишечника экзогенными патогенными микроорганизмами.

Причины, ведущие к нарушению состава нормальной флоры кишечника, многочисленны. Основными факторами, способствующими развитию изменений соотношения и локализации бактериальной флоры, являются нарушения контроля поступления в тонкую кишку нутриентов, связанные с изменениями моторной и секреторной функций различных отделов пищеварительной системы. Ведущее значение в формировании измененного микробиоценоза проксимальных отделов ЖКТ имеет морфофункциональное состояние тонкой кишки и иммунокомпетентных образований, ассоциированных с кишечником.

Микроэкологические нарушения формируются у большинства больных с острыми кишечными инфекциями вследствие влияния патогенных микроорганизмов на нормальную флору, применения антибактериальных препаратов (антибиотиков и сульфаниламидов), подавляющих не только патогенную, но и нормальную микрофлору кишечника.

Нарушения микробиоценоза кишечника являются предвестниками изменений физиологического статуса организма, связанных с угнетением иммунологической защиты организма, его аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям [8]. По мнению исследователей, дисбактериоз способствует затяжному рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений.

При длительно существующем дисбалансе кишечной микрофлоры развиваются изменения слизистой оболочки, липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образуются тканевые антигены. Повышенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул белковой природы способствует развитию аллергических реакций, непереносимости определенных пищевых продуктов. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника практически всегда выявляют дисбактериоз различной степени выраженности, который, возникая на фоне заболевания, усугубляет его течение.

Специфические проявления дисбактериоза пищеварительного тракта отсутствуют. Однако, анализируя клиническую картину различных заболеваний пищеварительного тракта, можно вычленил синдромы, появление которых вызвано дисбалансом микрофлоры:

а) *синдром кишечной диспепсии:*

- метеоризм, урчание, вздутие живота;
- дискомфорт, чувство тяжести;
- боль, чувство распирания в животе;
- неустойчивый стул;

б) синдром нарушения пищеварения:

- стеаторея;
- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов;
- нарушение водно-электролитного баланса;

в) астеновегетативный синдром (обусловлен гипо- и авитаминозом, интоксикацией).

Отражением дисбиоза кишечника в структуре патологии кишечника являются неустойчивый стул (понос или запор, чередование запора с поносом), вздутие живота, урчание; боль спастическая или тупая, ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области.

Болевой синдром часто обусловлен повышенным газообразованием. Известно, что в сутки в кишечнике образуется от 0,5 до 1,5 литров газа следующего состава: N<sub>2</sub> (11–92%), O<sub>2</sub> (11%), CO<sub>2</sub> (3–54%), NH<sub>4</sub> (0–56%), H<sub>2</sub> (0–74%), H<sub>2</sub>S. Значительная роль в продукции газа принадлежит микрофлоре. При дисбалансе состава микрофлоры его продукция может увеличиваться. Мелкие пузырьки газа воздействуют на слизистую оболочку, вызывая кишечные колики, чувство вздутия и распираания. Интенсивность боли может снижаться после отхождения газов и дефекации. Нередко возникают диспептические явления: тошнота, отрыжка, горечь во рту. Отмечают анемию, гиповитаминозы, остеопороз, нарушение свертывания крови, гипопротейнемию, возможно уменьшение массы тела. Характерна астения, проявляющаяся слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, нарушением сна, головной болью. Клинические проявления заболеваний пищеварительного тракта в определенной степени определяются преимущественной локализацией микробиологических изменений — в тонкой или толстой кишке [7, 9].

#### **Синдром повышенного бактериального обсеменения тонкой кишки**

Повышение числа бактерий в тонкой кишке может быть связано с избыточным их поступлением из желудка или толстой кишки, благоприятными условиями для роста или нарушениями пропульсивной функции [10–12]. Общая обсемененность биотопа при синдроме повышенного бактериального обсеменения тонкой кишки обычно превышает 10<sup>5</sup> КОЕ/мл и характеризуется появлением толстокишечной микрофлоры. У детей основные причины синдрома, приводящие к его развитию, связаны с нарушением моторно-секреторных функций ЖКТ, копростазом и патологией проксимальных отделов кишечника, что часто встречается в детском возрасте [13, 14].

При бактериальном обсеменении тонкой кишки происходит преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот. Образующиеся при этом вторичные желчные кислоты и их соли вызывают диарею и в большом количестве теряются с калом. Увеличивается секреция воды и электролитов в просвет кишки, что является причиной диареи. Появление стеатореи связано с уменьшением в просвете кишки конъюгированных желчных кислот, обеспечивающих эмульгирование жиров и активацию панкреатической липазы. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. В результате возможно развитие желчно-каменной болез-

ни. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, например фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин В<sub>12</sub> [10].

Избыточная микробная флора может приводить к повреждению эпителия тонкой кишки, так как метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим действием. Наблюдается уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, а при электронной микроскопии можно видеть дегенерацию микроворсинок, митохондрий и эндоплазматической сети [15].

#### **Нарушение микроэкологии толстой кишки**

Состав микрофлоры толстой кишки может меняться под влиянием различных факторов и неблагоприятных воздействий, ослабляющих резистентность организма. В развитии микробиологических нарушений в толстой кишке большую роль играют ятрогенные факторы: применение антибиотиков и сульфаниламидов, иммунодепрессантов, стероидных гормонов, рентгенотерапия, хирургические вмешательства. Антибактериальные препараты значительно подавляют не только патогенную микробную флору, но и рост нормальной микрофлоры в толстой кишке. В результате размножаются микробы, попавшие извне, или эндогенные виды, устойчивые к лекарственным препаратам. В большинстве случаев нарушенная экология толстой кишки постепенно восстанавливается самостоятельно и не требует лечения [16]. У ослабленных больных, особенно с нарушениями иммунитета, не происходит самовосстановление экологии кишки [17].

#### **Микрофлора и кишечный транзит**

Толстый кишечник играет важнейшую роль в сохранении состояния здоровья благодаря сосредоточенной в нем биомассы бактериальной флоры, требующей постоянного поддержания своей жизнедеятельности. Проведены многочисленные исследования, подтверждающие влияние кишечной микрофлоры на функционирование всего ЖКТ. Особенно важным представляется влияние кишечной микрофлоры на процесс прохождения пищи через ЖКТ, т.н. гастроинтестинальный транзит. Микрофлора влияет на транзит через ряд прямых и непрямых механизмов, включая образование летучих жирных кислот, изменение pH и пр. Доказательства такого влияния получены в опытах над животными (например, стерильные животные характеризовались замедленным транзитом) [18]. Полагают, что кишечная микрофлора стимулирует транзит посредством ряда веществ, образующихся в результате деятельности бактерий, и физико-химических изменений в кишке.

Предложен ряд гипотез о роли короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК):

- КЦЖК могут непосредственно влиять на моторную активность кишечника посредством кальцийзависимого механизма стимуляции мышечной стенки кишечника [19];
- влияние КЦЖК на кишечный транзит может быть опосредовано нейроэндокринным механизмом с участием пептида YY, способного стимулировать моторику кишечника, хотя этот эффект не доказан у человека [20];

- воздействие КЦЖК на кишечный транзит в результате понижения pH и возрастания осмотического давления — эффект, который зависит от их концентрации в кишечнике и от их природы (уксусная, пропионовая, масляная кислота).

Предложены и другие гипотезы относительно кишечного транзита и кишечной микрофлоры. Заслуживают внимания следующие:

- выделение газа, который ускоряет транзит;
- увеличение содержания КЦЖК, что может стимулировать мышечную стенку;
- активация образования холецистокинина;
- снижение порога чувствительности гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию;
- микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита;
- увеличение веса каловых масс как результата роста бактериальной биомассы также стимулирует транзит [7].

Сокращение вывода токсичных веществ из организма из-за замедленного кишечного транзита вызывает ухудшение состояния здоровья. Более того, несбалансированность кишечной микрофлоры, которая возникает при медленном кишечном транзите и запоре, приводит к увеличению продукции вторичных токсических аминов. В 1969 г. была выдвинута гипотеза о связи рака толстой кишки с замедленным транзитом. Замедление кишечного транзита служит причиной увеличения уровня дезоксихолата и желчного холестерина, провоцируя образование желчных камней.

#### Микроэкология кишечника и аллергия

С 80-х годов прошлого века широко дискутировалось значение нарушений микробиоценоза ЖКТ в патогенезе atopических заболеваний [8]. Общепринятыми, хотя и недостаточно доказанными, являлись представления о влиянии инфекционных агентов на механизмы развития atopий. Однако в конце XX века в экономически развитых странах был зафиксирован рост распространенности atopических заболеваний. Эпидемия аллергии проявилась у поколения родившихся после 60-х годов. Наиболее часто эту тенденцию связывают с «западным» стилем жизни, который подразумевает снижение частоты вирусных и бактериальных инфекций, что в определенной степени противоречило традиционным представлениям о роли инфекции в генезе atopии. Была сформулирована так называемая *гигиеническая гипотеза*. Она объясняет этот феномен «асептическим» стилем жизни, который способствует усилению аллергических явлений [21].

#### Место энтеросорбции в коррекции дисбиотических нарушений

Толстая кишка является естественным резервуаром грамотрицательной анаэробной флоры — основного источника эндотоксина — липополисахарида, компонента наружной клеточной мембраны микроорганизмов. В норме в кровоток проникает относительно небольшое количество эндотоксина, который в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, белками

плазмы крови с его последующей детоксикацией в гепатоцитах [22].

В условиях нарушений микробиоты, когда повышается интестинальная проницаемость и возрастает бактериальная транслокация, увеличивается риск развития синдрома эндогенной интоксикации. То есть из толстой кишки эндотоксины через кровь попадают в различные органы. Эндотоксикоз становится основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения, что способствует образованию порочного круга, опасного для здоровья ребенка. В связи с этим в гастроэнтерологической практике успешно применяется активный метод терапии — **энтеросорбция**, с помощью которого происходит извлечение, фиксация и выведение из ЖКТ токсинов, продуктов обмена, желчных кислот, медиаторов воспаления, условно-патогенных микроорганизмов и вирусов.

Энтеросорбция реализуется путем введения в пищеварительный тракт веществ, обладающих адсорбционной активностью, с целью трансформации компонентов внутренней среды организма, ведущей к определенным функциональным преобразованиям, и в конечном итоге к восстановлению общей реактивности организма [22, 23]. К прямому эффекту относится активный «сбор» токсических продуктов в кишечнике при движении в его просвете частиц энтеросорбента. Поскольку токсические продукты, прежде чем покинуть организм, многократно всасываются и вновь экскретируются кишечной системой, энтеросорбент прерывает «порочный» круг, фиксируя ауто- и экзотоксины с последующим их удалением. Сорбция микробных клеток и их токсинов начинается с того отдела ЖКТ, где существует бактериальная транслокация. Связывание газов при гнилостном брожении дает возможность устранить метеоризм и улучшить кровоснабжение кишечника, т.к. раздутие газом петель кишечника приводит к торможению микроциркуляции и ингибированию обменных процессов. Продвигаясь по пищеварительному тракту, сорбент за счет раздражения рецепторных зон способен усиливать моторику кишечника и эвакуацию химуса.

Лечебный эффект сорбента обусловлен его физико-химическими свойствами, способностью связывать и выводить из организма токсические продукты. По химической структуре сорбенты могут быть активированными углями, силикагелями, алюмосиликатами, пищевыми волокнами, неорганическими веществами, а также композиционными.

Благодаря широкому спектру действия самым используемым и наиболее эффективным энтеросорбентом является диоктаэдрический смектит (Смекта, Бофур Ипсен, Франция). Исследования показали, что в связи с высокой текучестью, обволакивающей способностью, обусловленными листовидной структурой, диоктаэдрический смектит обладает истинной селективной антибактериальной активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов. При этом препарат не оказывает отрицательного влияния на состав нормальной микрофлоры толстой кишки [4]. Он способен фиксировать на себе и выводить микроорганизмы, ротавирусы, их токсины и метаболиты, которые вызывают наиболее тяжелые повреждения кишечного слизистого барьера, а также желчные кислоты, кишечные

газы, непереваренные углеводы. Смекта, обладая высокой биологической активностью, проникает в слизистый (муциновый) слой кишечника, взаимодействует с гликокаликсом, образуя нековалентные прочные связи с гликопротеинами слизи, увеличивает образование защитного желеобразного слоя и улучшает его качество [5, 7]. Благодаря возможности усиливать защитные функции кишечного слизистого барьера диоктаэдрический смектит считают цитомукопротектором поверхностного типа. Препарат способствует также активации и адсорбции фибриногена и факторов коагуляции. Перспективные рандомизированные исследования показали, что благодаря своим мембраностабилизирующим свойствам диоктаэдрический смектит препятствует разрушительному действию цитокинов воспаления, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$ , сохраняя тем самым поверхность всасывания тонкой кишки. Препарат имеет высокий профиль безопасности, поскольку не адсорбируется, быстро и полно выводится из организма. Смекта применяется у детей в возрасте до года в средней дозе по 1 пакетик в день, до 2-х лет — 2 пакетика, старше 2-х лет — 2–3 пакетика, содержимое которых растворяют в воде и распределяют на несколько прие-

мов в течение суток или тщательно размешивают с каким-либо полужидким продуктом питания (например, супом, кашей, компотом, пюре). Диоктаэдрический смектит является оптимальным средством при лечении острой и хронической диареи, одновременно обладая этиотропным и патогенетическим эффектами. Препарат эффективен при заболеваниях пищеварительного тракта неинфекционной этиологии: эзофагите, гастродуодените, синдроме раздраженного кишечника, ассоциированного с дисбактериозом. В целом ряде опубликованных работ, диоктаэдрический смектит фигурирует как один из основных препаратов для лечения ротавирусной инфекции у детей.

Таким образом, не вызывает сомнения, что коррекция дисбиотических нарушений, возникающих при различных заболеваниях пищеварительного тракта, является необходимым компонентом лечебных мероприятий. Это обусловлено риском бактериальной транслокации и развития синдрома эндогенной интоксикации. В этих условиях наиболее эффективен метод активной энтеросорбции, благодаря чему из ЖКТ элиминируются токсины и болезнетворная микрофлора, что способствует более быстрому выздоровлению пациента.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Микробиология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника. Учебное пособие. — М.: МЗ РФ, 1999. — 80 с.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. — М.: ИД Медпрактика-М, 2003. — 360 с.
3. Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника // Журн. микробиологии. — 2000. — № 3. — С. 86–91.
4. Хавкин А.И., Корсунский А.А., Ружицкая Е.О. Влияние диоктаэдрического смектита на реологические свойства желудочной слизи. В кн. Корсунский А.А., Щербачев П.Л., Исаков В.Ф. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 168 с.
5. Хавкин А.И. Применение метода энтеросорбции в практической медицине. — М.: Синтез-Принт, 2003. — 24 с.
6. Хавкин А.И. Нарушения микробиологии кишечника. Принципы коррекции. — М., 2005. — 40 с.
7. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: ФСП, 2006. — 415 с.
8. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — 440 с.
9. Хавкин А.И., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В. Руководство по фармакотерапии в педиатрии. — Т. 8. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 776 с.
10. Farthing M.J.G. Bacterial Overgrowth of the Small Intestine., Gastroenterology, Misiewicz G. (ed) // New York, 1993. — V. 2. — P. 45.
11. Saltzman J.R., Russell R.M. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth // Compr. Ther. — 1994. — V. 20. — P. 523–530.
12. Saltzman J.R., Kowdley K.V., Pedrosa M.C. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects // Gastroenterology. — 1994. — V. 106, № 3. — P. 615–623.
13. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Хавкин А.И., Изачик Ю.А. и др. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей // Журнал микробиологии. — 1996. — № 2. — С. 88–91.
14. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Григорьев А.В., Хавкин А.И. Клиническая эффективность комплексного биопрепарата бифидумбактерин-форте при хронических дисфункциях желудочно-кишечного тракта // Новые лекарственные препараты. — 1996. — Вып. 2. — С. 3–11.
15. Haboubi N.Y., Lee G.S., Montgomery R.D. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotic treatment // Age-Ageing. — 1991. — № 20. — P. 29–32.
16. Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии. — М.: Медицина, 1982. — 160 с.
17. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // РМЖ. — 1998. — Т. 6, № 18. — С. 1176–1178.
18. Heaton K.W., Radvan J., Cripps H. et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study // Gut. — 1992. — № 33. — P. 818–824.
19. Aube A.C. Short-chain fatty acids. Their role in intestinal pathophysiology and therapeutic potential in gastroenterology // Gastroenterol. Int. — 1995. — V. 8, № 4. — P. 167–176.
20. Goodlad R.A. Effects of an elemental diet, inert bulk and different types of dietary fibers on the response of the intestinal epithelium to refeeding in the rat and relationship to plasma gastrin, enteroglucagon and PYY concentrations // Gut. — 1987. — № 28. — P. 171–180.
21. Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C.L. Nature Rev Immunology. — 2001. — P. 169–175.
22. Урсова Н.И. Коррекция дисбиоза кишечника у детей с современных позиций // Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2005. — Т. 13, № 3 (227). — С. 144–147.
23. Урсова Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника // Научный обзор. — М., 2002. — 28 с.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Качество жизни подростков с рассеянным склерозом в условиях терапии интерфероном бета-1а для подкожного введения

### Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 14.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Представлены результаты исследования, в котором изучалось качество жизни подростков, больных рассеянным склерозом. Полученные данные демонстрируют наличие у пациентов признаков снижения качества жизни, включая физическое и психосоциальное функционирование. При этом снижение суммарной оценки качества жизни связано, в первую очередь, с нарушением школьного и физического функционирования, в то время как эмоциональная составляющая практически не страдает. Выявлено, что на фоне патогенетической терапии препаратом интерферона бета-1а (Ребиф) не отмечается значимого ухудшения психоэмоциональной составляющей качества жизни. Наоборот, у больных, находящихся в ремиссии, на фоне незначительного снижения физического и эмоционального показателей, отмечалось повышение показателей психосоциального здоровья и, соответственно, суммарной оценки качества жизни.

**Ключевые слова:** подростки, рассеянный склероз, качество жизни.

Уставом Всемирной организации здравоохранения понятие здоровья определяется не только как отсутствие болезней и физических недостатков, но и как состояние полного физического, психического и социального благополучия. Измерение качества жизни предполагает оценку больным своего благополучия в физическом, психическом и социальном отношениях. Для неврологи-

ческого больного качество жизни — это показатель, динамика которого в ходе лечения может иметь не меньшее значение, чем обычные неврологические шкалы. Это способ надежной оценки субъективных факторов, касающихся переживаний и ощущений больного, результат самостоятельной оценки пациентом его собственного состояния.

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

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

## Quality of life in adolescents with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a for subcutaneous injection

This article presents results of a trial, studying quality of life of adolescents with multiple sclerosis. Obtained data show, that adolescents had decreased quality of life, including physical and psychosocial functioning. Decreasing of total rate of quality of life was concerned with, first of all, disorders in school and physical functioning, and emotional constituent was intact. It was shown, that pathogenetic treatment with interferon beta-1a (Rebif) did not significantly decrease psycho-emotional constituent of quality of life. On the contrary, patient in remission had increase of rates of psycho-social health on the basis of insignificant decrease of physical and emotional indices, and that caused increase of summary rate of quality of life.

**Key words:** adolescents, multiple sclerosis, quality of life.

Рассеянный склероз является одним из наиболее инвалидирующих неврологических заболеваний у молодых людей трудоспособного возраста [1] и самым дорогостоящим неврологическим заболеванием с высокостратными схемами лечения и методиками социальной реабилитации. Дебют заболевания в большинстве случаев происходит в возрастном интервале 20–40 лет. Однако, в последние годы все чаще стали встречаться случаи раннего начала заболевания (в возрасте до 18 лет).

В типичных случаях для рассеянного склероза характерно волнообразное течение с обострениями в виде поражения одной или нескольких проводниковых систем ЦНС и ремиссиями или стабилизацией симптоматики. При этом поражаются различные отделы ЦНС: чаще всего белое вещество вокруг желудочков мозга, ткань мозжечка, ствола мозга и шейного отдела спинного мозга.

В настоящее время этиотропной терапии рассеянного склероза не разработано. Однако, во всем мире во врачебной практике широко используется патогенетическая терапия препаратами интерферона бета. В некоторых исследованиях представлены данные о негативном влиянии данной терапии на психоэмоциональный статус больных в виде возможного появления депрессивных симптомов.

При объективной оценке неврологического статуса у пациентов с рассеянным склерозом используют две оценочные шкалы, предложенные J. Kurtzke:

- шкала неврологического дефицита (FSS — от англ. «functional systems scale»);
- шкала инвалидности (EDSS — от англ. «expanded disability status scale»).

Первая (FSS) используется для оценки функционального состояния проводящих систем при рассеянном склерозе и содержит 7 разделов, в которых нашла отражение (в баллах — от 0 до 5–6) классификация нарушений функции каждой системы (симптомы поражения пирамидного пути, нарушения координации, признаки поражения черепно-мозговых нервов — кроме II-й пары, нарушения чувствительности и функции тазовых органов, симптомы поражения зрительного нерва, а также изменения интеллекта). Число баллов подсчитывают по каждой из 7 шкал в отдельности, а также учитывают общую сумму баллов для оценки неврологического дефицита [2].

По данным зарубежных исследований, сроки достижения необратимого уровня инвалидности от начала рассеянного склероза в среднем составляют 8–10 лет до уровня стабильного EDSS = 3, 15–20 лет — до EDSS = 6 и 30–40 лет до EDSS = 8 [3, 4].

В педиатрической практике наиболее распространенным общим опросником качества жизни является Pediatric Quality of Life Questionnaire — PedsQL 4.0. Опросник состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ) — 8 вопросов, эмоциональное функционирование (ЭФ) — 5 вопросов, социальное функционирование (СФ) — 5 вопросов, жизнь в школе/детском саду или школьное функционирование (ШФ) — 3 или 5 вопросов (в зависимости от возраста детей). Кроме того, в процессе оценки данных по шкалам может быть получена суммарная оценка физического компонента качества жизни — характеристика шкалы физического функционирования; психоэмоционального компонента качества жизни — характеристика шкал эмоционального, социального и ролевого функционирования; а также суммарная оценка по всем шкалам опросника — характеристика шкал физического, эмоцио-

нального, социального и ролевого функционирования. Опросник разделен на блоки по возрастам — 5–7, 8–12 и 13–18 лет и формы для родителей детей соответствующего возраста. Общее число баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры «шкалирования»: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

К сожалению, исследований качества жизни у больных рассеянным склерозом в педиатрической практике не проводилось. Лишь по результатам отдельных исследований можно констатировать, что качество жизни детей с ограниченными возможностями страдает особенно сильно. Так, по некоторым данным у подростков с детским церебральным параличом отмечается более низкая оценка физического функционирования, тогда как у детей со зрительными расстройствами (миопией) в большей степени страдал психоэмоциональный компонент качества жизни [5, 6]. Важно, что у детей с ограниченными возможностями родительская оценка качества жизни ребенка не всегда совпадает с той, что дают сами дети [7–10]. Замкнутость, характерная для подростков, приводит к тому, что родители не осведомлены в полной мере о его переживаниях, эмоциях, чувствах.

В исследованиях качества жизни у взрослых больных рассеянным склерозом установлено, что важным фактором, влияющим на их качество жизни, является стадия заболевания. Отчетливое снижение качества жизни отмечается в период обострения заболевания: в 2 раза ниже пациенты оценивают свое физическое функционирование, в 3 раза — ролевое физическое и эмоциональное функционирование [11]. Кроме того, на качество жизни оказывает влияние тяжесть заболевания (оценка EDSS в период ремиссии): показатели качества жизни, сниженные уже при легкой степени инвалидизации, продолжают прогрессивно снижаться с нарастанием остаточного неврологического дефицита. И, наконец, качество жизни ухудшается с увеличением продолжительности болезни. Физическое и ролевое физическое функционирование снижаются у длительно болеющих (более 15 лет) по сравнению с болеющими меньше 5 лет в два раза, а ролевое эмоциональное функционирование — почти в 5 раз. Это, по мнению Малковой Н.А., связано с нарастанием неврологической симптоматики, потерей надежды на улучшение и выздоровление [11]. Авторами также получены следующие корреляции: суммарная оценка качества жизни имеет сильную прямую связь с обоими компонентами здоровья (физическим и психологическим), среднюю и слабую обратную связь с неврологическим статусом (FSS), степенью инвалидизации (EDSS), продолжительностью заболевания, типом течения и возрастом дебюта [11–13].

Ниже представлены результаты оценки качества жизни подростков, страдающих рассеянным склерозом, самими пациентами и их родителями и сравнение полученных показателей с результатами опроса неврологически здоровых детей. В исследовании были включены подростки с рассеянным склерозом ( $n = 41$ ) в возрасте 13–18 лет, 15 мальчиков и 26 девочек. Исследование проводилось в течение 6 мес. Ряд пациентов обследовался повторно в различные стадии своего заболевания. В зависимости от фазы болезни на момент начала исследования выделено две подгруппы: 30 пациентов в стадии ремиссии и 14 пациентов в стадии обострения болезни. Из общей группы 3 больных тестировались дважды в разные фазы заболевания: первоначально в обострении, а через

# Ребиф

Эффективность и безопасность – наилучший баланс

**Факты свидетельствуют:  
Ребиф обладает наиболее благоприятным  
соотношением «польза : риск»  
среди всех доступных на сегодня  
иммуномодулирующих препаратов  
для лечения рассеянного склероза\***

\*(Goodin DS et al. Neurology 2007;68:977–984.  
Francis GS. J. Neurol 2004;251(Suppl. 5):v42–v49.)

На правах рекламы

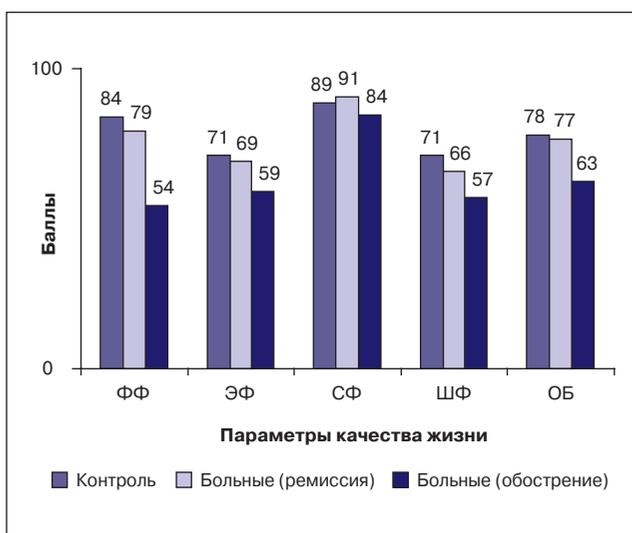
**MERCK  
SERONO**

ООО «Мерк»,  
Подразделение Мерк Сероно  
г. Москва, ул. Смольная, д. 24 Д  
Тел.: +7(495) 937 33 04  
Факс: +7(495) 937 33 05

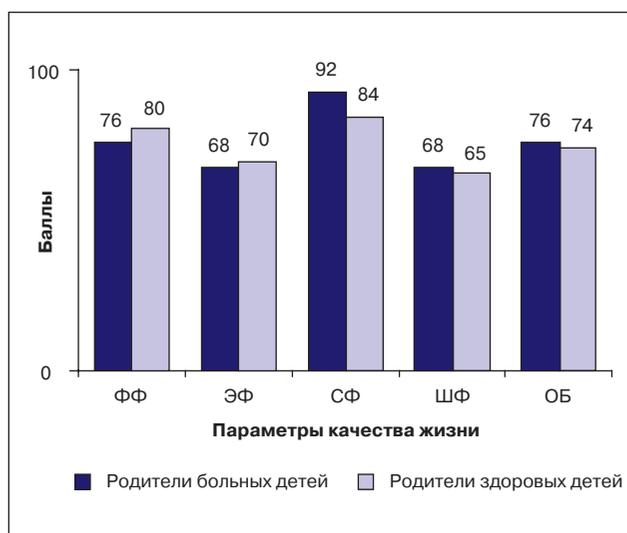
Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению

**Rebif<sup>®</sup>**  
(интерферон бета-1а)  
для подкожного введения  
Взвешенное решение при РС

**Рис. 1.** Качество жизни подростков с рассеянным склерозом и контрольной группы (самооценка по PedsQL)



**Рис. 2.** Качество жизни подростков с рассеянным склерозом и контрольной группы (оценка родителей по PedsQL)



6 мес в ремиссии. Отдельно были протестированы в динамике 8 человек в стадии ремиссии, без обострений между исследованиями. Вне зависимости от стадии рассеянного склероза, показатель инвалидизации EDSS на момент обследования у всех больных не превышал 3,5 баллов. У 40 подростков имел место ремитирующий рассеянный склероз, у 1 девочки — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями. Длительность заболевания у 32 (80%) детей не превышала 3-х лет. Все больные на момент исследования получали интерферон бета-1а для подкожного введения (Ребиф, Мерк Сероно, Швейцария) в дозе 22 или 44 мкг трижды в неделю. Контрольную группу составили 217 неврологически здоровых подростков сходного возраста (13–18 лет).

Оценка качества жизни подростков проводилась на базе психоневрологического отделения совместно с Лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН. Для исследования качества жизни был использован общий опросник качества жизни PedsQL 4.0. Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью программ SPSS 13.0 и BIostat. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты тестирования показали более низкую оценку качества жизни подростками с рассеянным склерозом по всем шкалам (в ремиссии показатели не достоверные,  $p > 0,05$ ), по сравнению с неврологически здоровыми детьми (группа контроля), притом, что худшая оценка качества жизни была дана больными, находящимися в фазе обострения заболевания (рис. 1). У подростков с обострением болезни отмечалось достоверное снижение показателей физического и школьного функционирования ( $p < 0,01$ ), эмоционального компонента качества жизни ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Оценка качества жизни подростков, данная их родителями, характеризовалась более высокими значениями показателей социального ( $p < 0,01$ ) и школьного функци-

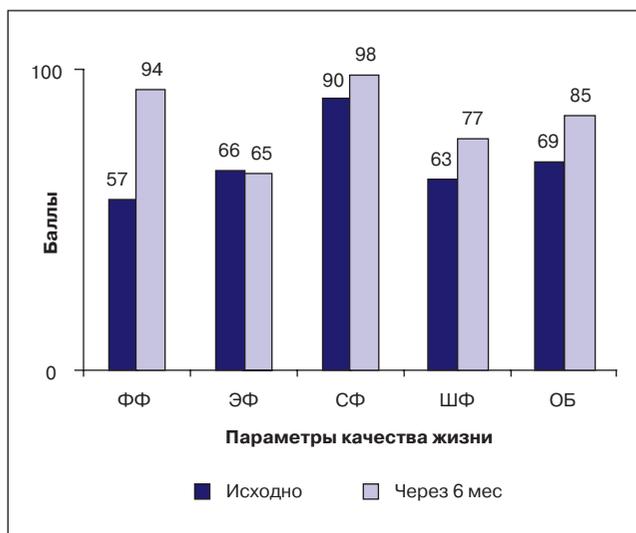
онирования, а также психосоциального здоровья в группе больных рассеянным склерозом, чем в группе контроля (рис. 2). Исключение составил показатель физического функционирования, величина которого, согласно оценке родителей больных подростков, была ниже значений в контрольной группе.

Проспективное наблюдение 3 детей, находившихся при включении в исследование в фазе обострения заболевания, показало, что при достижении ими в результате лечения ремиссии происходило и повышение оценки качества жизни (рис. 3). Наиболее значительное улучшение качества жизни отмечено по шкале физического функционирования, тогда как оценка эмоционального функционирования практически не изменилась.

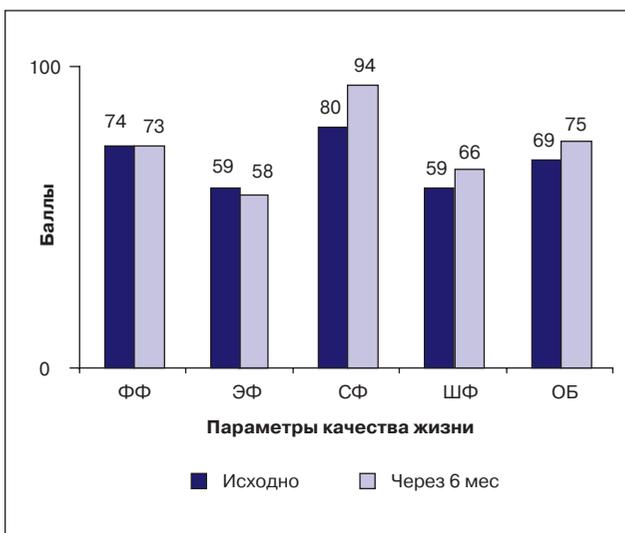
В группе детей ( $n = 8$ ), находившихся на протяжении всего исследования в фазе ремиссии рассеянного склероза, изменение качества жизни не было таким значительным. Хотя суммарная оценка качества жизни в этой группе больных в течение 6 мес лечения также увеличилась. Анализ отдельных составляющих качества жизни показал, что наибольшие положительные изменения были отмечены в среде социального функционирования, в несколько меньшей степени — школьного функционирования. Оценки физического и эмоционального функционирования у детей этой группы практически не изменились (рис. 4).

Полученные данные дают возможность предположить, что снижение общего балла качества жизни, по оценкам самих подростков, связано в первую очередь с нарушением школьного и физического функционирования, в то время как эмоциональное функционирование практически не страдает. Несмотря на то, что депрессия является одним из редких, но общепризнанных побочных эффектов длительной иммуномодулирующей терапии препаратами интерферона бета, в нашем исследовании на фоне терапии препаратом интерферона бета-1а для подкожного введения не отмечалось значимого снижения показателя эмоционального функционирования, при общей тенденции к увеличению психосоциального здоровья.

**Рис. 3.** Изменение качества жизни больных рассеянным склерозом через 6 мес после обострения (самооценка по PedsQL)



**Рис. 4.** Изменение качества жизни больных рассеянным склерозом, исходно находившихся в фазе ремиссии заболевания, через 6 мес лечения (самооценка по PedsQL)



Родители неоднозначно оценивают качество жизни своих детей. С одной стороны, они осознают снижение физического и эмоционального функционирования как следствие основного инвалидирующего заболевания. С другой стороны, завышение оценки показателей социального ( $p < 0,01$ ) и школьного функционирования в ремиссии за-

болевания может свидетельствовать либо о недостаточной осведомленности родителей о нарушении адаптации их детей в обществе и нарушении когнитивных функций, либо о подсознательном отрицании болезни и ее возможных последствий. Подобный подход диктует необходимость психосоциальной адаптации больных и членов их семей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Murphy N., Confavreux C., Haas J. et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998. — V. 65, № 4. — P. 460–466.
- Студеникин В.М., Высоцкая Л.М., Быкова О.В., Маслова О.И. Рассеянный склероз в детском возрасте // *Медицинская газета* (электронная версия). — 2005. — № 82.
- Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of early clinical course // *Brain*. — 1989. — № 112 (Pt. 6). — P. 1419–1428.
- Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability // *Brain*. — 1989. — № 112 (Pt. 1). — P. 133–146.
- Maher C.A., Olds T., Williams M.T., Lane AE. Self-reported quality of life in adolescents with cerebral palsy // *Phys Occup Ther Pediatr*. — 2008. — V. 28, № 1. — P. 41–57.
- Wong H.B., Machin D., Tan S.B. et al. Visual impairment and its impact on health-related quality of life in adolescents // *Am. J. Ophthalmol.* — 2009. — V. 147, № 3. — P. 505–511.
- Черюканов А.В., Витрищак А.А. Сравнительный анализ качества жизни детей и подростков по оценкам самих несовершенно-

- летних и их родителей // *Педиатрия*. — 2007. — Т. 8, № 3. — P. 526–537.
- Ткачева В.В. О некоторых проблемах семей, воспитывающих детей с отклонениями в развитии // *Дефектология*. — 1998. — № 1. — С. 11–14.
- Хуснутдинова З.А. Научное обоснование путей совершенствования медико-социальной помощи детям-инвалидам и их семьям (по материалам Республики Башкортостан) // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1998. — 24 с.
- Шик С.В. Проблема понимания и самопонимания подростков группы риска в ходе психосоциальной работы // *Педиатрия*. — 2004. — № 4. — С. 12–19.
- Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Качество жизни, связанное со здоровьем у больных рассеянным склерозом. Рассеянный склероз. — Новосибирск, 2006. — С. 116–197.
- Hajric S., Alajbegovic A., Subasic N. et al. Quality of life in multiple sclerosis: relation to the clinical parameters of the disease // *Medicinski Arhiv*. — 2008. — V. 62, № 3. — P. 142–145.
- Ozakbas S., Cagiran I., Ormeci B., Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis // *J. Neurological Sciences*. — 2004. — V. 218, № 1–2. — P. 3–7.

## Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов, инициированного Союзом педиатров России, на тему: «Бремя пневмококковых заболеваний в России» (Москва, 3 февраля 2009 г.)

В заседании приняли участие 20 ведущих экспертов федерального и регионального уровней: эпидемиологи, инфекционисты, педиатры, отоларингологи, иммунологи, представители Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению. В ходе заседания рассмотрены и обсуждены следующие вопросы:

- актуальность проблемы пневмококковой инфекции в России и в мире;
- микробиологические аспекты пневмококковой инфекции;
- вклад вакцинации в снижение заболеваемости, обусловленной пневмококковой инфекцией, на примере зарубежного опыта;
- обоснование необходимости внедрения вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в России;
- опыт создания эффективной системы управления инфекционными заболеваниями на уровне субъекта Российской Федерации;
- пути оптимизации Национального календаря профилактических прививок.

Участники заседания единодушно констатировали, что состояние здоровья детей и подростков в Российской Федерации является одной из важнейших национальных проблем. Будущее России в значительной степени зависит от здоровья нового поколения, эффективного решения вопросов, связанных с сохранением и укреплением здоровья детей.

Союз педиатров России, медицинская общественность, органы законодательной и исполнительной власти, научные институты, органы и учреждения здравоохранения должны объединиться для реализации программ и проектов, направленных на обеспечение здоровья детей.

За последние 5 лет благодаря мерам Правительства Российской Федерации по решению демографических

проблем в стране наметилась тенденция к увеличению рождаемости. Однако сохраняется относительно высокий уровень младенческой смертности и инвалидности, одной из причин которых является пневмококковая инфекция.

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, пневмококковая инфекция в настоящее время остается «одной из основных причин смертности и заболеваемости во всем мире». К заболеваниям, вызываемым *Streptococcus pneumoniae* (пневмококком), относятся: пневмония, менингит и фебрильная бактериемия, а также более частые, но менее тяжелые проявления инфекции — средний отит и синусит.

В 2005 г. по данным ВОЗ от заболеваний, вызванных пневмококком, умерли 1,6 млн человек, из которых 0,7–1 млн детей младше 5 лет, живущих в развивающихся странах. В развитых странах наибольшая пневмококковая заболеваемость приходится на детей младше 2 лет и пожилых людей.

ВИЧ-инфекция, другие иммунодефицитные состояния и хронические болезни повышают восприимчивость к пневмококковой инфекции и тяжесть ее течения.

Пневмония, как основная причина смерти, составляют примерно 2 млн случаев в год. Значительную часть летальных исходов при пневмонии у детей раннего возраста составляет пневмококковая инфекция. Эти цифры не столь известны, поскольку этиологическая расшифровка пневмонии у ребенка требует значительных усилий (посевов крови и содержимого плевральной полости). Кроме того, во многих случаях выделить возбудителя не удается. Аналогичная ситуация отмечается и при менингитах, в том числе ввиду раннего применения антибиотиков.

Возрастающая устойчивость *S. pneumoniae* к антибиотикам является повсеместной проблемой, требующей разработки новых мер по контролю над заболеваниями, вызванными пневмококком.

До настоящего времени в России учет пневмококковой инфекции не ведется, в т.ч. у детей из-за сложности этиологической диагностики. Гемокультуры исследуются лишь в небольшом числе учреждений, в основном в

исследовательских целях. Более того, статистический учет пневмоний ведется с большими потерями, поскольку при кодировке пневмонии как осложнения ОРВИ она может исчезнуть из диагноза. Это объясняет применение метода экстраполяции при определении заболеваемости пневмококковой инфекцией в России путем соотнесения с соответствующими данными других стран, прежде всего Европы.

Анализируя частоту заболеваний пневмококкового происхождения необходимо отметить, что:

- при перфоративном отите пневмококк высевается в 29%, а у детей до 4 лет он практически доминирует;
- при остром синусите частота высева пневмококка составляет до 60% случаев;
- пневмококк играет первостепенную роль как возбудитель острых пневмоний, особенно у детей раннего возраста;
- пневмококками обусловлено 79–83% бактериальных пневмоний у детей 0–4 лет, у детей 5–8 лет — 45–47%, в более старшем возрасте — 26–52%;
- пневмококки являются причиной 80% случаев оккультной (скрытой) бактериемии у детей первых 5 лет жизни;
- по частоте пневмококковый менингит занимает 3-е место среди гнойных менингитов;
- пневмококковый менингит дает наиболее высокий уровень летальности (до 15%) и инвалидности (до 60%).

В целом заболеваемость пневмококковой пневмонией, согласно экстраполированным данным, в возрасте 0–15 лет составляет 490 на 100 000 детей, а в возрасте от 1 месяца до 4 лет достигает 1060 на 100 000 детей. Таким образом, расчетное число пневмококковых пневмоний в России у детей до 5 лет, исходя из численности детей данной возрастной группы (около 8 млн человек), составляет 85 000 случаев в год.

Острый средний отит — наиболее частое пневмококковое заболевание раннего детского возраста — встречается в России не реже, чем в Европе, где его частота определяется цифрой 35 000 на 100 000 детей в год. До года отит переносит практически каждый ребенок, у пятой части детей отит рецидивирует. Из этого числа на долю пневмококков приходится 31–38%, из которых 65% — вакцинные штаммы. Таким образом, бремя пневмококкового отита в России может достигать 11 000–13 000 случаев на 100 000 детей раннего возраста, а предотвратимых вакцинацией — 6500–8500 на 100 000.

Данные по России в отношении менингитов пневмококковой этиологии были получены в специальном исследовании в 8 городах страны, в которых процент этиологической расшифровки достигал 80% и выше (Платонов А.Е. и соавт., 2001). Выявлены следующие показатели заболеваемости (на 100 000 детей в возрасте 0–5 лет): Казань — 2, Москва и Мурманск — 4, Краснодар и Новосибирск — 7, Чебоксары — 8, Екатеринбург — 15. Средний уровень заболеваемости оказался близок к 10 на 100 000 детей, что, даже с учетом разницы в возрастных

группах (0–5 лет, а не 0–2 года), весьма близко к данным стран Европы. Частоту пневмококковых бактеремий можно оценить цифрой 112 на 100 000 детского населения или около 9000 случаев в год.

Таким образом, пирамида пневмококковой инфекции у детей в возрасте 0–5 лет в России выглядит следующим образом: на 1 случай менингита — 11 случаев бактериемии — 110 пневмоний — 1100–1300 отитов. Согласно экспертным оценкам, частота носительства пневмококков нарастает в течение первого года жизни, достигая 15%, а в ряде случаев выше. Особенно высока частота носительства в детских дошкольных учреждениях: при обследовании детей в 19 городах Российской Федерации носительство пневмококков в 80 детских садах составило 49,3% (25–72,2%), а в 11 детских домах — 50,7% (11,1–86,7%). В начальной школе частота носительства снижается до 35%, в старших классах — до 25%. Взрослые, проживающие совместно с детьми, имеют более высокий уровень носительства (18–29%), чем проживающие без детей (6%).

Самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием, известным современной медицине, является вакцинация. Это справедливо и для пневмококковой инфекции.

Согласно позиции ВОЗ «...вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики».

Полисахаридная неконъюгированная пневмококковая вакцина, зарегистрированная в Российской Федерации, предназначена для вакцинации детей с 2-х лет и взрослых. Она не обладает достаточной иммуногенностью у новорожденных и детей раннего возраста, среди которых отмечается самая высокая частота пневмококковых инфекций.

Новая конъюгированная пневмококковая вакцина обеспечивает Т-зависимый иммунный ответ и стимулирует более высокий антигенный ответ у детей раннего возраста. Регистрация 7-валентной конъюгированной вакцины (PCV7) Превенар в России открывает перспективу снижения пневмококковой заболеваемости в нашей стране.

PCV7 Превенар — первая в мире вакцина для иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у новорожденных и детей раннего возраста. В ее состав входит семь серотипов *S. pneumoniae*, вызывающих до 80% инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в западных промышленно развитых странах.

Изучение вакцины Превенар в течение ряда лет позволило получить неопровержимые данные по ее эффективности. Наиболее достоверные и весомые цифры получены по инвазивной пневмококковой инфекции, поскольку этот диагноз основан на высевах пневмококков из крови.

Ниже приведены некоторые данные по эффективности PCV7 у детей в возрасте 0–4 лет (на 100 000 детей):

- 1) отмечается снижение частоты инвазивных форм инфекции:

- с 81,9 до 1,7 — среди случаев, вызванных вакцинными серотипами;
- с 21,7 до 16,8 — среди случаев, вызванных другими серотипами;

2) с 98,7 до 23,4 снижается общее число бактериемий. Снижение частоты развития бактериемических форм пневмонии наблюдается и у невакцинированных детей и взрослых. Это указывает на создание стойкого коллективного иммунитета благодаря вакцинации. Частота развития бактериемических пневмоний уменьшилась:

- на 38% у детей в возрасте 5–15 лет;
- на 47% у взрослых 15–45 лет;
- на 20% у взрослых 45–65 лет;
- на 36% у лиц старше 65 лет.

В США заболеваемость пневмококковым менингитом детей первых 2-х лет жизни (на 100 000 детей) снизилась с 7,7 в 2000 г. до 2,6 в 2004 г., а смертность — с 0,37 до 0,18. За четыре года предотвращено 1600 случаев менингита у детей. Среди невакцинированных детей и взрослых заболеваемость пневмококковым менингитом снизилась на 33%, а смертность лиц старше 65 лет — на 44%.

Вакцина предотвращает развитие 57% отитов, вызванных вакцинными серотипами, в вакцинированной популяции детей до 2 лет частота отитов снижается по сравнению с довакцинальным периодом на 20%, особенно в отношении тяжелых и рецидивирующих форм. Вакцина защищает от 80% с промежуточной и от 100% штаммов пневмококка с высокой устойчивостью к пенициллину. Высокая эффективность вакцины Превенар послужила основанием для введения ее в Национальные календари прививок более 30 стран мира.

Успехи вакцинации против пневмококковой инфекции зависят от степени соответствия серотипового состава вакцины спектру циркулирующих пневмококков среди детей раннего возраста. Распределение серотипов подвержено определенным периодическим и географическим изменениям. Вновь появившийся на данной территории серотип сначала высевается преимущественно у детей с осложненной пневмонией. Со временем, по мере распространения его у носителей (и естественной иммунизации) этот серотип начинает выделяться и при неосложненных пневмониях. В России имеется достаточно подробная информация о серотипах пневмококка как у носителей, так и при неосложненной и осложненной пневмонии.

PCV7 охватывает существенную часть серотипов, циркулирующих на территории России, а также значительное число серотипов с устойчивостью к пенициллину. Сходство серотипового пейзажа пневмоний у детей в России и США дает основание считать, что эффективность вакцины в России будет не меньшей, чем в США. Согласно позиции ВОЗ, конъюгированная пневмококковая вакцина должна стать приоритетной для внедрения в Национальные детские иммунизационные программы, особенно в тех странах, где смертность детей младше 5 лет составляет более 50‰ или где ежегодно умирают более 50 000 детей. Эти рекомендации основаны на эпидемиологических данных и данных о воздействии вакцины.

ВОЗ поощряет проведение в стране соответствующих наблюдений, призванных установить исходный уровень заболеваемости и мониторировать воздействие вакцинации. Однако отсутствие таких данных не должно препятствовать внедрению PCV7.

Для оценки вероятности влияния PCV7 на целевую детскую популяцию следует использовать такой показатель, как «предотвратимая заболеваемость» (которая определяется, как произведение доли тяжелых заболеваний, вызываемых серотипами, включенными в вакцину, на частоту пневмококковых заболеваний). В странах, где оценка предотвратимой заболеваемости болезнями, вызываемыми пневмококками, отсутствует, возможно использование данных эпидемиологически сходных популяций, т.е. экстраполирование данных. PCV7 может назначаться одновременно с другими вакцинами в детских иммунизационных программах, включающих коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину, вакцину против гепатита В, вакцину против *H. influenzae* типа b и вакцину против полиомиелита, то есть PCV7 легко может быть внедрена в общепринятые иммунизационные схемы. Для оптимизации эффекта, иммунизация должна быть начата до 6-месячного возраста и может начинаться с возраста 6 недель.

Внедрение PCV7 в национальный вакцинальный календарь может внести существенный вклад в осуществление Плана Развития Тысячелетия, целью которого является снижение смертности среди детей моложе 5 лет на две трети к 2015 году. Предполагается, что глобальное использование конъюгированной вакцины от пневмококковой инфекции поможет предотвратить 5,4–7,7 миллионов детских смертей к 2030 году.

Учитывая пути передачи заболеваний, обусловленных пневмококковой инфекцией, а также тот факт, что практически все детское население находится в организованных коллективах, только массовая вакцинация всех детей даст ощутимый эпидемиологический и экономический эффект.

Высокий уровень системы здравоохранения и квалификация медицинского персонала в Российской Федерации позволяют надеяться на успешность применения конъюгированной пневмококковой вакцины в нашей стране.

Участники заседания Совета экспертов при Союзе педиатров России, отметив высокую значимость проблемы пневмококковых заболеваний, оценив зарубежный опыт и выработав пути эффективной борьбы с пневмококковой инфекцией в Российской Федерации, принимая во внимание рекомендации ВОЗ, считают возможным:

#### РЕКОМЕНДОВАТЬ

1. Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Экспертному совету по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению:
  - рассмотреть возможность проведения анализа эпидемиологической и экономической целесообразности расширения Национального календаря профилактических прививок за счет вклю-

# УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВДУШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ

Документально подтвержденная эффективность вакцины против пневмококковой инфекции



## Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Конъюгированная Адсорбированная  
**ДОВЕРЯ ОПЫТУ**



Превенар предназначен для активной иммунизации детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с целью профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактериемию и острый средний отит)<sup>1</sup>

- Высокая иммуногенность<sup>2</sup>
- Доказанная клиническая и эпидемиологическая эффективность<sup>3-8</sup>
- Документированный популяционный эффект<sup>2</sup>
- Проверенный профиль безопасности<sup>5</sup>

**Список литературы:** 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826 3. Eskola J, et al., N Engl J Med. 2001; 344:403-409. 4. Dubos F et al, Arch Dis Child. 2007;92:1009-1012. 5. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 6. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2008; 57(No. 6):141-168. 7. Kellner JD, et al. CMAJ. 2005; 173:1149-1151. 8. Bjornson G, et al. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:540-542.

ООО «Вайет»  
109004, Россия, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2  
Тел: +7 495 642 80 03 Факс: +7 495 641 16 15

**Wyeth**

- чения в него профилактической прививки против пневмококковой инфекции;
- организовать работу группы экспертов для разработки проекта федерального закона «О внесении изменений в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (в части включения профилактической прививки против пневмококковой инфекции).
2. Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
    - определить референс-лаборатории для проведения исследования по этиологической расшифровке инвазивных форм инфекции (менингиты, пневмонии и др.) и выборочной оценки серотипового пейзажа циркулирующих пневмококков;
    - рассмотреть возможность создания материально-технической базы в крупных детских больницах для клинико-лабораторной диагностики пневмококковых инфекций;
    - организовать обучение клинических лаборантов и бактериологов по современной клинико-лабораторной диагностике инвазивных форм пневмококковых инфекций;
    - организовать работу по разработке программы и осуществлению эпидемиологического надзора в стране за пневмококковой инфекцией с целью анализа эффективности проводимой вакцинации против пневмококковой инфекции;
    - организовать работу по подготовке методического руководства для врачей по лабораторной диагностике стрептококковых инфекций.
  3. Государственной Думе Федерального Собрания Российской Федерации принять участие в работе группы экспертов и в числе приоритетных рассмотреть подготовленный проект федерального закона «О внесении изменений в статью 9 Федерального закона № 157 от 17.07.1998 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
  4. Правительству Российской Федерации изыскать возможность финансирования иммунопрофилактики пневмококковой инфекции в Российской Федерации.
  5. Союзу педиатров России вести активную информационно-просветительскую деятельность по вопросу о необходимости проведения иммунопрофилактики пневмококковой инфекции среди врачей, используя научные площадки, а также через публикации в научных журналах.
  6. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения:
    - организовать работу по определению годовой потребности в медицинских иммунобиологических препаратах для проведения иммунизации населения против пневмококковой инфекции;
    - согласовывать годовую потребность в медицинских иммунобиологических препаратах с территориальным Управлением Роспотребнадзора;
    - вести активную информационно-просветительскую деятельность по вопросу о необходимости проведения иммунопрофилактики пневмококковой инфекции среди населения, врачей и среднего медицинского персонала.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**6 апреля** — 80 лет со дня рождения Джеймса УОТСОНА (1928), американского биохимика, специалиста в области молекулярной биологии, члена американской Национальной академии наук (1962). Создал трехмерную модель молекулы ДНК и изучил ее химическую структуру (совместно с Ф. Криком), что позволило объяснить, каким образом генетическая информация записана в молекулах ДНК и высказать гипотезу о механизме ее самовоспроизведения (репликации). Удостоен Нобелевской

премии по физиологии и медицине «за открытия в области молекулярной структуры нуклеиновых кислот и за определение их роли для передачи информации в живой материи» (1962, совместно с Ф. Криком и М. Уилкинсом).

**18 апреля** — 150 лет со дня смерти Александра Петровича НЕЛЮБИНА (1785–1858, род. в Вятке), российского фармаколога, профессора (1821), основоположника отечественной фармакологии и фармации. Заведовал ка-

федрами фармации (1815–1844) и фармакологии (1824–1829) Петербургской медико-хирургической академии, был ее президентом (1838–1839 и 1851). Выделил в качестве самостоятельных предметов преподавания фармацию и фармакологию (1824). Европейскую известность получили его работы по исследованию (1823) и описанию Кавказских минеральных вод. Предложенная им нумерация эссенциальных вод сохранилась до настоящего времени.

## В помощь врачу

**И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева**

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

# Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

**Адрес:** 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, **тел.:** (495) 496-52-38

**Статья поступила:** 02.02.2009 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

*В статье представлены данные о роли нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта в формировании пищеварительных функций, иммунной системы новорожденного; проанализированы процессы становления микробиоценоза кишечника, а также пре- и постнатальные факторы, способные приводить к развитию дисбиотических нарушений у детей раннего возраста; дана современная классификация пробиотиков; приведены результаты исследований эффективности и безопасности комбинации пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus*, входящих в состав нового комплекса «Бифоформ Бэби», разработанного для детей раннего возраста.*

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, нормальная микрофлора, желудочно-кишечный тракт, пробиотики.

Нормальная аутофлора кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина [1]. Между макроорганизмом и кишечной микрофлорой в процессе эволюции установились сбалансированные взаимовыгодные отношения. Присутствие индигенной флоры необходимо для переваривания и усвоения пищи, продукции витаминов, созревания и нормального функционирования иммунной системы. Благодаря нормальной кишечной аутофлоре происходит эндогенный синтез многих витаминов (никотиновой и фолиевой кислот,

тиамина, биотина, цианкобаламина, витаминов К, С), а также улучшается всасывание витаминов D и E, поступивших в организм с пищей.

Эпителий кишечника формирует непроницаемый барьер для инвазии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов благодаря секреторному иммуноглобулину А и слою слизи, выстилающей весь пищеварительный тракт от ротовой полости до прямой кишки. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством короткоцепочечных жирных кислот, продукции бактериоцинов, перекиси водорода подавляет рост патогенной флоры, оказывает стимулирующую

109

**I.N. Zakharova, L.N. Mazankova, Yu.A. Dmitrieva**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

## Modern prebiotics in correction of intestinal microbiocenosis in children

*This article presents a data of role of normal micro flora of gastrointestinal tract in forming of alimentary functions and immune system of newborn. Processes of formation of intestinal micro biocenose, and pre- and postnatal factors of development of dysbacteriosis in children of early age were analyzed. Authors give modern classification of probiotics. Results of trials show effectiveness and safety of combination of probiotic cultures *Bifidobacterium lactis* BB-12 and *Streptococcus thermophilus*, forming new complex «Biform Baby» for children of early age.*

**Key words:** children of early age, normal micro flora, gastrointestinal tract, probiotics.

щее антигенное воздействие на слизистую кишечника и потенцирует созревание механизмов общего и локального иммунитета, стимулируя синтез иммуноглобулинов, пропердина, комплемента, лизоцима. С помощью иммунной системы кишечника происходит формирование не только местного иммунного ответа, но и иммунологической толерантности. В настоящее время доказано различие состава кишечной микрофлоры здоровых детей и детей, склонных к аллергии [2].

Становление и развитие желудочно-кишечной экосистемы начинается с момента рождения и меняется с возрастом. Во время внутриутробного развития желудочно-кишечный тракт плода стерилен. К концу беременности вагинальная микрофлора женщины изменяется, в ней доминируют лактобактерии, что защищает плод от контаминации условно-патогенными микроорганизмами в момент прохождения через родовые пути матери. В работах R. Bayston и соавт. (1984 г.) показано, что у детей с врожденной атрезией пищевода фекалии продолжительное время остаются стерильными [3]. У детей, родившихся путем кесарева сечения, ЖКТ часто контаминируется «госпитальной» флорой. При этом колонизация кишечной палочкой происходит медленно, а уровень бифидобактерий достигает необходимого только через 1–2 мес. Формирование микробиоценоза кишечника новорожденных зависит от многих факторов и может нарушаться у детей, инфицированных внутриутробно, при гестозах, заболеваниях матери во время беременности, при наличии у женщины хронических очагов инфекции. Существенное значение в нарушении процессов становления микробного биоценоза у младенца имеют раннее и дороговое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий. В дальнейшем формирование микрофлоры кишечника определяется характером вскармливания, состоянием здоровья ребенка, условиями окружающей среды. Исследования, проведенные Лыкиной Е.В. (2007 г.), показали, что у детей, матери которых во время беременности имели гестозы, в 98% случаев формировались нарушения кишечного микробиоценоза, соответствующие II и III степени [4]. Они значительно чаще выявлялись среди детей, матери которых были инфицированы вирусами герпеса, цитомегалии, перенесли уреоплазмоз, хламидийную инфекцию (в 89% случаев). Во время беременности болели респираторными инфекциями (в 87% случаев), имели вагинальный кандидоз (95%), курили (в 95% случаев). Анализ особенностей течения родов показал, что их продолжительность была дольше почти в 1,3–1,5 раза; родоразрешение чаще проводили оперативным путем; дети значительно позже прикладывались к груди. У детей, вскармливаемых грудью, достоверно реже регистрировались изменения микробиоценоза кишечника, соответствующие II и III степени. Таким образом, у большинства детей в раннем возрасте можно выявить нарушения микробиоценоза кишечника, предотвращение и адекватная коррекция которых имеет большое значение для нормального становления функций ЖКТ, формирования местного иммунитета кишечника и обеспечения гармоничного развития ребенка в последующем.

С целью регуляции микробиоценоза кишечника в настоящее время применяются биологически активные вещества, подразделяющиеся на диетические добавки, функ-

циональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики, бактериофаги и биотерапевтические агенты [5, 6]. Впервые термин «пробиотик» был предложен D. Lilly и R. Stilwell в 1965 г., как антоним антибиотика для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. В 1971 г. A. Sperti тем же термином обозначал различные тканевые экстракты, оказывающие стимулирующее действие на рост микроорганизмов. Последующие достижения позволили внести изменения в первоначальное определение пробиотиков. В 1974 г. R. Parker использовал термин «пробиотики» для обозначения микробных препаратов, обладающих способностью регулировать микробную экологию кишечника. По его определению пробиотики — это микроорганизмы или их компоненты, способные поддерживать баланс кишечной микрофлоры. Позднее R. Fuller обозначил пробиотиками любые препараты из живых микроорганизмов, оказывающие при введении в организм хозяина благотворный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры.

**Пробиотики** — это живые непатогенные микроорганизмы, которые, попадая в организм при приеме пищи в определенных количествах, оказывают благотворный эффект на здоровье человека, реализующийся в ЖКТ [2]. Пробиотики должны:

- обладать полезным воздействием на организм хозяина, подтвержденным лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- не вызывать побочные эффекты при их длительном использовании;
- обладать колонизационным потенциалом, то есть сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию слизистых оболочек);
- иметь стабильные характеристики как в клиническом, так и в технологическом плане;
- отличаться высокой скоростью роста и размножения в условиях, близким к таковым в кишечном тракте;
- обладать, при введении в больших количествах, минимальной способностью к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма;
- иметь четкую биологическую, биохимическую и генетическую маркировку, как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля идентичности исходных пробиотических штаммов и производственных культур в процессе их эксплуатации.

Механизмы стимуляции роста нормальной микрофлоры пробиотиками включают (по Шендерову Б.А., 1997 г.):

- ингибирование роста патогенной микрофлоры путем продукции антимикробных субстанций;
- конкуренцию с ними за рецепторы адгезии и питательные вещества;
- активацию иммунокомпетентных клеток;
- стимуляцию роста индигенной микрофлоры путем продукции витаминов и других рост-стимулирующих факторов, нормализацию pH и нейтрализацию токсинов;

- изменение микробного метаболизма посредством повышения или снижения активности ферментов.

По составу пробиотики подразделяются на:

- монокомпонентные (состоят только из одного штамма разных бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий);
- поликомпонентные (представляют собой препараты на основе симбиотических сообществ, доминирующих среди индигенных микроорганизмов, что позволяет максимально приблизить их состав к естественному микробиоценозу кишечника для достижения комплексного эффекта). К особенностям биологического эффекта поликомпонентных пробиотиков относятся суммация полезных свойств, присущих отдельным штаммам и повышение их биологической активности, а также возможность избирательного заселения кишечника полезными микроорганизмами того вида, который наиболее адекватен микробиоценозу конкретного индивидуума;
- комбинированные (содержат штаммы бактерий индигенной флоры, непатогенные стрептококки: *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Aerococcus viridans*, пребиотические добавки: метаболиты, стимуляторы роста микрофлоры, витамины и др. В качестве пребиотических добавок могут присутствовать лизоцим, пантотеновая кислота, витамины

группы В, лактоза, лактулоза, пищевые волокна, дрожжевой экстракт, аминокислоты, минералы, камедь;

- рекомбинантные или генно-инженерные (создаются на основе генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками).

В зависимости от времени создания и усовершенствования выделяют несколько поколений пробиотиков:

**I поколение** — классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин);

**II поколение** — самоэлиминирующиеся антагонисты (энтерол, бактисубтил, биоспорин, споробактерин и др.);

**III поколение** — комбинированные препараты, состоящие из нескольких штаммов бактерий (поликомпонентные) или включающие добавки, усиливающие их действие (нормофлорины Л, В, Д, аципол, ацилакт, линекс, бифилиз, бифиформ);

**IV поколение** — иммобилизованные на сорбенте живые бактерии, представители нормофлоры. В настоящее время к ним относятся сорбированные бифидосодержащие пробиотики — бифидумбактерин форте и пробиформ.

Нередко при коррекции нарушенного микробиоценоза у детей раннего возраста, особенно новорожденных, детей первого года жизни, врач сталкивается с труднос-

## НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Производитель: Ферросан А/С, Дания  
гос. рег. №77.99.23.3.У.1.295.2.09 от 13.02.2009г.

- **Бифиформ® Бэби** разработан датскими специалистами для детей с первых дней жизни
- **Бифиформ® Бэби** является источником полезных пробиотических бактерий для нормализации микрофлоры кишечника
- Оригинальная конструкция флакона позволяет приготовить суспензию перед применением на весь курс лечения и точно дозировать ее с помощью пипетки

Ferrøsan

www.biform.ru

ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ЭТИКЕТОЧНОЙ НАДПИСЬЮ

тами ввиду возрастных ограничений применения многих пробиотиков. В настоящее время большое внимание уделяется разработке биопрепаратов, которые могли бы стать оптимальными по качественному и количественному составу для применения у новорожденных, детей раннего возраста, а также отвечать требованиям безопасности при использовании в данной возрастной группе. Компанией Ферросан разработана новая биологически активная добавка к пище «Бифоформ Бэби». В состав продукта входят два представителя пробиотических микроорганизмов — *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *S. thermophilus* TH-4. В качестве вспомогательных веществ в препарате использованы мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи, полученные из кокосового и пальмоядрового масла. Важно отметить инновационную форму выпуска препарата — флаконы с масляным раствором объемом 6,9 мл, закрытые крышкой, содержащей 160 мг порошка в комплекте с дозирующей пипеткой. При смешивании получается 7 мл пробиотической суспензии. Метка на пипетке соответствует дневной дозе — 0,5 г или ~0,5 мл. Штаммы микроорганизмов, используемые в препарате, в течение десятилетий применялись в молочной промышленности. S. Salminen и соавт. охарактеризовали штаммы *B. lactis* BB12 и *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), как наиболее изученные, эффективность которых подтверждена результатами многочисленных клинических исследований [7]. J. Saavedra и соавт. (1994 г.) провели исследование, в которое было включено 55 детей в возрасте от 5 до 24 мес, находившихся в стационаре с различной соматической патологией [8]. Было доказано, что применение смеси, содержащей *B. lactis* и *S. thermophilus* приводит к снижению частоты возникновения внутрибольничной ротавирусной инфекции у детей, вскармливаемых этой смесью по сравнению с группой плацебо (7% против 19%). Продолжительность выделения вируса с фекалиями в исследуемой группе была также ниже. J. Chouraqui и соавт. (2008 г.) провели многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование, целью которого была оценка эффективности молочной смеси, содержащей бактерии *B. lactis* (штамм Bb12–BbF), с целью предотвращения инфекционной диареи у детей раннего возраста, находящихся в яслях или центрах длительного проживания [9]. В ходе исследования дети получали либо специальную кисломолочную смесь для младенцев, содержащую жизнеспособные бифидобактерии штамма Bb12 (BbF), либо стандартную пресную смесь. Было выявлено, что диспептические расстройства отмечались у меньшего числа детей, получавших BbF (28,3%), по сравнению со стандартной смесью (38,6%). Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований и свидетельствуют о том, что *B. lactis* препятствует развитию острого энтерита [10–13]. Введение в рацион детей, получавших антибиотики в связи с затяжной диареей, йогурта, содержавшего *B. lactis*, приводит к нормализации кишечной флоры, в которой доминируют бифидобактерии и способствует быстрому купированию клинических симптомов диареи [14]. Бифидобактерии способны расщеплять глюкозу, лактозу и фруктозу, тем самым снижать уровень pH кала [15]. Уровень кислотности в просвете кишечника, возникающий в результате расщепления лактозы, подавляет размножение гнилостных бактерий и отчасти может объяснить

резистентность младенцев на грудном вскармливании к инфекционному гастроэнтериту [11, 16]. Документально подтверждены потенциальные иммуностимулирующие свойства *B. lactis*. Употребление в пищу смеси, содержащей тот же штамм бифидобактерий, что и в проведенном J. Chouraqui и соавт. исследовании, приводило к повышению продукции IgA в ЖКТ здоровых детей, усиливая тем самым резистентность слизистых по отношению к желудочно-кишечным инфекциям [17]. Этот штамм также приводил к неспецифической активации фагоцитов и повышению сывороточного уровня IgA у взрослых [18]. Активация фагоцитоза продолжалась в течение 6 нед после употребления ферментированного продукта [19]. За период применения этого пробиотического штамма не было получено ни одного сообщения о его плохой переносимости или наличии побочных реакций на использование в качестве биологически активной добавки. Управлением по контролю над лекарственными препаратами и продуктами питания США, штаммы *B. lactis* Bb12 и *S. thermophilus* Th4 разрешены для использования в смесях для вскармливания детей, начиная с 4-месячного возраста [20]. В странах Скандинавии «Бифоформ Бэби» применяется у детей с первых дней жизни. В 2004 г. рандомизированное исследование, в котором участвовали 188 здоровых детей в возрасте 3–24 мес, доказало, что добавление штаммов *B. lactis* и *S. thermophilus* в состав молочной смеси приводило к достоверному уменьшению частоты эпизодов кишечной колики у вскармливаемых детей в сравнении с контрольной группой [21]. Помимо исследований, проведенных у здоровых детей раннего возраста, заслуживают внимание исследования по использованию *B. lactis* Bb12 у недоношенных детей. Еще в начале 90-х годов XX века H. Sakata и соавт. выявили, что бифидобактерии, являясь основными представителями микрофлоры доношенных новорожденных, часто не выявляются в кишечной флоре недоношенных в первые 1–2 нед после рождения и не занимают доминирующего положения до 3-недельного возраста [22]. J. Blakely и соавт. отмечали появление бифидобактерий в фекалиях младенцев с низким весом при рождении лишь к концу третьей недели жизни [23]. I. Gewolb и соавт. (1999 г.) показали, что бифидо- и лактобактерии обнаруживаются в стуле менее, чем у 5% детей с крайне низким весом при рождении в течение первого месяца жизни [24]. Сочетание повышенного содержания потенциально патогенных микроорганизмов и снижения содержания «нормальной флоры» у недоношенных младенцев является одним из факторов повышенного риска развития некротического энтероколита. В 2005 г. A. Bin-Nun и соавт. была выдвинута гипотеза, что «нормализация» кишечной флоры у недоношенных детей за счет профилактического применения пробиотиков, может привести к снижению частоты некротического энтероколита и тяжести его проявлений [25]. В исследование были включены недоношенные новорожденные с весом при рождении менее 1500 г, поступавшие в неонатальное отделение интенсивной терапии в течение трех лет. Детям исследуемой группы в кормление добавляли смесь пробиотиков *B. infantis*, *S. thermophilus* и *B. bifidus*. В контрольной группе новорожденные получали грудное молоко или, при его отсутствии, смесь для недоношенных младенцев без пробиотических добавок.

В ходе исследования было выявлено, что частота некротического энтероколита в контрольной группе составила 16,4%, что было статистически значимо выше, чем в основной группе (4,0%). Все три наиболее тяжелых случая некротического энтероколита были отмечены у детей контрольной группы. Несмотря на отсутствие значимых различий в начальной картине некротического энтероколита между двумя группами, у тех пациентов из основной группы он протекал в менее тяжелой форме (тяжесть оценивалась по критериям Белла), и в этой же группе наблюдалась более низкая смертность. Трое из 15 младенцев умерли: все эти случаи наблюдались среди детей контрольной группы [25].

Положительное влияние пищевой добавки, содержащей *B. lactis* (Bb12) на кишечную микробиоту 69 недоношенных младенцев, было показано в исследовании

R. Mohan и соавт. в 2006 г. [26]. Уровень бифидобактерий, определявшийся с помощью флуоресцентной гибридизации, был достоверно выше у детей, получавших пробиотики (по сравнению с группой плацебо). У этой же группы детей отмечено снижение степени колонизации клостридиями и микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*.

Таким образом, результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности штаммов *B. lactis* BB12 и *S. thermophilus* в педиатрической практике и позволяют рекомендовать новую биологически активную добавку к пище «Бифоформ Бэби» (в каплях), в качестве пробиотического препарата для коррекции микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста, начиная с периода новорожденности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2007. — С. 17–119.
2. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Клиническое применение пробиотиков: систематизация препаратов и тактика назначения в детском возрасте (пособие для врачей). — М., 2005. — 27 с.
3. Bauston R., Leung T.S., Spitz I. Faecal flora in neonates with oesophageal atresia // Arch. Dis. Child. — 1984. — V. 59, № 2. — P. 126–130.
4. Лыкина Е.В. Влияние искусственного вскармливания на состояние желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
5. Секреты гастроэнтерологии / Под ред. П.М. Мак Нелли. — М., 1999. — С. 437–673.
6. Van Niel C.W. Probiotics: not just for treatment anymore // Pediatrics. — 2005. — V. 115, № 1. — P. 174–177.
7. Salminen S., Benno Y., de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2006. — V. 15, № 4. — P. 558–562.
8. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I. et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus // Lancet. — 1994. — V. 344, № 8929. — P. 1046–1049.
9. Chouraqui J.P., Grathwohl D., Labaune J.M. et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — V. 87, № 5. — P. 1365–1373.
10. Bullen C.L., Willis A.T. Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis // Br. Med. J. — 1971. — № 3. — P. 338–343.
11. Howie P.W., Forsyth J.S., Ogston S.A. et al. Protective effect of breast feeding against infection // BMJ. — 1990. — V. 300, № 6716. — P. 11–16.
12. Benno Y., Sawada K., Mitsooka T. The intestinal microflora of infants; composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants // Microbiol. Immunol. — 1984. — V. 28, № 9. — P. 975–986.
13. Duffy L.C., Riepenhoff-Talty M., Ryers T.E. et al. Modulation of rotavirus enteritis during breast-feeding // Am. J. Dis. Child. — 1986. — V. 140, № 11. — P. 1164–1168.
14. Hotra M., Salo Y., Iwala S. et al. Clinical effects of bifidobacterium preparations on pediatric intractable diarrhea // Keio J. Med. — 1987. — V. 36, № 3. — P. 298–314.
15. Fukushima Y., Li S.T., Hara H. et al. Effect of follow-up formula containing bifidobacteria (Nan BF) on fecal flora and fecal metabolites in healthy children // Bioscience Microflora. — 1997. — V. 16. — P. 65–72.
16. Saavedra J.M. Microbes to fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1995. — V. 21, № 2. — P. 125–129.
17. Fukushima Y., Kawata Y., Hara H. et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children // Int. J. Food Microbiol. — 1998. — V. 42. — P. 39–44.
18. Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y. et al. Modulation of a specific humoral immune response and change in intestinal flora mediated through fermented milk intake // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 1994. — V. 10. — P. 55–64.
19. Shiffirin E.J., Roechar F., Link-Amster H. et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // J. Dairy Sci. — 1995. — V. 78, № 3. — P. 491–497.
20. Agency response letter GRAS Notice No GRN 000049, U.S. Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Food Additive Safety, March 19, 2002. Доступно на: <http://www.cfsan.fda.gov/>
21. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N. Long term consumption of infant formulas containing life probiotic bacteria: tolerance and safety // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 79. — P. 261–267.
22. Sakata H., Yoshioka H., Fujita K. Development of the inlestinaj flora in very low birthweighr infants compared to normal full-term newborns // Eur. J. Ped. — 1985. — V. 114. — P. 186–190.
23. Blakely J.L., Lubitz L., Barnes G.L. et al. Development of gut colonisation in pre-term neonates // J. Med. Microbiol. — 1982. — V. 15. — P. 519–529.
24. Gewolb I.H., Schwalbe R.S., Taciak V.L. et al. Stool microflora in extremely low birthweighr infants. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. — 1999; 80(3): F167–73.
25. Bin-Nun A., Bromiker R., Wilschanski M. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates // J. Pediatr. — 2005. — V. 147, № 2. — P. 192–196.
26. Mohan R., Koebnick C., Schildt J. et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants // Pediatr. Res. — 2008. — V. 64, № 4. — P. 418–422.

## В помощь врачу

**С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина**

Российский государственный медицинский университет, Москва

# Принципы диагностики и лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей

### Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74

Статья поступила: 29.01.2009 г., принята к печати: 01.04.2009 г.

Экзокринная панкреатическая недостаточность относительно часто встречается в практической деятельности врача как терапевта, так и педиатра. Выделяют первичную и вторичную, врожденную и приобретенную, абсолютную и относительную панкреатическую недостаточность. Причинами первичной панкреатической недостаточности являются агенезия поджелудочной железы или ее гипоплазия, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена резекцией поджелудочной железы, панкреатитом, а также патологией слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением активации трипсина при недостаточности энтерокиназы, инактивацией ферментов кислым дуоденальным содержимым при желудочной гиперсекреции и др. Экзокринная панкреатическая недостаточность имеет вполне определенные клинические проявления и может быть относительно легко диагностирована доступными лабораторными методами (копрограмма, определение эластазы 1 в стуле). Пути ее коррекции во многом определяются причинами возникновения, однако неотъемлемым компонентом лечения является применение современных высокоактивных препаратов панкреатических ферментов.

**Ключевые слова:** дети, панкреатическая недостаточность, целиакия, препараты панкреатических ферментов.

114

Экзокринная панкреатическая недостаточность относительно часто встречается в практической деятельности педиатров. Ее можно классифицировать как первичную и вторичную, в зависимости от причины развития — как врожденную и приобретенную, а также как абсолютную и относительную, в зависимости от степени сохранности секреторного аппарата поджелудочной железы. Причи-

нами первичной панкреатической недостаточности являются агенезия поджелудочной железы или ее гипоплазия, муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Diamond syndrome), синдром Иохансона–Близара (Johanson–Blizzard syndrome), изолированная недостаточность липазы (синдром Шелдона–Рея, Sheldon–Rey syndrome), изолированная недостаточ-

**S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina**

Russian State Medical University, Moscow

## Diagnosics and treatment of excretory deficiency of pancreas in children

Excretory pancreatic insufficiency is relatively frequent pathology in pediatric and therapeutic practice. It can be divided to primary and secondary, inborn and acquired, absolute and relative one. The causes of primary pancreatic insufficiency are agenesis or hypoplasia of pancreas, cystic fibrosis, Shwachman–Diamond syndrome. Secondary excretory pancreatic insufficiency can be caused by resection of pancreas, pancreatitis, pathology of mucous tunic of small intestine, abnormality of antitrypsin activation with enterokinase deficiency, inactivation of enzymes by acid of duodenal contents in the presence of gastric hyper secretion and others. Excretory pancreatic deficiency has determined clinical signs and can be relatively easily diagnosed by simple laboratory methods: coprogramm and detection of elastase 1 in stool. The ways of its correction are determined by causes of disease, but modern high-active pancreatic enzymes medications must be necessary component of treatment in all cases.

**Key words:** children, pancreatic insufficiency, celiac disease, pancreatic enzymes medications.

ность амилазы, изолированная недостаточность трипсина. Перечисленные состояния практически всегда предполагают врожденный и абсолютный характер повреждения. Вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность может быть обусловлена резекцией поджелудочной железы, панкреатитом, а также многими другими причинами, в т.ч. снижением продукции холецистокинина при патологии слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением активации трипсина при недостаточности энтерокиназы, инактивацией ферментов кислым дуоденальным содержимым при желудочной гиперсекреции (в т.ч. при гастриноме), снижением функции поджелудочной железы при нутритивной недостаточности любого происхождения. В части перечисленных случаев панкреатическая недостаточность является врожденной, в других — приобретенной, в одних — абсолютной, в других — относительной.

Среди причин первичной врожденной и абсолютной недостаточности поджелудочной железы на первом месте стоит муковисцидоз — частое моногенное заболевание с полисистемным поражением, вызванное мутацией гена «трансмембранного регулятора муковисцидоза», характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных систем организма, имеющее тяжелое течение и прогноз и наследующееся по аутосомно-рецессивному типу. При муковисцидозе во всех экзокринных железах нарушена секреция хлоридных ионов и вторично снижен общий объем секреции. Это обуславливает высокую вязкость всех секретов. Частота муковисцидоза в России по данным Медико-генетического научного центра составляет 1:12 000 новорожденных [1]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы во многом определяет прогноз заболевания. Определяющее значение в диагностике муковисцидоза имеет определение концентрации хлоридов пота, повышенное при данном заболевании, а также генетическое исследование по выявлению мутации гена. Обязательным компонентом терапии муковисцидоза является заместительная терапия высокоактивными микросферическими препаратами панкреатических ферментов. Адекватность этой терапии в значительной мере определяет качество и продолжительность жизни пациентов.

Синдром Швахмана–Даймонда, описанный в 1964 г., является другой причиной врожденной панкреатической недостаточности. В данном случае она обусловлена гипоплазией поджелудочной железы. Другими составляющими синдрома являются нарушение функции костного мозга с нейтропенией (возможно, в сочетании с анемией, тромбоцитопенией), а также низкий рост и костные аномалии. Клинические проявления и степень выраженности каждого компонента синдрома Швахмана–Даймонда чрезвычайно многообразны, что существенно затрудняет диагностику. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с локализацией генетического дефекта в локусе 7q11 [2]. При выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы также показана заместительная терапия.

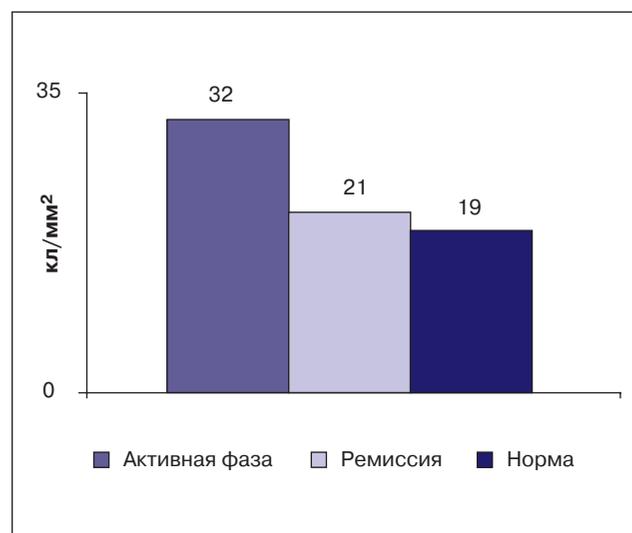
Значительно реже встречается врожденная липазная недостаточность, которая проявляется нарушением только липолитической функции и при своевременной и адекватной заместительной терапии имеет благоприятный прогноз. Еще реже встречается синдром Иохансона–Близара, тяжелое наследственное заболевание с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, двусторонней глухотой, зубными мальформациями, возможной аплазией кожи, крыльев носа и другими врожденными нарушениями строения органов и систем [3]. В основе лечения

перечисленных заболеваний также лежит назначение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов. Описаны также случаи врожденной изолированной недостаточности амилазы, которая проявляется диареей с амилореей, а также изолированная недостаточность трипсина, проявляющаяся диареей с креатореей, гипопроотеинемией и гипопроотеинемическим отеками. Экзокринная панкреатическая недостаточность при хроническом панкреатите, первичная приобретенная и абсолютная по сути своей, у детей встречается относительно редко. В то же время, вторичная панкреатическая недостаточность может наблюдаться при поражении тонкой кишки, пищевой аллергии, а также при нарушениях моторики кишечника (в том числе функциональных) и при дисбактериозе кишечника любого происхождения. Все эти клинические ситуации могут потребовать назначения препаратов панкреатических ферментов, хотя и в меньших дозах и более короткими курсами, чем при недостаточности поджелудочной железы врожденного характера.

Примером вторичной панкреатической недостаточности может быть поражение поджелудочной железы при целиакии — наследственном заболевании, характеризующемся непереносимостью злакового белка глютена и развитием на фоне его употребления атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и нарушением процессов кишечного всасывания. По нашим данным при целиакии в активной стадии заболевания повышенная экскреция триглицеридов с калом, как проявление липазной недостаточности, наблюдалась у 18% детей, а в стадии ремиссии — у 52%.

Причины этого феномена многообразны. Как известно, атрофия слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным повышением митотической активности энтероцитов в криптах и, как следствие, увеличением числа энтероэндокринных клеток. Нашими исследованиями было показано повышение числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей в активную стадию целиакии и нормализация их числа в стадию ремиссии (рис. 1). Гиперплазия D-клеток сопровождается повышением их активности, повышением продукции соматостатина, который снижает функцию I-клеток, продуцирующих холецистокинин, и S-клеток,

**Рис. 1.** Число соматостатин-продуцирующих клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при целиакии (иммуноморфологическое исследование ПАП-методом)



продуцирующих секретин. Нормальные результаты секретинового и холецистокининового тестов говорят о том, что снижение панкреатической функции в активную стадию целиакии связано именно с нарушением паракринной регуляции ее функции, но не с непосредственным поражением ацинарных клеток поджелудочной железы [4].

Другой механизм повреждения поджелудочной железы при целиакии связан с нарушением ее трофики и последующим формированием хронического панкреатита. В первую очередь, этому способствует снижение нутритивного статуса пациента, обусловленное нарушением кишечного всасывания. Известно, что важными трофическими факторами для ткани поджелудочной железы являются гастрин и холецистокинин. Нами было показано, что уровень гастрина в крови под влиянием гиперпродукции соматостатина снижается в активную стадию целиакии (рис. 2) без уменьшения числа гастрин-продуцирующих G-клеток, что в сочетании со снижением продукции холецистокинина может привести к трофическим нарушениям. Тяжелая гипотрофия, независимо от причины, приводит к нарушению функции всех пищеварительных желез, что резко снижает толерантность этих пациентов к пище.

Таким образом, развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в активную стадию целиакии приводит не только к мальабсорбции, но также и к вторичному нарушению экзокринной функции поджелудочной железы. Вторичное нарушение переваривания способствует неблагоприятному в тонкой кишке, усугубляет мальабсорбцию и снижение нутритивного статуса пациента. Поражения тонкой кишки и поджелудочной железы при целиакии являются не просто связанными, но поддерживающими друг друга процессами. Все это определяет необходимость заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов у больных с этим заболеванием.

Пищевая аллергия также нередко сопровождается поражением поджелудочной железы. По нашим данным частота экзокринной панкреатической недостаточности различной степени выраженности составляет около 60%,

причем этот показатель нарастает с возрастом больного или, по существу, с длительностью заболевания. У детей с пищевой аллергией постепенно формируется хронический панкреатит, который может сопровождаться экзокринной панкреатической недостаточностью, нарушением процессов переваривания и расстройствами стула. Это, в свою очередь, способствует развитию аллергии в связи с увеличением поступления непереваренных аллергенов в организм. Таким образом, при лечении пищевой аллергии следует учитывать состояние поджелудочной железы. Комплексная терапия пищевой аллергии включает назначение препаратов панкреатических ферментов. С одной стороны, они нормализуют процессы пищеварения, уменьшают поступление в организм аллергенов из кишечника, снижая выраженность аллергического процесса. С другой стороны, они снижают нагрузку на поджелудочную железу, способствуя восстановительным процессам в ней.

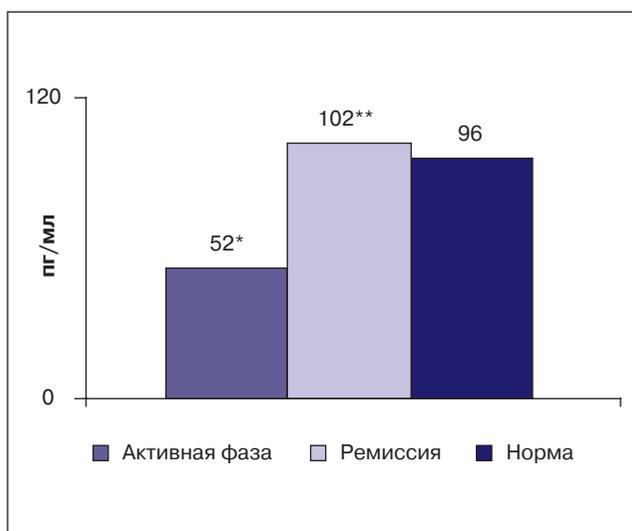
Выраженная недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с выпадением преимущественно липазной активности проявляется частым, иногда обильным, стулом с характерным жирным блеском и своеобразным запахом. В то же время умеренная или незначительная панкреатическая недостаточность может сопровождать многие гастроэнтерологические заболевания, например, целиакию, и часто выявляется лишь при проведении специального обследования.

Наиболее доступным методом диагностики экзокринной панкреатической недостаточности является копрологическое исследование, при котором выявляется повышение количества нейтрального жира, соединительной ткани, мышечных волокон и/или крахмала. Более точную количественную оценку липолитических процессов в кишечнике дает липидограмма кала с определением количества триглицеридов методом тонкослойной хроматографии.

«Золотым стандартом» оценки экзокринной функции поджелудочной железы считается секретиновый-холецистокининовый тест. Он, несмотря на точность, неприменим в повседневной практике в связи с высокой стоимостью и техническими сложностями его выполнения. В качестве альтернативы этому тесту в последние годы в клиническую практику прочно вошло определение активности эластазы 1 в кале. Фермент эластаза 1, продуцируемый поджелудочной железой, не денатурируется в кишечнике и его активность в кале объективно отражает уровень экзокринной функции органа. Будучи строго органоспецифическим, его определение исключает возможность ошибки, связанной с функцией кишечных ферментов. Более того, в отличие от косвенных тестов (копрограммы, липидограммы) оценку активности эластазы 1 можно проводить, не расширяя диеты пациента и не отменяя препараты заместительной терапии.

Определение эластазы 1 рекомендуется во всех случаях, когда предполагается экзокринная недостаточность поджелудочной железы. С появлением доступного и высокоточного теста для оценки панкреатической секреции стало возможным реально ставить диагноз изолированной липазной недостаточности, который до недавнего времени был диагнозом исключения. Нормальный уровень активности эластазы 1 в стуле наряду с выраженной стеатореей за счет нейтрального жира однозначно указывает на изолированную липазную недостаточность. Определение активности эластазы 1 у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью позволяет, не отменяя ферментотерапию, контролировать состояние поджелудочной железы. Тест на эластазу 1 в стуле не исключает использование других методов исследования экзокринной панкреатичес-

**Рис. 2.** Уровень иммунореактивного гастрина в крови при целиакии



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — статистически значимое отличие по сравнению с показателем контрольной группы;

\*\* — по сравнению с показателем в активной фазе заболевания.

кой функции, а напротив, дополняет их. Так, только непрямые методы (копрограмма или липидограмма кала) позволяют оценить адекватность заместительной терапии, подобрать дозу препарата. Общая схема исследования функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов в повседневной практической деятельности представлена на рисунке 3.

Заместительная терапия, направленная на коррекцию сниженной экзокринной функции поджелудочной железы, должна проводиться современными высокоактивными средствами, а именно, микросферическими препаратами панкреатических ферментов с pH-чувствительной оболочкой. Высокая активность этих препаратов определяется, во-первых, качеством исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства этих препаратов, во-вторых, особой формой этих средств (микросферы размером 1,0–1,2 мм), обеспечивающей равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное прохождение в двенадцатиперстную кишку. Наконец, pH-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, сами гранулы помещены в капсулы (также pH-чувствительные), которые защищают микросферы от преждевременной активации в ротовой полости и в пищеводе, где также, как и в двенадцатиперстной кишке, имеет место щелочная среда, и облегчают прием препарата. Таким образом, препарат в капсулах достигает желудка, где капсулы растворяются, а микро-

сферы высвобождаются и перемешиваются с желудочным содержимым. В двенадцатиперстной кишке при значении pH около 5,5 оболочка микросфер растворяется, и высокоактивные ферменты начинают свое действие. Всем этим требованиям отвечает микросферический капсулированный препарат панкреатических ферментов Креон (Солвей Фарма, Германия).

В 1 капсуле препарата «Креон 10000» содержится высокоочищенный панкреатин полученный из поджелудочных желез свиньи, что соответствует 10000 Е липазы, 8000 Е амилазы и 600 Е протеаз (Е — единицы Европейской Фармакопеи), а в 1 капсуле «Креон 25000» — соответственно, 25000 Е, 18000 Е, 1000 Е. Важным достоинством препарата является отсутствие в его составе желчных кислот. Дозу препарата определяют эмпирически при контроле динамики клинической картины и лабораторных исследований. Клинический опыт свидетельствует о том, что во многих случаях эффективная суточная доза препарата составляет 3–6 капсул в день. При врожденной патологии его суточная доза может быть значительно выше. В педиатрической практике для облегчения приема препарата маленькими детьми капсулу можно осторожно вскрыть и дать микросферы, не разжевывая, с небольшим количеством воды или сока. Если смешивать микрокапсулы с пищей, то их следует принимать немедленно после смешивания, в противном случае может произойти повреждение энтеросолюбильной оболочки.

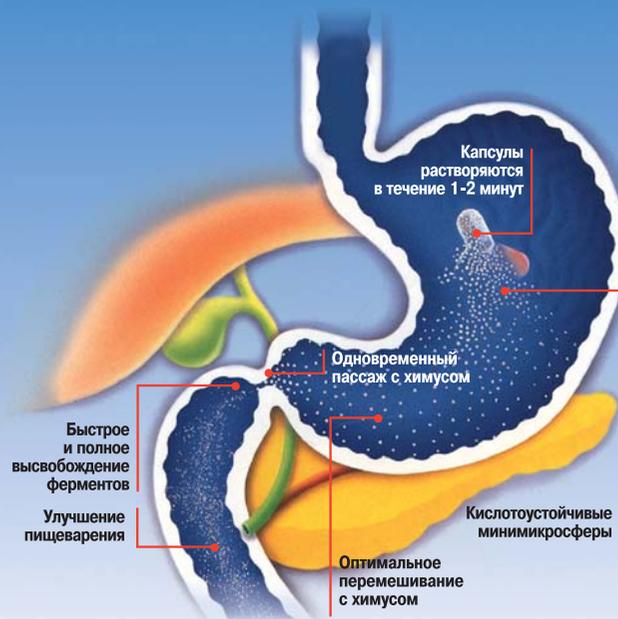
## МИНИМИКРОСФЕРЫ — новая технология эффективной терапии

**Креон® 10 000**  
**Креон® 25 000**  
**Креон® 40 000**

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

## Высокая эффективность при нарушениях процессов пищеварения



**SOLVAY  
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910  
E-mail: info@solway-pharma.ru  
Http://www.solway-pharma.ru

Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

**Рис. 3.** Общий алгоритм исследования экзокринной функции поджелудочной железы и назначения препаратов панкреатических ферментов



*Примечание.*

Частота контрольных исследований эластазы 1 и липидограмм кала определяется индивидуально, однако, ориентировочно, при тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы липидограмму кала следует повторять не реже, чем 1 раз в 3 мес, а определение эластазы 1 в кале — не реже 1 раза в год.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Шабалова Л.А. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. — М., 1995.
- Popovic M., Goobie S., Morrison J. et al. Fine mapping of the locus for Shwachman–Diamond syndrome at 7q11, identification of shared disease haplotypes, and exclusion of TPST1 as a candidate gene // Eur. J. Hum. Genet. — 2002. — V. 10, № 4. — P. 250–258.

За последние 7 лет под нашим наблюдением находились дети, получавшие «Креон 10000» в возрасте от 6 мес до 14 лет. У большинства пациентов показаниями к назначению препарата были нарушения со стороны кишечника: целиакия, экссудативная энтеропатия, лактазная недостаточность, функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, пищевая аллергия. Кроме того, наблюдались дети и с хроническим рецидивирующим панкреатитом. Характер панкреатической секреции определялся на основе копрограммы, липидограммы кала и, у части детей, определения эластазы 1 в стуле. Всем детям была подобрана индивидуальная эффективная доза препарата, длительность непрерывного приема которого составила 1–6 мес. Маленьким детям он назначался без капсулы, содержимое которой делилось на несколько приемов. Отказов от приема препарата не было. Побочных действий препарата, приведших к его отмене, также не было отмечено. Опыт работы подтвердил высокую эффективность и безопасность применения этого препарата в педиатрической практике.

Вместе с этим нами был получен ответ на давно волнующий гастроэнтерологов (особенно, педиатров) вопрос: насколько безопасным является длительный прием высокоактивных препаратов панкреатических ферментов с точки зрения возможного ущерба для самой экзокринной функции поджелудочной железы. Наши наблюдения (34 ребенка с вторичной панкреатической недостаточностью в возрасте от 1 года до 12 лет, получавших препарат в течение 4–6 мес) показали, что после отмены препарата экзокринная активность органа оказалась не ниже исходных значений (оценивалась по уровню эластазы 1 в кале), а в отдельных случаях — даже выше (учитывая вторичный характер панкреатической недостаточности изначально существенного снижения функции поджелудочной железы нами не наблюдалось). Представленные факты указывают на возможность безопасного применения микросферических препаратов панкреатических ферментов у детей на протяжении длительного периода времени. Таким образом, экзокринная панкреатическая недостаточность, относительно часто встречающаяся в педиатрической практике, имеет вполне очерченные клинические проявления и может быть относительно легко диагностирована доступными лабораторными методами. Пути ее коррекции во многом определяются причинами развития. Однако неотъемлемым ее компонентом является применение современных высокоактивных препаратов панкреатических ферментов.

- Mcheik J.N., Hendiri L., Vabres P. et al. Johanson–Blizzard syndrome: a case report // Arch. Pediatr. — 2002. V. 9, № 11. — P. 1163–1165.
- Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // Gut. — 1991. — V. 32, № 7. — P. 796–799.

М.Ш. Бабаджанова

НИИ Педиатрии, Ташкент, Республика Узбекистан

## Влияние *Helicobacter pylori* на клиничко-эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Инфекция *Helicobacter pylori* широко распространена во всем мире. Около 60% населения земного шара инфицированы этим микроорганизмом [1]. У детей, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с эзофагитом инфицирование *H. pylori* встречается вдвое чаще, чем при ГЭРБ с изолированными моторными нарушениями пищевода [2]. Кроме того, известно, что эзофагит при ГЭРБ протекает тяжелее у больных, инфицированных *H. pylori*, как у взрослых, так и у детей [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния *H. pylori* на клиничко-эндоскопические проявления ГЭРБ у детей с хронической гастроэзофагеальной патологией.

Под наблюдением находились 100 пациентов с ГЭРБ в возрасте от 7 до 15 лет; мальчиков — 59, девочек — 61. Средняя длительность заболевания составила  $3,0 \pm 1,5$  года. Признаки эзофагита были обнаружены у 64 (64%) пациентов, из них бессимптомное течение катарального эзофагита отмечено в 11 случаях (1-я группа); катаральный эзофагит, протекавший с клинической симптоматикой, установлен у 38 детей (2-я группа); эрозивный эзофагит — у 15 детей. Дети с клиническими проявлениями ГЭРБ, но без признаков поражения пищевода (эндоскопически негативная форма заболевания), составили 4-ю группу ( $n = 36$ ). В группу сравнения было включено 20 пациентов с хронической гастроэзофагеальной патологией (5-я группа) соответственно без клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания с детьми, страдавшими от ГЭРБ.

Выявление *H. pylori* было проведено путем бактериологического исследования биоптатов, взятых из разных участков слизистой оболочки пилороантрального отдела желудка и из луковицы двенадцатиперстной кишки. Во время эндоскопического исследования участков пилороантрального отдела желудка производили прицельную биопсию для проведения гистоморфологического исследования и определения ее обсемененности *H. pylori*. Поиск *H. pylori* осуществляли в толще слизи, на поверхности эпителия и между эпителиоцитами. При оценке морфологических изменений слизистой оболочки руководствовались критериями Сиднейской классификации (1990 г.): наличие воспаления, его активность, атрофия желез, кишечная метаплазия, обсемененность *H. pylori*. С целью идентификации *H. pylori* в биопсийном материале использовали окраску по методу Романовского — Гимзе. Степень обсемененности определялась согласно Хьюстонской модифи-

кации Сиднейской системы по схеме, предложенной Л.И. Аруином [4]. Результаты оценивались следующим образом: отсутствие микроорганизмов обозначалось как (-); слабая обсемененность как (+) — до 20 бактерий в поле зрения; средняя как (++) — до 20–50 и сильная как (+++) — более 50 бактерий в поле зрения.

В результате исследования *H. pylori* был обнаружен у 73% детей 1 группы, что было значительно чаще, чем в клинически манифестных группах — у 55% детей с катаральным и у 60% с эрозивным поражением пищевода. Среди детей эндоскопически негативной (4-й) группы инфицирование констатировано лишь у 39%, а в группе сравнения — у 25% детей. Полученные данные доказывают тесную связь клинических проявлений ГЭРБ и воспалительных изменений в пищеводе, в том числе и при отсутствии клинических признаков эзофагита, с инфицированием *H. pylori*. Таким образом, эндоскопически позитивная форма ГЭРБ в виде рефлюкс-эзофагита (катарального или эрозивного) вне зависимости от наличия клинической манифестации заболевания чаще сочетается с инфицированием *H. pylori* антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, чем эндоскопически негативная форма заболевания.

Показатели обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* представлены в таблице. Показано, что сильная обсемененность (++++) регистрируется у каждого третьего ребенка с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ (у 60% больных с эрозивным эзофагитом). В группе детей с эндоскопически негативным ГЭРБ, как и в контрольной группе, сильная обсемененность *H. pylori* не была обнаружена ни в одном случае. Напротив, у этих пациентов при выявлении *H. pylori* доминировали случаи со слабой обсемененностью (+) микроорганизмом — в 80 и 100% случаев соответственно.

Таким образом, по результатам проведенного исследования инфицированность *H. pylori* обнаружена почти у половины больных детей, при преобладании этого состояния в группах с поражением пищевода независимо от глубины его поражения. Но исследование на степень обсемененности наглядно продемонстрировало параллель между сильной обсемененностью и эрозивным эзофагитом. Преобладала средняя степень обсемененности *H. pylori*, что, возможно, связано с длительным анамнезом заболевания. Этот факт является неблагоприятным для прогноза заболевания и свидетельствует о повышенной резистентности микроба к проводимой антибактериальной терапии.

**Таблица.** Наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов исследованных групп

Наличие <i>H. pylori</i> (обсемененность)	Эндоскопически позитивная форма, абс. (%)			Эндоскопически негативная ( <i>n</i> = 14), абс. (%)	Контрольная ( <i>n</i> = 6), абс. (%)
	всего ( <i>n</i> = 40)	катаральный эзофагит ( <i>n</i> = 30)	эрозивный эзофагит ( <i>n</i> = 10)		
<i>H. pylori</i> «+»	23 (58)	18 (60)	5 (50)	5 (36)	1 (16)
(+++) сильная	8 (35)	5 (28)	3 (60)	–	–
(++) средняя	12 (52)	10 (56)	2 (40)	1 (20)	–
(+) слабая	3 (13)	3 (16)	–	4 (80)	1 (100)
<i>H. pylori</i> «–»	17 (42)	12 (40)	–	9 (54)	5 (84)

Была проанализирована также взаимосвязь между наличием моторных нарушений желудочно-кишечного тракта и инфицированностью *H. pylori*. Установлено, что среди пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом (*n* = 50) *H. pylori* была выявлена в 64% случаях, при наличии гастроэзофагеального пролапса (*n* = 13) — у 62%, в условиях недостаточности пищеводного сфинктера (*n* = 40) — у 75%, дуоденогастрального рефлюкса (*n* = 83) — у 82% больных.

Таким образом, эндоскопически позитивная форма ГЭРБ в виде рефлюкс-эзофагита (катарального или эрозивного), чаще сочетается с инфицированием антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori*, чем эндоскопически негативная форма. Имеется также взаимосвязь моторных нарушений желудочно-кишечного тракта, проявляющихся в виде гастроэзофагеального рефлюкса и пролапса, недостаточности пищеводного сфинктера и дуоденогастрального рефлюкса, с инфицированностью *H. pylori*.

120

Краткие сообщения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Feldman R.A., Eccersley A.J.P., Hardie J.M. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio // Brit. Med. Bull. — 2001. — V. 54, № 1. — P. 39–53.
2. Гончар Н.В., Шац И.А., Думова Н.Б. О частоте геликобактерной инфекции при эзофагитах у детей // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Тез. докл. 8-й конф. — М., 2001. — С. 53–54.
3. Дронова О.Б., Кириллов В.А., Гильмутдинова Ф.Г. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — Т. 11, № 5, прил. 1. — С. 7.
4. Аруин Л.И., Исаков В.А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и активности хронического гастрита // Архив патологии. — 1995. — № 3. — С. 75–76.

**Л.А. Бахмутова, Д.М. Никулина, Ю.А. Кривенцев**

Астраханская государственная медицинская академия

## Клиническое значение изучения антенатальных типов гемоглобина для прогноза ранней адаптации у недоношенных новорожденных детей

В структуре перинатальной патологии важное место занимают нарушения ранней адаптации недоношенных новорожденных, связанные, в том числе, и с хронической внутриутробной гипоксией, постнатальная диагностика которой остается чрезвычайно сложной [1, 2]. В этой связи большой интерес представляет изучение у новорожденных детей антенатальных типов гемоглобина (феталь-

ного и эмбрионального). Относительно хорошо изученным является фетальный гемоглобин, его концентрацию в пуповинной крови связывают с массой тела при рождении, этнической принадлежностью, соматическими заболеваниями, экологическими факторами [3, 4]. Практически не изучался у новорожденных детей эмбриональный гемоглобин. Он обнаруживается в крови эмбрионов до 12 нед

антенатальной жизни, а также в пуповинной крови новорожденных детей при врожденных пороках развития и хронической внутриутробной гипоксии [5]. Представляет актуальным изучение антенатальных типов гемоглобина при рождении недоношенных новорожденных для оценки степени зрелости ребенка и тяжести перенесенного внутриутробно кислородного голодания.

Целью настоящего исследования явилось изучение значения определения антенатальных типов гемоглобина для прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода с учетом оценки степени зрелости при рождении и тяжести хронической внутриутробной гипоксии. Проведено клиническое и биохимическое обследование 298 новорожденных детей, из них 248 недоношенных и 50 здоровых доношенных новорожденных детей. Клиническое обследование включало в себя оценку состояния при рождении, наблюдение за течением раннего неонатального периода, наличием и исходом острых патологических состояний. Биохимическое обследование состояло из определения антенатальных типов гемоглобина иммунохимическим методом. Качественную индикацию эмбрионального гемоглобина в образцах крови осуществляли путем двойной встречной иммунодиффузии в агаровом геле по Оухтерлони с использованием моновалентной иммунохимической тест-системы на эмбриональный гемоглобин (HbP), а количественное определение фетального гемоглобина (HbF) проводили методом радиальной иммунодиффузии [6]. Концентрация HbF определялась в образцах пуповинной крови 145 новорожденных, среди которых было 93 недоношенных ребенка с гестационным возрастом 28–36 нед и массой тела при рождении 900–2650 г, и 52 доношенных здоровых новорожденных. Концентрация HbP была определена в пуповинной крови 93 недоношенных новорожденных детей и у 10 доношенных здоровых детей на 1–3 сутки жизни. Статистический

анализ выполнен с помощью программ, интегрированных в Microsoft, Exel 2003. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Их сравнение проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Проведенный анализ показал, что наиболее низкое содержание HbF и HbP было обнаружено у здоровых доношенных новорожденных детей, у которых антенатальный период прошел без осложнений, наиболее высокие уровни — у глубоко недоношенных новорожденных (табл. 1). Анализ связи концентрации HbF и HbP с особенностями течения постнатальной адаптации, наличием патологических состояний у недоношенных в первые дни внутриутробной жизни позволил установить, что такое осложнение, как пневмопатия в виде синдрома дыхательных расстройств, сопровождалось относительно низкими (в пределах группы) концентрациями HbF и HbP —  $245,4 \pm 37,2$  мг/л и  $5,0 \pm 0,1$  мг/л соответственно (табл. 2). Наиболее высокие концентрации HbF и HbP были обнаружены у недоношенных новорожденных с внутрисерепными кровоизлияниями —  $476,2 \pm 17,4$  мг/л и  $9,4 \pm 0,1$  мг/л соответственно. То есть определение концентрации HbF и HbP позволяет оценивать не только гестационный возраст новорожденных, но и факт развития внутрисерепных кровоизлияний, а также степень кислородного голодания, перенесенного ребенком внутриутробно. Последнее не в меньшей степени, чем незрелость, обуславливает затрудненную, а в ряде случаев невозможную для ребенка, постнатальную адаптацию. Установлена связь высоких концентраций HbF и HbP в пуповинной крови недоношенных новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС (гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС). Особенно показателен в этом отношении HbP. Так, при гипоксическом поражении ЦНС

**Таблица 1.** Концентрация HbF и HbP в пуповинной крови новорожденных

Группы	Концентрация гемоглобина, мг/л	
	HbF	HbP
Доношенные здоровые новорожденные, $n = 52$	$101 \pm 14$	$3,0 \pm 0,01$
Недоношенные новорожденные (гестационный возраст 35–36 нед), $n = 48$	$368 \pm 10^*$	$6,1 \pm 0,5^*$
Недоношенные новорожденные (гестационный возраст 28–34 нед), $n = 45$	$412 \pm 17^{*\dagger}$	$7,8 \pm 0,4^{*\dagger}$

Примечание.

\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с показателем в группе доношенных здоровых детей;

†  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в группе недоношенных детей с гестационным возрастом 35–36 нед.

**Таблица 2.** Сопоставление концентрации HbF и HbP в пуповинной крови с течением ранней адаптации у недоношенных новорожденных

Концентрация гемоглобина	Синдром дыхательных расстройств	Гипоксическое поражение ЦНС	Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС	Врожденная пневмония
HbF, мг/л	$245 \pm 37$ ( $n = 25$ )	$324 \pm 30$ ( $n = 25$ )	$476 \pm 18^*$ ( $n = 20$ )	$175 \pm 45^\dagger$ ( $n = 6$ )
HbP, мг/л	$4,2 \pm 0,1$ ( $n = 32$ )	$5,0 \pm 0,1$ ( $n = 25$ )	$9,4 \pm 0,1^*$ ( $n = 18$ )	$5,0 \pm 0,1^\dagger$ ( $n = 8$ )

Примечание.

\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с показателем в группе недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств;

†  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в группе недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС;

$p < 0,001$  — по сравнению с показателем в группе недоношенных детей с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС.

средние концентрации HbP были почти в 2 раза ниже, чем при более тяжелой патологии — гипоксически-геморрагическом поражении ЦНС.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что определение концентрации гемоглобина типов HbP и HbF в сыворотке крови недоношенных новорожденных детей при рождении имеет важное клинико-

прогностическое значение. Определение HbP и HbF дает возможность оценить не только степень функциональной зрелости недоношенных детей, но и перенесенной тяжелой хронической внутриутробной гипоксии, а также прогнозировать неблагоприятное течение раннего неонатального периода и развитие некоторых острых патологических состояний после рождения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев Ю.И. Актуальные проблемы перинатальной патологии новорожденных детей // Материалы 8-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — 2006. — С. 584.
2. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 25.
3. Стоцкая Г.В., Юрченко Л.Н. Фетальный гемоглобин у новорожденных в зависимости от гестационного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. — 1983. — № 11. — С. 13–15.
4. Шамов И.А., Гусейнова Л.М., Мусаева Ш.М. Фетальный гемоглобин у новорожденных различных этнических групп в дагестанской популяции // Педиатрия. — 2004. — № 6. — С. 95–96.
5. Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А., Бахмутова Л.А. и др. Определение эмбрионального гемоглобина в крови новорожденных с внутриутробной гипоксией // Материалы научно-практической конференции с международным участием. — 2006. — С. 72–73.
6. Храмова Н.И., Абелев Г.И. Пределы чувствительности метода преципитации в агаре // Бюл. эксперим. биологии. — 1981. — № 12. — С. 107–109.

**Ю.А. Галлямова, М.П. Чернышева, Ю.Б. Тихонова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Распространенность атопического дерматита среди детей Российской Федерации

Атопический дерматит (АтД) является актуальной проблемой педиатрии и дерматологии, поскольку его дебют в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст: у 60–70% детей симптоматика заболевания проявляется на первом году жизни. Приобретая хроническое течение, болезнь сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет и резко снижает качество жизни больного ребенка и его семьи. Следует учесть, что распространенность АтД более чем в 2 раза превышает частоту бронхиальной астмы и аллергического ринита, вместе взятых.

Для проведения анализа по данным отчетной формы № 12 был разработан алгоритм изучения распространенности АтД на 3 уровнях: в Российской Федерации; в федеральных округах Российской Федерации; в субъектах Российской Федерации.

На каждом уровне учитывали следующие показатели:

- общее число больных АтД;
- впервые выявленный АтД;
- заболеваемость по данным обращаемости (всего).

Показатели рассчитывали для общей группы детей (0–17 лет), а также с учетом возрастных категорий детей: 0–14 лет; 15–17 лет.

Анализ сведений о распространенности АтД среди детей (возраст 0–17 лет) позволил установить устойчивую тен-

денцию к повышению уровня как впервые выявленной патологии, так и суммарной заболеваемости по обращаемости (см. табл.). Общее число зарегистрированных случаев АтД в 2000 и 2006 г. составило 953,5 и 1489,9 случая на 100 тыс. детского населения от 0 до 17 лет соответственно; доля АтД в общем объеме болезней кожи и подкожной клетчатки составила соответственно 11,7 и 14,4%. Наиболее значительное увеличение уровня заболеваемости АтД было отмечено в группе детей в возрасте до 14 лет (+64,5%). С одной стороны, это связано с качеством диагностики, ролью семьи, особенностями организации и доступности лечебно-профилактической помощи, с другой — с агрессивным влиянием внешней среды. Показатель впервые установленных случаев АтД у детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2006 г. превысил аналогичный показатель в 2000 г. на 71,1%; в группе детей в возрасте 0–14 лет прирост числа впервые установленных случаев АтД был вдвое выше (+86,5%), чем в группе подростков (43,5%).

Факт роста аллергических проявлений у детей младшей возрастной группы свидетельствует о более значительных нарушениях иммуно-регуляторных процессов. Данная ситуация нередко обуславливает резистентность к традиционной медикаментозной терапии и определяет труд-

**Таблица.** Распространенность АтД среди детей и подростков в Российской Федерации (на 100 тыс. детей соответствующего возраста)

Возрастные группы	2000 г.	2006 г.	Δ, %
Больные АтД			
0–14 лет	1135,9	1868,5	+64,5
15–17 лет	771,0	1111,4	+44,1
0–17 лет	953,5	1489,9	+56,2
Впервые установленный АтД			
0–14 лет	572,3	1067,7	+86,5
15–17 лет	320,8	460,5	+43,5
0–17 лет	446,5	764,1	+71,1
Доля впервые установленных случаев АтД, %			
0–14 лет	50,4	57,1	
15–17 лет	41,6	41,4	
0–17 лет	46,0	49,3	
Состоящие на диспансерном учете, %			
0–14 лет	42,9	36,2	-6,7
15–17 лет	44,7	46,8	+2,1
0–17 лет	43,8	41,5	-2,3

ности в выборе оптимальной тактики лечения больных; в результате существенно снижается качество жизни детей, что само по себе является экономическим бременем для семьи и общества в целом.

Анализируя вопросы тактики ведения детей с острыми формами АтД, следует отметить, что ведущим врачом у детей данной группы является дерматолог и (или) аллерголог, взаимодействующий с участковым педиатром и другими специалистами. Дети с тяжелым течением АтД находятся на диспансерном наблюдении у дерматолога, реализующего консультативно-диагностические и оздоровительные мероприятия.

Согласно отчетной статистической документации, за период с 2000 по 2006 г. доля состоящих на диспансерном учете детей с АтД уменьшилась в группе детей в возрасте 0–17 лет на 2,3%, причем более значительно (-6,7%) — среди детей до 14 лет (см. табл.).

Данные изменения следует связывать с оптимизацией профилактических мероприятий, предотвращающих обострение болезни, а также системой поэтапных мероприятий, которые выполнялись в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля — женских консультациях, детских поликлиниках, центрах профилактической медицины.

Следует подчеркнуть, что в соответствии с научно-профилактической программой «Атопический дерматит у детей», созданной в 2000 г. по инициативе Союза педиатров России, дети с легкой степенью АтД в период ремиссии могут наблюдаться участковым педиатром, а дерматолог и аллерголог выполняют только консультативную функцию. В случае обострения заболевания вопрос о тактике лечения решается совместно с дерматологом. Снижение доли

детей младшей и старшей возрастной категории, состоящих на диспансерном учете, можно объяснить также предупреждением перехода легких форм АтД в тяжелые.

Изучение региональных особенностей распространения данного дерматоза позволило выделить субъекты Российской Федерации с высокими и низкими показателями заболеваемости детей АтД. Частота впервые установленного АтД у детей разных возрастных групп в регионах России заметно различается. Высокий показатель АтД следует рассматривать как свидетельство неудовлетворительного состояния здоровья детей и как косвенный индикатор деятельности детской службы здравоохранения с учетом влияния факторов внешней среды. Особого внимания заслуживают регионы, расположенные в Северо-Западном округе страны (Санкт-Петербург, Мурманская область, Республики Карелия и Коми), где, по-видимому, существуют факторы риска развития АтД (ухудшение экологии, интенсивное развитие промышленности, пищевые аллергены и т.д.). Тем не менее достижение полного контроля над заболеванием позволяет говорить о высоком уровне развития специализированной аллергологической службы. Сложнее интерпретировать низкие показатели, связанные с распространенностью АтД. Но и они, по нашему мнению, несмотря на очевидную связь с условиями жизни населения, также могут быть отнесены к недостаткам организации и управления здравоохранением.

Суммируя в целом выявленные тенденции, следует учесть решающую роль детского возраста в формировании индивидуального здоровья в последующем. Заболевание влияет на дальнейший выбор профессии и с учетом других факторов нередко приводит к психопатологическому формированию личности.

Л.В. Ледяйкина<sup>1</sup>, Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, А.В. Герасименко<sup>2</sup>, Е.И. Науменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница № 1, Саранск

## Клинические проявления и патоморфологическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС у новорожденных является чрезвычайно актуальной во всем мире проблемой в связи с большим удельным весом этой патологии среди причин заболеваемости, смертности в неонатальном периоде и инвалидности в последующие годы [1, 2]. Как результат в последние десятилетия отмечено появление новой области медицины — перинатальной неврологии, в которой нашли отражение исследования специалистов разного профиля — акушеров, неонатологов, педиатров, невропатологов, нейрофизиологов [3].

Внутрижелудочковые кровоизлияния характерны в основном для недоношенных детей, поскольку возникают вследствие разрыва ломких капилляров субэпендимального матрикса, который рассасывается после 32 нед гестации [4]. Степень выраженности нарушений мозгового кровотока определяется функционированием сердечно-сосудистой системы и степенью зрелости системы ауторегуляции гемодинамики мозга у ребенка к моменту рождения [5]. Несостоятельная ауторегуляция мозгового кровотока у недоношенных новорожденных проявляется резкими изменениями линейной скорости кровотока и артериального давления. Такие колебания гемодинамических параметров в мозговых сосудах являются важными факторами патогенеза интравентрикулярных кровоизлияний [6, 7]. Формирование постгеморрагической гидроцефалии приводит к усугублению нарушений мозгового кровотока вследствие перерастяжения и уменьшения просвета крупных мозговых сосудов [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клинической симптоматики и патоморфологической картины головного мозга при внутрижелудочковых кровоизлияниях ишемически-гипоксического генеза у новорожденных.

Проанализирована 51 история болезни новорожденных, находившихся в отделении патологии новорожденных, отделении 2-го этапа выхаживания недоношенных детской республиканской больницы № 1 Республики Мордовия, перенесших антенатальную гипоксию плода и асфиксию в родах. Контрольную группу составили данные 50 историй развития здоровых новорожденных, находившихся в родильном доме № 2 г. Саранска. Учитывали данные объективного обследования: общего клинического осмотра ребенка, оценку рефлексов новорожденного, характеристику двигательной активности, глазную симптоматику, лабораторные данные, результаты нейросонографии. При патологоанатомическом ис-

следовании 16-ти умерших новорожденных осуществлена световая микроскопия ткани головного мозга. Для гистологического исследования брали материал коры и белого вещества головного мозга из обоих полушарий. Иссекали участки разрезами, идущими вглубь, перпендикулярно поверхности так, чтобы на препарате были видны все слои ткани.

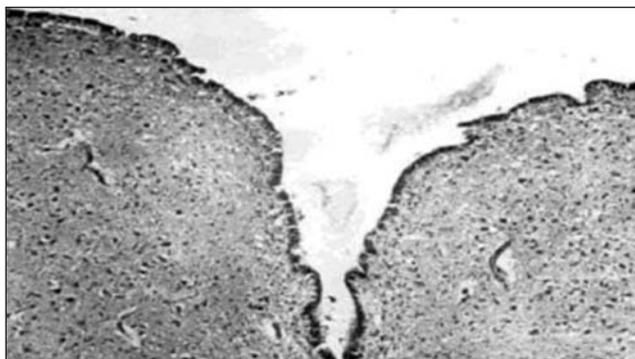
Статистический анализ результатов исследования (различия дискретных признаков) проведен с помощью критерия  $\chi^2$  [9].

Наибольшее количество детей — 17 (34%) с внутрижелудочковыми кровоизлияниями отмечалось среди новорожденных с массой тела 1500–1999 г. Дети с массой тела менее 1000 г., 1000–1499 г. и 2000–2499 г. составляли по 16%. Наименьшее количество детей (8%) было с массой тела при рождении  $\geq 3000$  г. При массивных внутрижелудочковых кровоизлияниях по сравнению с детьми из контрольной группы у большинства новорожденных (84%,  $p < 0,05$ ) наблюдались падение мышечного тонуса, исчезновение сосательного и глотательного рефлексов в раннем неонатальном периоде. Изменение двигательной активности отмечалось у 82% детей с различной степенью выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний. Несколько реже (60%) наблюдались приступы апноэ и тахикардия, тогда как у здоровых новорожденных данной симптоматики не отмечалось. Глазная симптоматика в виде неподвижности взора обнаружена у 54% детей, постоянный горизонтальный или вертикальный нистагм — у 64%, нарушение окулоцефалических рефлексов — у 58%, отсутствие реакции зрачков на свет — у 55%, выбухание большого родничка — у 39% детей, которые отсутствовали у здоровых новорожденных.

В ряде наблюдений (9%) перечисленные симптомы отсутствовали, а внутрижелудочковые кровоизлияния обнаруживались при проведении нейросонографии. По данным литературы, доля «немых» внутрижелудочковых кровоизлияний составляет 60% [10].

На вскрытии выявляли внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени выраженности. У 16 (32%) новорожденных массивные интравентрикулярные кровоизлияния явились причиной смерти, сочетаясь у 5 (9%) детей с другими пороками развития, у 8 (16%) новорожденных — с глубокой недоношенностью. Кровоизлияния в боковые желудочки с перифокальным прорывом крови в вещество головного мозга наблюдались у 8 недоношенных новорожденных. При этом кровоизлияния в полости желудочков

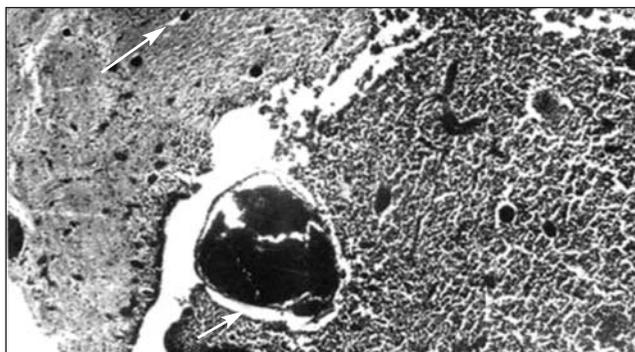
**Рис. 1.** Микропрепарат головного мозга области III-го желудочка ( $\times 150$ )



**Рис. 2.** Микропрепарат зернистого слоя коры головного мозга ( $\times 150$ )



**Рис. 3.** Микропрепарат зернистого слоя коры головного мозга. Разрыв эпиндимы



**Примечание:**

В месте дефекта полнокровный сосуд с утолщенной и разрыхленной стенкой ( $\times 200$ ).

по времени возникновения были более «старыми», поскольку отмечались сопутствующая кистозная дегенерация головного мозга и венрикуломегалия.

На гистограммах видна эпендима дна III-го желудочка (рис. 1). В норме эпендима очень тонкая и представлена одним слоем клеток. У детей при кровоизлияниях матрикс эпиндимы становился широким и рыхлым. При исследовании сосудистого компонента тканевых структур головного мозга выявлены начальные изменения, характерные для перенесенной антенатальной гипоксии: дистония сосудов, в них — эритроцитарные сладжки, а также периваскулярный и перичеллюлярный отеки (рис. 2, отмечено стрелками). При длительной гипоксии возникает внутричерепная гипертензия, которая может привести к генерализованному отеку мозга [11].

На некоторых микропрепаратах визуализировалась субэпендимальная зона, в центре которой были видны крупные сосуды в стадии, предшествующей кровоизлиянию. Выражено полнокровие сосудов, дистония их стенок и периваскулярный отек. В ряде случаев в зернистом слое коры, где отмечались диапедезные кровоизлияния (от мелкоочечных до довольно крупных), также были хорошо выражены дистония сосудов, периваскулярный и перичеллюлярный отеки (рис. 3). Эта стадия, как правило, предшествует субэпендимальному кровоизлиянию. В данном случае даже небольшой поворот головы плода или манипуляции с ней могут привести к массивному внутрижелудочковому кровоизлиянию.

Таким образом, при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных наиболее частой клинической симптоматикой являются падение мышечного тонуса и исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, изменение двигательной активности, приступы апноэ и тахикардия, глазная симптоматика. У некоторых детей при массивных кровоизлияниях возможно взбухание большого родничка. Патоморфологическая картина головного мозга у новорожденных отражает перенесенную антенатальную гипоксию плода, при этом эпендима, а также стенки сосудов утолщаются. Крупные сосуды, как правило, полнокровны. Начальные морфологические изменения в головном мозге определяются в виде дистонии сосудов с эритроцитными сладжками, а также периваскулярным и перичеллюлярным отеками. Интравентрикулярные кровоизлияния могут быть немymi, поэтому целесообразно всем новорожденным, особенно недоношенным и детям с задержкой внутриутробного развития, проводить скрининговое нейросонографическое исследование.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Орлов Ю.А., Марущенко Л.Л. Прогнозирование течения гидроцефалии, обусловленной перинатальными повреждениями головного мозга // Укр. мед. летопись. — 2001. — Т. 4, № 24. — С. 87–92.
2. Volpe J. Neurology of the Newborn. 3 ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1991. — 432 p.
3. Бондаренко Е.С., Зыков В.П. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 7. — С. 18–20.
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-Х, 2001. — 640 с.
5. Веселова А.Н., Ватолин К.В. Принципы диагностики и лечения нарушений мозгового кровотока при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 51–55.

6. Воронкова В.В. Центральная гемодинамика и органный кровоток при геморрагических поражениях ЦНС у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 48 с.
7. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети: Учебное пособие. Рекомендовано УМО России. — Ростов-на-Дону; Красноярск, 2007. — 184 с.
8. Веселова А.Н., Дементьева Г.М., Ватолин К.В. и др. Мониторинг состояния мозгового кровотока у недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2006. — № 1. — С. 83–88.
9. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике. — Л.: Медицина, 1975. — 152 с.
10. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — СПб.: Питер, 2000. — 219 с.
11. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б. и др. Асфиксия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 367 с.

**О.Г. Сокович**

Городская детская больница № 1, Красноярск

## Болезни органов дыхания как предотвратимая причина потери здоровья у детей и подростков

126

Краткие сообщения

В настоящее время разработана концепция предотвратимых потерь здоровья населения, отражающая идею концентрации усилий на тех проблемах здоровья, с которыми возможно справиться при современном уровне здравоохранения. Понятие предотвратимых потерь здоровья населения включает потери в результате развития заболеваний, инвалидности и смертности. В нашей стране исследования часто сконцентрированы на взрослом населении и имеют единичный характер.

Впервые с позиции предотвратимости проведена комплексная оценка влияния болезней органов дыхания (БОД) на здоровье детского населения крупного промышленного города. С этой целью анализировались медико-статистические данные о заболеваемости, инвалидности и смертности (формы 12, 19 и А05 Росстата), обусловленных указанной патологией, результаты социологического исследования заболеваемости и экспертной оценки неблагоприятных исходов болезней органов дыхания.

Установлено, что БОД играют ведущую роль в формировании здоровья детского населения различных возрастных групп г. Красноярска. Согласно данным официальной статистики (форма 12 Росстата) в структуре общей заболеваемости детского населения БОД составили 42%, заняв, таким образом, первое ранговое место. Уровень заболеваемости БОД с 2003 по 2007 гг. увеличивался во всех возрастных группах с 967,8 до 1074,6 на 1000 детей в возрасте 0–17 лет, соответственно, за счет заболеваний аллергического генеза (бронхиальной астмы — с 12,5% до 16,6%, и аллергического ринита — с 7,4% до 13,2%). В структуре заболеваемости БОД на первых ранговых местах у детей в возрасте 1 год находились грипп и острая пневмония, у детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет — хронические болезни миндалин и аденоидов, аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит), пневмония.

Инвалидность, обусловленная БОД, в структуре общей инвалидности занимает 7-е ранговое место и 3-е — в структуре инвалидности, связанной с соматической и инфекционной патологией. Ее уровень в течение анализируемого периода практически не изменился. Это связано с тем, что у детей в возрасте 0–14 лет отмечалось увеличение распространенности инвалидности, связанной с БОД, с 3,88 в 2003 г. до 4,35 — в 2007 г.

на 10 000 детей соответствующего возраста, у детей в возрасте 15–17 лет — сокращение с 6,53 до 5,01%, соответственно. Основное место среди болезней органов дыхания, приводящих к инвалидности, занимала бронхиальная астма. Распространенность инвалидности в результате бронхиальной астмы в 2007 г. также была выше среди детей в возрасте 15–17 лет, составив 4,73% по сравнению с 4,15% в группе детей в возрасте 0–14 лет.

Смертность детей г. Красноярска от БОД имела тенденцию к увеличению во всех возрастных группах: с 0,47 в 2003 г. до 0,79 — в 2007 г. на 10 000 детей в возрасте 0–14 лет и с 8,0 в 2003 г. до 8,5 — в 2007 г. у детей первого года жизни на 10 000 родившихся живыми. Среди причин младенческой смертности БОД заняли 3-е ранговое место. Детская и младенческая смертность при этих болезнях обусловлена в основном случаями смерти от острой пневмонии.

Больничная летальность при БОД находилась на одном уровне и первое ранговое место в ее структуре во всех возрастных группах занимала острая пневмония. Среди детей первого года жизни, умерших в первые сутки госпитализации, около 50% случаев смерти связано именно с БОД; удельный вес этих причин смертности за весь анализируемый период (2003–2007 гг.) не изменился.

Заболеваемость представляет собой важное явление в социальной жизни общества. В связи с этим изучали мнение о состоянии здоровья и организации медицинской помощи при БОД у детей путем анкетирования 125 родителей. Отбор респондентов осуществляли методом случайной выборки по мере обращения родителей в поликлиническое отделение. Критерием отбора было наличие у ребенка частых (более 4 раз в год) случаев заболевания БОД в течение последних трех лет наблюдения, предшествующих исследованию. Большинство (82%) детей имели различные хронические заболевания органов дыхания, остальные (18%) были отнесены к часто болеющим детям. Основными позициями в анкетах для родителей были: оценка состояния здоровья ребенка; наличие хронических заболеваний и инвалидности, обусловленных БОД; обращаемость в медицинские учреждения; качество и доступность медицинской помощи; удовлетворенность медицинской помощью.

Анкетирование врачей ( $n = 82$ ) проводили на базе различных медицинских учреждений. Изучали мнение врачей о степени предотвратимости смертности при БОД в различных возрастных группах детского населения. Особое внимание обращали на наиболее значимые этапы возможной предотвратимости (профилактики поведенческих факторов риска, своевременной диагностики, адекватного лечения) и экономически эффективное распределение средств по данным этапам.

В результате анкетирования выявлены причины неудовлетворенности родителей медицинской помощью, оказываемой в лечебных учреждениях их детям. Чаще всего это было связано с отношением персонала к детям (46%) и санитарно-гигиеническим состоянием поликлиники (45%). Реже родители были неудовлетворены квалификацией медицинского персонала (34%) и трудностью попадания к детскому врачу на прием (13%). Более половины родителей считали, что их детям необходимы различные лечебно-реабилитационные мероприятия (52%) и осмотр специалиста (51%). Одна треть (38%) детей, по мнению родителей, нуждались в санаторно-курортном лечении.

При анкетировании врачей было установлено, что смертность от БОД, по их мнению, имеет высокую степень предотвратимости, которая заключается, прежде всего, в своевременной диагностике (34 и 38%, соответственно) и оказании адекватного лечения (49 и 41%), особенно у детей в возрасте до 1 года.

Нами проанализированы заключения медико-экспертной комиссии 68 случаев смерти детей различных возрастных групп г. Красноярска от БОД, произошедших за период 2003–2007 гг. Летальные исходы были зафиксированы в условиях родильного дома, городских больниц, а также вне стационара. Причиной гибели детей были острая пневмония (в 75%), тяжелая респираторно-вирусная инфекция (в 20,6%), хроническая бронхолегочная патология (4,4%) (хронический бронхит, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь).

Установлено, что наибольшее число смертельных исходов от заболеваний органов дыхания наблюдалось у детей в возрасте до 4-х лет; основной причиной являлась острая пневмония. В числе факторов риска летального исхода при БОД были установлены: неблагоприятные социальные условия (53%), позднее обращение за медицинской помощью (49%) и, соответственно, позднее поступление в стационар, неблагоприятный преморбидный фон (97%). Согласно заключениям медико-экспертной комиссии, при оказании медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания в условиях стационара отмечались нарушения в наблюдении за больным — в 40% случаев, недооценка тяжести состояния — в 35%, неадекватное лечение — в 25%. Последнее было связано с нерациональной антибактериальной и инфузионной терапией, у значительного числа больных не проводились реанимационные мероприятия (45%). Все это свидетельствовало о высокой степени предотвратимости смертности детей от БОД на этапах диагностики и лечения.

Таким образом, эпидемиологические, социологические исследования и данные экспертной оценки позволили определить основные тенденции заболеваемости БОД детского населения г. Красноярска, выявить степень и резервы предотвратимости неблагоприятных исходов на различных этапах их медицинского обслуживания и разработать профилактические мероприятия. Дифференцированные (с позиции предотвратимости) мероприятия по оказанию медицинской помощи детям и подросткам при БОД должны быть приоритетными в деятельности службы по охране материнства и детства (особенно среди детей в возрасте до 4 лет). Необходимы совершенствование детской специализированной аллергологической, пульмонологической и отоларингологической служб, оптимизация амбулаторно-поликлинической, стационарной и реанимационной помощи детям с острой пневмонией, повышение квалификации врачей в области пульмонологии детского возраста и внедрение социального патронажа детей из семей высокого социального риска.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**22 апреля** — 150 лет со дня смерти Карла Францевича РУЛЬЕ (1814–1858), отечественного биолога и естествоиспытателя, врача по образованию. К.Ф. Рулье был создателем и главой первой в России школы зоологов и единственной в мире в додарвинский период школы естествоиспытателей-эволюционистов. Работал в области зоологии, палеонтологии и геологии. Создал экологию как самостоятельную научную дисциплину, заложил фундамент науки о взаимоотношениях организма и среды. Один из первых пропагандистов и попу-

ляризаторов естественнонаучных знаний. Редактор журнала «Вестник естественных наук».

**28 апреля** — 150 лет со дня смерти Иоганнеса МЮЛЛЕРА (1801–1858), немецкого естествоиспытателя, одного из основоположников современной физиологии, морфологии, эмбриологии. Член Прусской академии наук (1834), иностранный член-корреспондент Петербургской академии наук (1832). Автор фундаментальных исследований и открытий в области физиологии человека, систе-

матики морских беспозвоночных животных, патологической анатомии и палеонтологии. Один из пионеров сравнительной анатомии и эмбриологии животных и человека. Предложил классификацию опухолей (1838), в общих чертах близкую современным. Сформулировал (1833) независимо от М. Холла основные положения учения о рефлекторной деятельности спинного и продолговатого мозга. Один из первых начал исследования в области физиологической химии, в частности химического состава крови, лимфы, хряща (открыл хондрин).

# XVI Съезд педиатров России

## «Актуальные проблемы педиатрии»

16–19 февраля 2009 г. в Москве состоялся XVI Съезд педиатров России.

В работе Съезда приняли участие более 3000 врачей, ученых, организаторов здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, а также из стран ближнего и дальнего зарубежья.

**Торжественная церемония открытия** Съезда по традиции прошла в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя 16 февраля.

Открыл церемонию Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный внештатный специалист — главный специалист педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, вице-президент РАМН **А.А. Баранов**, а вела известная теле- и радиоведущая **Тутта Ларсен**.

Своеобразным отчетом о проделанной за прошедшие 4 года работе Союза педиатров России стал фильм «Итоги работы и перспективы 2005–2009 гг.».

Приветствия участникам и гостям Съезда направили Президент Российской Федерации **Д.А. Медведев**, Председатель Государственной Думы Федерального собрания РФ **Б.В. Грызлов**, Председатель Совета Федерации Федерального собрания РФ **С.М. Миронов**, полномочный представитель Президента РФ в ЦФО **Г.С. Полтавченко**, министр здравоохранения и социального развития РФ **Т.А. Голикова**, Патриарх Московский и Всея Руси **Кирилл**, Мэр Москвы **Ю.М. Лужков**, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения **Н.В. Юргель**, председатель Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, академик РАМН **Г.П. Котельников**.

Отмечая роль детских врачей в современном обществе, вклад в решение демографической проблемы и охрану репродуктивного здоровья граждан РФ детского возраста, самые добрые и искренние слова сказали председатель комитета Совета Федерации РФ по социальной политике и здравоохранению **В.А. Петренко**, Председатель Комитета Госдумы РФ по охране здоровья **О.Г. Борзова**, первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Госдуме РФ **Т.В. Яковлева**, вице-президент Российской академии наук, академик РАН и РАМН **А.И. Григорьев**, ректор РГМУ, академик РАМН **Н.Н. Володин**, помощник Патриарха Московского и всея Руси протоиерей **Максим Обухов**, заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы **И.А. Лешкевич**.

Деятельность Союза педиатров России давно и хорошо известна на международном уровне. С поздравлениями и пожеланиями успешной работы к детским врачам пришли руководитель бюро ВОЗ в РФ **Луиджи Миглиорини**, представитель ЮНИСЕФ в Российской Федерации **Бертран Бейнвель**, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации **Мануэль Мойя**, директор представительства фирмы Данон-Бебе-Нутриция **Тасин Ясин**, Чрезвычайный и Полномочный посол Азербайджанской Республики в Российской Федерации **Полад Бюль Бюль оглы**, Чрезвычайный и Полномочный посол Литовской Республики в Российской Федерации **Антанас Винкус**.

За особый вклад в развитие детского здравоохранения награждены наши коллеги:

- благодарности Президента РФ удостоен академик РАМН М.Я. Студеникин;

- Почетные грамоты Государственной Думы РФ вручены академику РАМН А.А. Баранову, профессору В.К. Таточенко;
- благодарности и памятные подарки от фракции «Единая Россия» в Государственной Думе РФ получили: Балькова Л.А. (респ. Мордовия), Валиева С.И. (г. Москва), Володин Н.Н. (г. Москва), Дулькин Л.А. (г. Челябинск), Модестов А.А. (г. Москва), Ожегов А.М. (респ. Удмуртия);
- благодарности Комитета по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации РФ вручены: Кусельману А.И. (г. Ульяновск), Муратовой Н.Г. (г. Киров), Муталову А.Г. (респ. Башкирия), Огородовой Л.М. (г. Томск), Рубину А.Д. (г. Мурманск), Савиной Н.В. (респ. Якутия), Соболюку Н.В. (г. Омск), Шабалову Н.П. (г. Санкт-Петербург).

На торжественной церемонии открытия XVI Съезда педиатров России были оглашены **итоги Конкурса по присуждению звания «Детский врач года»** за 2008 г. Победителями стали:

- в номинации «Участковый педиатр» — Антонова А.Р. (г. Чебоксары);
- в номинации «Детский хирург» — Тахаутдинов Ш.К. (г. Казань);
- в номинации «Школьный врач» — Пенезева Г.Н. (с. Андрейково Вяземского района Смоленской обл.);
- в номинации «Детский анестезиолог-реаниматолог» — Ерачин И.И. (г. Астрахань);
- в номинации «Врач-специалист» — Фурцев В.И. (г. Красноярск);
- в номинации «Врач восстановительной медицины» — Филиппова Т.В. (г. Белокуриха, Алтайский край);
- в номинации «Организатор здравоохранения» — Бабина Г.В. (г. Пермь);
- в номинации «Врач, ученый, педагог» — Артюхов И.П. (г. Красноярск);
- в номинации «За верность профессии» — Файзуллина Р.М. (г. Уфа).

С 2005 г. Союз педиатров России проводит конкурс «**Детская медицинская сестра года**».

По итогам 2008 г. победителями стали:

- Кузьмина Л.С. (г. Чита);
- Преснякова И.И. (г. Иваново);
- Ярцева И.И. (г. Тула).

По традиции в концерте для гостей и делегатов Съезда выступали известные артисты и творческие коллективы: мужской церковный хор «Древнерусский распев», народный артист СССР Зураб Соткилава с коллективом, народный артист СССР Виргилиус Норейка и его ученик Е. Хребтов, заслуженный артист России и народный артист Осетии Феликс Царикати, солист Большого театра Эльчин Азизов, заслуженный артист России Александр Савин, детский хореографический коллектив детского сада Центра образования № 1998 ЮАО, вокальный ансамбль «Мастера Москвы». В заключение Большой детский хор радиокomпании «Голос России» исполнил гимн Союза педиатров России — вместе с залом.

**Научная часть XVI Съезда** — пленумы, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, лекции ведущих ученых, школы — проходила 17–19 февраля в Центре международной торговли на Красной Пресне.

На пленарном заседании с докладами выступили: В.А. Петренко — председатель комитета Совета Федерации РФ по

социальной политике и здравоохранению, О.Г. Борзова — председатель комитета Госдумы РФ по охране здоровья, В.И. Широкова — директор Департамента Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Н.Н. Володин — ректор РГМУ, профессор П. Вутслер (Германия).

За 3 дня в 7 залах прошли 99 различных научных симпозиумов и круглых столов, встреч с профессорами и лекций, на которых прозвучало 359 научных докладов.

На XVI Съезде с лекциями выступили и ведущие **зарубежные ученые**: С. Крамер-Лукас (Швейцария), Х. Сааведра (США), Д. Макинтош (Великобритания), Й. Эрих, Г. Бозм и Г. Гедике (Германия), А. Шаафсма (Нидерланды), У. Хернелл, К. Вест (Швеция), А. Фиоки (Италия), М. Мойя (Испания), Й. Янг (Китай), К. Власич (Франция), Е. Долиньшик (Словения), В. Усонис (Литва), коллеги из Узбекистана, Беларуси, Украины, Таджикистана.

Профессор Г. Гедике из Германии — не только известный гематолог, но и член постоянного комитета Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), профессор Й. Эрих — председатель научного комитета конгресса EUROPAEDIATRICALS-2009, который впервые состоится в июле этого года в Москве.

На Съезде делегаты делились результатами реализации приоритетных национальных проектов «Демография» и «Здоровье» в педиатрии, в том числе обеспечения учреждений первичного звена системы организации медицинской помощи детям. Большое внимание было уделено актуальным проблемам в области расширения Национального календаря иммунизации, детской травматологии и ортопедии, хирургии, онкологии и гематологии, офтальмологии, стоматологии и оториноларингологии.

В рамках работы Съезда проведены: **заседание** проблемной комиссии «Медико-организационные проблемы педиатрии», **пленум** Научного совета по гигиене и охране здоровья детей и подростков РАМН и Минздравсоцразвития РФ, **круглый стол** «Собрание региональных отделений Союза педиатров России и профессиональных педиатрических ассоциаций СНГ».

**Второй раз в России** в дни Съезда был организован **международный мастер-класс по детской колопроктологии**, специально для участия в котором приехали более 200 детских хирургов из разных городов России. В оперблоке Научного центра здоровья детей РАМН с телетрансляцией в конференц-зал свое мастерство и новые возможности современной детской хирургии продемонстрировали **З. Захарю** — руководитель отдела Европейской ассоциации детских хирургов и **П. Там** — руководитель Тихоокеанской ассоциации детских хирургов.

Теперь уже регулярно Союз педиатров России и **факультет послевузовского профессионального образования педиатров ММА им. И.М. Сеченова** проводят **школы** по системе непрерывного профессионального обучения с выдачей сертификатов: документов о повышении квалификации педиатров было выдано **363**, педиатра и организатора здравоохранения — **306**, подготовки специалистов по иммунизации — **202**, аллерголога-иммунолога — **202**, детского ревматолога — **191**, педиатра по вопросам детской пульмонологии — **143**, по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях — **151**, детского хирурга — **212**. **Итого по школам — 1763.**

С успехом прошла выставка «Здоровье матери и ребенка — 2009».

**Заккрытие** Съезда стало еще одним интересным и значимым событием.

Объявлены итоги **Конкурса молодых ученых**. В этом году было подано 43 заявки из 15 городов России, представлены 34 постерных доклада, и авторы 11 из них сделали устные сообщения.



Победителями стали:

- 1 место — Кунцевич С.А. (г. Хабаровск);
- 2 место — Осмоловский Д.С. (г. Владивосток);
- 3 место — Моторина Р.А. (г. Ставрополь).

Поощрительными призами Союза педиатров России награждены:

- Мельник С.И. (г. Санкт-Петербург);
- Козлова И.С. (г. Владивосток);
- Игнатъев Е.А., Бабанов Д.В. (г. Иваново).

Участники **отчетно-выборной конференции**, заслушав выступление академика РАМН А.А. Баранова, признали работу Союза педиатров России за 4-летний период удовлетворительной и в очередной раз избрали академика А.А. Баранова председателем Исполкома Союза педиатров России (единогласно). Заместителем председателя Исполкома СПР выбрали профессора Н.Н. Ваганова, а ответственным секретарем — О.В. Комарову. Единогласно делегаты проголосовали и за обновленный состав Исполкома Союза педиатров России. Также в составе Союза педиатров России появился новый ассоциированный член — Ассоциация педиатров-инфекционистов, возглавляемая заведующим кафедрой детских инфекций педиатрического факультета с курсом вакцинопрофилактики ФУВ РГМУ, академиком РАМН В.Ф. Учайкиным.

По итогам работы XVI Съезда принята резолюция, определяющая основные приоритеты в развитии и дальнейшей работе Союза педиатров России.

## Из истории педиатрии

**А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Неизвестные страницы жизни Г.Н. Сперанского

### Контактная информация:

*Баранов Александр Александрович*, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Научного центра здоровья детей РАМН

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-70-01

**Статья поступила:** 11.03.2009 г., **принята к печати:** 01.04.2009 г.

130

Георгий Несторович Сперанский — это целая эпоха в отечественной педиатрии. Он по праву считался главным детским доктором в Советской России [1]. Именно Г.Н. Сперанский стоял у истоков создания государственной системы охраны материнства и детства, был ее идеологом и активным участником — и это его главная заслуга. Во-вторых, он был организатором, директором и научным руководителем первого в стране государственного Научного института охраны материнства и младенчества, преобразованного в дальнейшем в Институт педиатрии АМН СССР. Кроме того, Г.Н. Сперанский является родоначальником отечественной неонатологии; он положил начало научному направлению по изучению физиологии и патологии детей раннего возраста, а фундаментальные исследования ученого о ведущих причинах младенческой смертности позволили снизить ее в СССР в десятки раз [2, 3].

В Архиве АМН РФ в личном деле Г.Н. Сперанского хранятся характеристики, отзывы, приказы, которые проливают свет на многие страницы интересной, долгой и непростой жизни выдающегося педиатра и ученого [4].

В личном листке по учету кадров зафиксировано, что Г.Н. Сперанский родился 7 (20 по новому стилю) февраля 1873 г. в Москве, в семье военного врача. Получил высшее образование на медицинском факультете Московского университета, где учился с 1893 по 1898 г. Знал иностранные языки: французский, немецкий, английский. Неоднократно выезжал в научные командировки в Германию, Францию, Австрию, Венгрию, Англию с целью ознакомления с работой детских учреждений и подготовкой кадров. В графе «Состоял ли в рядах ВКП(б)» написано: беспартийный. Являлся членом профсоюза Медсантруд с 1920 г. [1, 5, 6].

В автобиографии Г.Н. Сперанский пишет, что после окончания университета в 1898 г., он поступил ординатором в клинику детских болезней университета на базе детской Хлудовской больницы, где проработал до 1911 г. «Во главе больницы, — отмечает Георгий Несторович, — стоял основоположник клинической педиатрии нашей страны, профессор Нил Федорович Филатов. Его влияние сказалось на всей моей жизни, научной работе, на моем отношении к больному, ученикам и слушателям. Вместе с ассистентом клиники С.Г. Григорьевым и ординатором С.А. Васильевым я записал и издал 2 тома клинических

лекций Н.Ф. Филатова, проредактированных самим автором» [4].

Поскольку Г.Н. Сперанский был оставлен сверхштатным ассистентом в детской клинике Императорского Московского университета, т.е. без жалования, он еще работал школьным врачом в Александро-Мариинском институте благородных девиц на Пречистенке и занимался частной практикой. Следует добавить, что Г.Н. Сперанский знал Н.Ф. Филатова с юности, когда в годы учебы в гимназии подружился с его сыновьями — Николаем и Всеволодом. Знакомство с семьей Филатовых определило не только выбор профессии, но и дальнейшую судьбу Г.Н. Сперанского. В их доме он познакомился со своей будущей женой — племянницей Нила Федоровича — Елизаветой Петровной Филатовой. В 1898 г. они поженились и прожили вместе 60 лет [1, 5, 6].

С первых лет врачебной деятельности Георгий Несторович говорил о том, что именно в младенческом возрасте закладываются основы здоровья человека [7], поэтому «всякий педиатр должен изучать ребенка с самого рождения; надо не только лечить больных, но и выращивать здоровых детей и делать это с самого рождения» [8].

В 1905 г. Г.Н. Сперанский впервые в России настоял на необходимости посещения родовспомогательного учреждения Императорского московского воспитательного дома в качестве врача-педиатра. В 1906 г. известный московский акушер А.Н. Рахманов пригласил Г.Н. Сперанского в возглавляемый им роддом им. А.А. Абрикосовой как молодого консультанта, а в 1907 г. предложил постоянное оплачиваемое место. «Я был, таким образом, первым детским врачом, вошедшим в роддом на правах полноценного необходимого сотрудника», — указывал в автобиографии Г.Н. Сперанский. В том же году при Абрикосовском роддоме им была открыта первая в Москве консультация для матерей по уходу за детьми раннего возраста и их вскармливанию, а в 1910 г. — первый стационар для детей раннего возраста с поликлиникой, показательной выставкой (советы по уходу, воспитанию и вскармливанию грудного ребенка) и молочной кухней. В 1912 г. он объединил весь комплекс этих учреждений под названием «Дом грудного ребенка», который содержался на благотворительные средства при бесплатной работе врачей. Позже Г.Н. Спера-

**A.A. Baranov, V.Yu. Al'bitskiy, S.A. Sher**

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

## Unknown parts of life of G.N. Speranskiy

нский отметил, что «весь этот комплекс («Дом ребенка»), явился прототипом государственных учреждений советского времени; что большое количество педиатров, работавших в этом учреждении, явились пионерами в дальнейшем громадном развитии этого дела в Советское время» [4, 5, 9].

В докладе на I Всероссийском съезде детских врачей в 1912 г. Г.Н. Сперанский подчеркнул: «На основании личного опыта считаю безусловно необходимым, чтобы в целях успешной борьбы с детской смертностью при родильных учреждениях работал врач — специалист по детским болезням, пополнивший свое образование в области раннего детского возраста, и чтобы при них были устроены консультации для матерей по уходу за детьми» [9].

Февральская революция 1917 г. дала Г.Н. Сперанскому надежду на то, что при новой власти удастся наладить работу по снижению высокой детской смертности в России. По его инициативе при Московском обществе детских врачей была создана специальная врачебная комиссия, разработавшая план мероприятий по снижению детской заболеваемости и смертности, по реорганизации воспитательных домов, и прежде всего Императорского московского воспитательно-го дома [10].

Первые годы Советской власти в жизни Г.Н. Сперанского были полны драматических и трагических событий. Спасая жену и детей от трудностей и лишений «смутного времени», осенью 1918 г. он вместе с семьей покидает Москву и уезжает в Одессу, куда их пригласил брат жены, известный доктор-окулист В.П. Филатов. Чтобы содержать семью, Г.Н. Сперанский устраивается на работу препаратором в лаборатории профессора В.В. Воронина и проводит исследование «О механизме срыгивания у детей». Но денег катастрофически не хватает, и он подрабатывает даже «холодным» сапожником на набережной. В конце 1919 г. в поисках работы он уезжает из Одессы в Майкоп. «В 1919 г. я был заведующим школьно-санитарным подотделом ОМД в Майкопе, открыл там консультацию, ясли, детскую больницу; в том же году был переведен на такую же должность в Краснодар и одновременно избран профессором кафедры детских болезней медфака Кубанского университета» [1, 4].

В личном деле Г.Н. Сперанского не было и не могло быть информации о том, что в 1918 г. в Одессе большевики расстреляли его 16-летнего сына Николая, как говорили, по ошибке. Его старшая дочь, 19-летняя Екатерина, в том же году в поисках продуктов питания уплыла на лодке с рыбаками в Константинополь, а оттуда, оставшись без документов и денег, со встретившимся ей офицером английского экспедиционного корпуса тайно уехала в Англию. До 1921 г., когда ей удалось прислать первую весточку, семья считала ее погибшей [1, 11].

Из автобиографии Г.Н. Сперанского: «В 1921 г. был вызван В.П. Лебедевой в Москву для работы в отделе ОММ НКЗ и одновременно в Доме охраны младенца занял место старшего врача 13-го отделения, которое было превращено в клинику для тяжелобольных детей» [4, 6].

10 ноября 1922 г. коллегия Наркомздрава утвердила положение о государственном Научном институте охраны материнства и младенчества (ОММ), и Дом охраны младенца был реорганизован в Центральный государственный институт ОММ, первым директором которого был назначен профессор Г.Н. Сперанский [12, 13].

«В Институте под руководством Г.Н. Сперанского создается оригинальная советская педиатрическая школа, впервые поставившая изучение патогенеза заболеваний на основе возрастной физиологии и патофизиологии; давшая много ценных исследований по клинике и лечению желудочно-кишечных заболеваний, по болезням дыхательных путей, острым и хроническим инфекциям; впервые разработавшая новые подходы к вопросам воспитания детей раннего воз-

раста, в том числе и недоношенных; и создавшая новые формы организации детского здравоохранения», — так оценили деятельность ученого его коллеги-профессора Ю.Ф. Домбровская, И.В. Цимблер и А.И. Доброхотова в подписанной ими характеристике из его личного дела [4].

В автобиографии Г.Н. Сперанский пишет: «В должности директора первого тогда в Союзе Института ОММ я пробыл до 1931 г., после чего остался профессором этого Института и заведующим отделом педиатрии; с 1932 г. получил кафедру педиатрии Центрального института усовершенствования врачей».

«Вся педагогическая деятельность Георгия Несторовича посвящена подготовке и усовершенствованию врачей. Его школа дала крупных специалистов по всем разделам педиатрии, целый ряд профессоров, докторов медицинских наук, доцентов», — это отзыв профессора В.И. Молчанова из личного дела Г.Н. Сперанского [4].

В 30-е годы Г.Н. Сперанский был уже признанным ученым. Этому периоду соответствуют следующие строки из его автобиографии: «В 1934 г. я получил звание заслуженного деятеля науки; в 1936 г. назначен председателем Экспертной комиссии; с 1938 г. состою председателем комиссии леч-профпомощи детям при Ученом совете НКЗ СССР. Являюсь председателем правления Общества детских врачей Союза и Москвы. Имею знак «Отличнику здравоохранения» за № 91. В 1939 г. избран депутатом Мосгорсовета трудящихся 1-го призыва» [4, 5].

Только такой заслуженный и авторитетный для властей человек, как Г.Н. Сперанский, считавшийся главным кремлевским педиатром, лечивший детей членов Политбюро, мог обратиться к высочайшему имени в защиту жертвы, попавшей на Лубянку. А такой жертвой стал его старший брат, Михаил Несторович Сперанский, академик, известный филолог, арестованный в 1934 г. по подозрению в антисоветской деятельности по так называемому «делу славистов». Тогда Георгий Несторович написал письмо Сталину с просьбой разобраться в ошибке, и вскоре поступило распоряжение «немедленно освободить из-под стражи содержащегося во внутреннем изоляторе ОГПУ Сперанского Михаила Несторовича», которому был вынесен более мягкий, чем большинству осужденных по этому делу, приговор [14].

Позже, в 1952 г., Г.Н. Сперанский не побоялся выступить на общем собрании АМН в защиту профессора В.Н. Виноградова, с которым он учился и который обвинялся по сфабрикованному «делу врачей-убийц» [1].

«С августа 1941 г. по октябрь 1942 г. был по направлению Наркомздрава в эвакуации в г. Молотове, где работал консультантом в Железнодорожной больнице и ряде детских учреждений», — такая скромная запись в автобиографии касается деятельности Георгия Несторовича в тяжелые годы Великой Отечественной войны. В ноябре 1942 г., после возвращения из эвакуации в Москву, Г.Н. Сперанский вновь приступил к активной административной, врачебной, научной и педагогической деятельности как в Институте педиатрии, так на кафедре педиатрии ЦИУВ [1, 4, 5].

В его личном листке учета кадров можно прочесть, что в 1942 г. он удостоен ордена Ленина за безупречный труд по оказанию помощи детям, эвакуированным из прифронтовой полосы, за поиск заменителей молока, разработку мер профилактики дистрофии и других болезней, за повышение квалификации местных педиатров. 29 сентября 1943 г. Г.Н. Сперанский избирается членом-корреспондентом АН СССР; в 1945 г. — действительным членом АМН СССР и награждается орденом Трудового Красного Знамени, в 1947 г. — вторично орденом Ленина в связи с 25-летним юбилеем Института педиатрии [4, 15].

В июне 1948 г., в соответствии с приказом № 366 по АМН СССР, на должность директора Института педиатрии вновь



Георгий Несторович осматривает маленького пациента в детской больнице имени Дзержинского (на кафедре педиатрии ЦИУ). Слева профессор М.П. Матвеев, справа ассистент Р.А. Тюркян.

назначается профессор Г.Н. Сперанский, выполняя по совместительству обязанности заведующего сектором общих детских болезней Института [4].

В личном деле Г.Н. Сперанского хранится письмо-ходатайство, датированное 1 декабря 1948 г. и подписанное В.П. Лебедевой. Перечисляя его заслуги, В.П. Лебедева подчеркнула, что профессор Г.Н. Сперанский отдал укреплению фронта педиатрии 50 лет, из которых 30 посвятил советской педиатрии, предложив: «Считаю вполне справедливым ходатайствовать перед Правительством о присвоении Г.Н. Сперанскому звания Героя Социалистического Труда» [4]. Однако это звание он получил почти 10 лет спустя, в 1957 г. Г.Н. Сперанский уделял очень большое внимание профилактике заболеваний, включая антенатальную. Профессор С.Г. Звягинцева, ближайшая помощница по кафедре педиатрии ЦИУ врачей, в статье, посвященной Г.Н. Сперанскому и профилактическому направлению в его научной и врачебной деятельности, вспоминает, что он писал о забвении многими педиатрами профилактической работы: «Забыли профилактику..., теперь профилактика — только прививки против инфекций... Теперешние поколения врачей больше верят фармакологии, чем гигиене... Антибиотики всюду, где надо и не надо, но антибиотики ведь не профилактические средства...» [8]. 19 февраля 1951 г. на имя Президента АМН СССР, академика Н.Н. Аничкова поступает заявление от директора Института педиатрии АМН СССР, профессора Г.Н. Сперанского:

«Ввиду расстроенного здоровья прошу освободить меня от должности директора Института педиатрии». Его просьба была удовлетворена, и Приказом № 1064 Минздрава СССР с 1-го июля 1951 г. Г.Н. Сперанский освобождается от занимаемой должности, но остается научным консультантом Института [4]. В 1958 г. Г.Н. Сперанского постигла тяжелая утрата — скончалась его супруга, Елизавета Петровна. В 1962 г. на 89 году жизни, Г.Н. Сперанский уходит на пенсию, но фактически продолжает работать. В 1963 г. страна отмечала 90-летний юбилей великого педиатра [5].

И вот последняя запись в его личном деле: «Приказ № 18 по АМН СССР от 21 января 1969 г. Академика АМН СССР Г.Н. Сперанского исключить из списков академиков АМН СССР в связи со смертью, последовавшей 14 января 1969 г. Президент АМН СССР, академик В. Тимаков» [4]. В том же 1969 г. Г.Н. Сперанскому посмертно было присвоено звание лауреата Ленинской премии за исключительную деятельность по значительному снижению детской смертности в стране [16, 17].

Академик АМН СССР В.А. Таболин, ученик Г.Н. Сперанского, писал о своем учителе: «Глубоко и всесторонне образованный, творчески активный, духовно богатый человек, Георгий Несторович весь свой талант, глубокие и обширные знания, всего себя честно и бескорыстно отдавал развитию педиатрии в стране. Это и исключительный врач-педиатр, и вдумчивый ученый, и внимательный педагог, и дальновидный организатор педиатрической науки и детского здравоохранения» [16].

Яркую, плодотворную и многолетнюю деятельность Г.Н. Сперанского прекрасно охарактеризовал его внук, профессор Алексей Адрианович Овчинников, в своей книге «Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается...»: «Он родился и поступил в гимназию при Александре II, учился на медицинском факультете Московского университета во время царствования Александра III, получил диплом врача и стал работать детским доктором при Николае II. Революцию он встретил уже будучи опытным педиатром и зрелым 44-летним человеком. Через месяц после смерти Ленина ему исполнился 51 год. Академиком он стал при Сталине, ко дню смерти которого ему уже минуло 80 лет. Золотую звезду Героя Социалистического Труда ему вручил Хрущев, а когда «генсеком» стал Брежнев, ему было уже 93 года. Умер он в возрасте 96 лет, пережив трех царей и четырех коммунистических лидеров, четыре войны и две революции, репрессии 30-х годов и оттепель 60-х и вылечив за свою долгую жизнь бесчисленное множество детей разного возраста из различных социальных слоев» [1, 11].

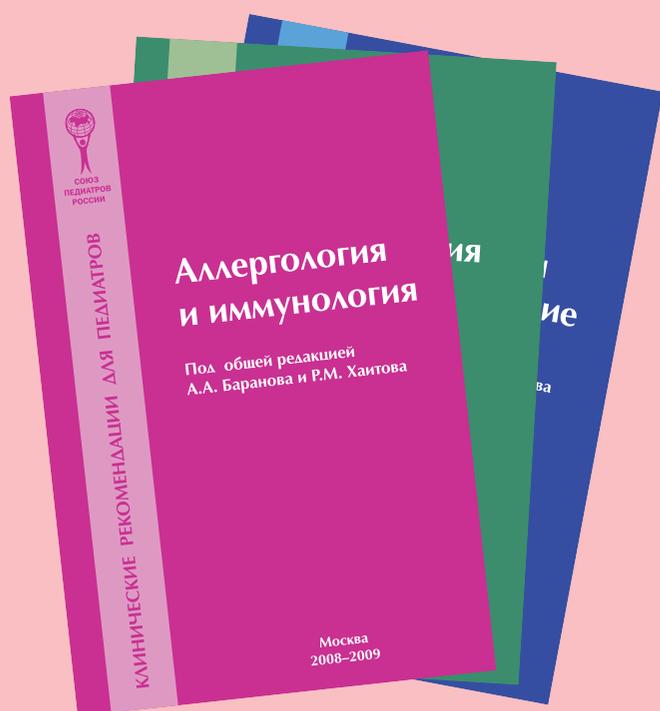
#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овчинников А.А. Главный детский доктор. — М., 2009. — 280 с.
2. Баранов А.А. Научный центр здоровья детей РАМН: этапы 245-летнего пути, вклад в педиатрическую науку и практику, задачи развития. Актовая речь. — М., 2008. — 28 с.
3. Сперанский Г.Н., Студеникин М.Я. Достижения Советской педиатрии и перспективы ее развития // Педиатрия. — 1967. — № 11. — С. 10–17.
4. Архив Академии медицинских наук РФ. Фонд № 1, опись № 8, единица хранения № 236.
5. Чумаевская О.А. Г.Н. Сперанский. — М.: Медицина, 1973. — 80 с.
6. Баландер А.И., Пуковская М.Я. Г.Н. Сперанский. Биографический очерк // Советская педиатрия. — 1939. — С. 11–18.
7. Гамбург Р.Л., Звягинцева С.Г. Жизнь и деятельность Георгия Несторовича Сперанского // Современные проблемы физиологии и патологии детского возраста. — М.: Медицина. — С. 5–11.
8. Звягинцева С.Г. Профилактическое направление в научной и врачебной деятельности Г.Н. Сперанского // Педиатрия. — 1973. — № 2. — С. 3–11.
9. Баландер А.И. Страницка из истории охраны материнства и младенчества // В кн.: Вопросы социальной гигиены, физиологии и патологии детского возраста. — М., 1929. — С. 21–29.
10. ЦИАМ. Фонд 108, опись 2, дело № 383.
11. Овчинников А.А. Воспоминания о деду (воспоминания А.А. Овчинникова — внука Г.Н. Сперанского) // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 108–112.
12. Богомолов П.П. Справочник по охране материнства и младенчества. — М., 1928. — С. 19–24.
13. Сперанский Г.Н. Государственный научный институт охраны материнства и младенчества Наркомздрава / Труды III съезда по ОММ. Москва, 1–7 декабря 1925 г. — М., 1926. — С. 154–160.
14. Ашин Ф.Д., Алпатов В.М. «Дело славистов». 30-е годы. — М.: Наследие, 1994. — С. 88–97.
15. Юбилей // Педиатрия. — 1968. — № 2. — С. 3–6.
16. Таболин В.А. Если хочешь лечить детей. — М.: Знание, 1982. — С. 7–11.
17. Матвеев М.П. Выдающийся врач, ученый, общественный деятель Георгий Несторович Сперанский (К 100-летию со дня рождения) // Клиническая медицина. — 1973. — № 8. — С. 143–147.

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Представляем вашему вниманию  
новый проект Союза педиатров  
России – серию Клинических  
рекомендаций для педиатров**

Первая книга серии – «Аллергология  
и иммунология» под общей редакцией  
А.А. Баранова и Р.М. Хаитова вышла в свет  
в сентябре 2008 года и стала подарком для  
самых активных участников Научно-  
практической конференции педиатров России  
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»,  
проходившей в Иваново.



## **АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

### **Краткое содержание:**

- Аллергические болезни:  
общие принципы диагностики, лечения,  
профилактики и реабилитации
- Атопический дерматит
- Аллергический ринит
- Бронхиальная астма
- Иммунодефицитные состояния
- Иммунологические препараты  
и вакцины
- Вакцинация детей  
с иммунодефицитными состояниями  
и аллергическими болезнями

**В 2009 году Союз педиатров России планирует издать  
следующие книги из этой серии: «Нефрология»,  
«Антибактериальная терапия» и «Питание детей»**

## 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 направляющим 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 необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. 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 (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О 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 ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются срезом после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

### ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.
4. Хрусталева Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 640.

### Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62  
 тел.: (499) 132-72-04  
 тел./факс: (499) 132-30-43  
 e-mail: vsp@nczd.ru

# Льготная редакционная подписка



Союз  
педиатров  
России

Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон: 8 (499) 134-07-30, факс: 8 (499) 132-30-43, e-mail: redactor@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Новый журнал Союза педиатров России. Издается с 2009 г.



Извещение	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	Форма №ПД-4
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
кассир		
Извещение	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	Форма №ПД-4
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
Кассир		

## Редакционная подписка это:

### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-30-43.

### Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

### Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 134-07-30. Мы ответим на все Ваши вопросы.

### Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

### Стоимость льготной подписки через редакцию:

**Для физических лиц:**  
полгода (3 номера) — 450 рублей;  
год (6 номеров) — 900 рублей

**Для юридических лиц:**  
полгода (3 номера) — 900 рублей;  
год (6 номеров) — 1800 рублей

**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**



## К юбилею А.Г. Грачевой



В декабре 2008 г. исполнилось 80 лет доктору медицинских наук, профессору Антонине Георгиевне Грачевой. Педиатры России хорошо знают Антонину Георгиевну, которая в 80-е годы ушедшего столетия, будучи заместителем министра здравоохранения Российской Федерации, несла ответственность за жизнь и здоровье российских детей.

А.Г. Грачева родилась на Смоленщине, ее детство опалила война, а потом — послевоенная разруха. Сталинским стипендиатом она закончила в 1952 г. Смоленский медицинский институт. После клинической ординатуры по педиатрии работала в ЦРБ Красинского района Смоленской области, а далее — в поликлиническом объединении детской больницы № 1 г. Смоленска, медицинском училище. Затем окончила аспирантуру под руководством известного педиатра профессора А.Т. Петряевой. В 1962 г. А.Г. Грачева защитила кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние системы пищеварения при пневмонии у детей». В дальнейшем, в родном Смоленском институте она прошла путь от ассистента кафедры детских болезней лечебного факультета до руководителя (1969 г.) вновь созданной кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики на педиатрическом факультете института. В 1972 г. во втором Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова защитила докторскую диссертацию «Изменения в содержании некоторых витаминов и активности ферментов и роль аллергии при пневмонии у детей»; в 1974 г. ей было присвоено звание профессора.

На кафедре под руководством Антонины Георгиевны было защищено 7 диссертаций, в т.ч. 2 докторские. Кафедра приобрела лидирующее положение в институте. Большой популярностью среди студентов пользовались лекции Антонины Георгиевны. Все эти годы она возглавляла областное педиатрическое общество.

В 1980 г. А.Г. Грачева была утверждена в должности заместителя министра здравоохранения России. Этому выдвижению способствовала не только успешная работа в Смоленском медицинском институте и областной детской больнице (база кафедры). Большую роль в этом выдвижении сыграло личное доверие министра здравоохранения России Владимира Васильевича Трофимова.

На первых этапах своей деятельности в Министерстве А.Г. Грачева направила усилия на поиск резервов по совершенствованию функционирования основных звеньев педиатрической службы. Так возникли прогрессивные формы работы: АТПК (акушерско-терапевтическо-педиатрические комплексы) (Ивановский НИИ), перинатальные центры (Московский и Свердловский НИИ), проблемы «шестилеток» и часто болеющих детей в дошкольных учреждениях (Горьковский НИИ) и др.

Одновременно стала очевидной необходимость радикального подъема амбулаторно-поликлинической службы. Однако, в условиях принципа остаточного финансирования в здравоохранении, когда основные средства направлялись, прежде всего, на укрепление стационарных форм медицинской помощи работающего населения, рассчитывать на материальное стимулирование первичного звена

педиатрии не приходилось. Следовательно, нужен был поиск внутренних резервов, способных хотя бы минимизировать стагнацию амбулаторной службы. Эти резервы просматривались в системе подготовки педиатров. Так, в 1986 г. по инициативе А.Г. Грачевой возникли кафедры поликлинической педиатрии, которые позволили приблизить выпускников педиатрических факультетов к выполнению должностных задач участковых врачей-педиатров. В июне 1989 г. закончился министерский этап в жизни Антонины Георгиевны, но она считала своим долгом продолжать работу над незавершенными проблемами амбулаторной педиатрии. Этому способствовал переход на должность профессора кафедры поликлинической педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), где ее опыт оказался особенно востребованным в работе с курсантами (врачами детских поликлиник, дошкольных учреждений, скорой помощи и др.).

Однако, жизнь продолжалась, перед амбулаторной (участковой) педиатрией возникали все более трудные задачи, вплоть до ее ликвидации (при реализации приказа № 227 1992 г. через систему врача общей практики). В этой сложной обстановке коллектив кафедры РМАПО при активной роли Антонины Георгиевны сумел организовать ежегодные семинары для руководителей поликлинических кафедр России, с целью формирования установок по отстаиванию и развитию принципов отечественной догоспитальной педиатрии. Все это определяло созвучное понимание этих проблем на местах в смутные годы переходного периода.

Помимо этих форм воздействия на сложившуюся обстановку, Антонина Георгиевна активно выступает с трибун съездов и конференций, на страницах всероссийских журналов, в т.ч. и на страницах «Медицинской газеты». Последнее представлялось особенно целесообразным, т.к. оно позволяло влиять на мировоззрение медицинского сообщества в правильном понимании процессов по охране здоровья детей России. По этой проблеме ею было опубликовано 25 работ, в т.ч. брошюра «Амбулаторная педиатрия и подготовка кадров» (2008 г.). Всего юбилеем опубликовано более 150 статей.

В конечном итоге, руководство Союза педиатров России, солидарно разделяя общую озабоченность о судьбе догоспитальной помощи детям, сумело отстоять и сохранить принципы отечественной участковой педиатрии.

Активная деятельность А.Г. Грачевой была достойно оценена — в 2003 г. ей присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы РФ», в 2007 г. Антонина Георгиевна избрана Почетным профессором Смоленской медицинской академии, в 2008 г. — Почетным профессором Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук.

Желаем Антонине Георгиевне Грачевой — выдающемуся ветерану отечественного детского здравоохранения, нашему дорогому Учителю — крепкого здоровья, долгих лет жизни и новых успехов в благородной деятельности на поприще охраны здоровья детей России.

*Коллектив кафедры поликлинической педиатрии  
Российской медицинской академии  
последипломного образования*

Редколлегия журнала «Вопросы современной педиатрии» присоединяется к поздравлениям юбиляра