

# 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

Архутин А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

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

### Редколлегия

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

Нисевич Л.Л., д.м.н., проф.  
Новик Г.А., д.м.н., проф.  
Орел В.И., д.м.н., проф.  
Петеркова В.А., д.м.н., проф.  
Полунина Н.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН  
Поталов А.С., д.м.н., проф.  
Римарчук Г.В., д.м.н., проф.  
Рожаль 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  
Шилев Р.Р., д.м.н., проф.  
Школьников 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)  
Шабазян И.Е. (Москва)  
Якушенко М.Н. (Нальчик)  
Ясинский А.А. (Москва)  
Яцык С.П. (Москва)

### Издатель

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



Журнал «Вопросы современной педиатрии» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 25.07.2003 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ №ФС77-22768. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <b>СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                               |
| 5   | А.А. Баранов, А.Г. Ильин, С.Р. Конова, Е.В. Антонова<br><b>ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА И ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>                                                                                               |
| 10  | С.М. Чечельницкая, А.А. Михеева, И.С. Колемасов, М.В. Тимакова, В.Г. Финагин, А.Г. Румянцев<br><b>ВЕРОЯТНОСТНО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ</b>                                                                                                                 |
| 18  | Р.А. Кешишян<br><b>ДЕТСКИЙ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫЙ ТРАВМАТИЗМ (ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ)</b>                                                                                                                                                                                |
| 23  | В.Ю. Альбицкий, Н.И. Макеев, Е.В. Антонова<br><b>ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ ПРОГРАММЫ (АНКЕТЫ) ИССЛЕДОВАНИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ В ВОЗРАСТЕ 15–17 ЛЕТ</b>                                                                                 |
| 26  | М.Д. Бакрадзе<br><b>ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ И АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ: ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ</b>                                                                                                                                                                               |
| 32  | А.И. Новиков, Ж.В. Гудинова, А.А. Никитин<br><b>ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СИФИЛИСОВ И ГОНОРЕЙ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В 2000–2006 ГГ.</b>                                                                                                              |
|     | <b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>                                                                                                                                                                                                                                              |
| 37  | С.М. Харит, Е.П. Начарова, Т.В. Черняева<br><b>БЕЗОПАСНОСТЬ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИНИЧНОЙ ТРИВАЛЕНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ. ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ</b>                                                                                                  |
| 42  | Е.И. Алексеева, Т.В. Слепцова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, А.О. Лисицин, Е.Ю. Гудкова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, А.А. Григорьева, О.Л. Ломакина<br><b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РАННИМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ</b> |
| 51  | Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин, З.Р. Хабибрахманова, В.П. Булатов<br><b>КОГНИТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ</b>                                                                         |
| 56  | О.В. Осипенко, И.В. Вахлова, Е.Б. Трифонова<br><b>КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ПОДРОСТКОВ</b>                                                                                                                                                 |
| 63  | Е.Р. Мескина, Л.В. Феклисова, А.Ю. Ушакова, Л.В. Пожалостина, Е.И. Лиханская<br><b>ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СМЕСИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЛАКТУЛОЗУ, У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ И ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА</b>                            |
| 72  | С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицын, А.М. Чомахидзе, Р.В. Денисова, О.Л. Ломакина<br><b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ</b>      |
|     | <b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>                                                                                                                                                                                                                                                |
| 79  | М.П. Костинов, О.О. Магаршак, Е.Г. Белоногова<br><b>ФАКТЫ И СУЖДЕНИЯ О ПОЛЬЗЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ</b>                                                                                                                                                                |
| 84  | Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова<br><b>АБАТАЦЕПТ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА</b>                                                                                                                           |
| 90  | И.Ю. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев<br><b>РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ</b>                                                                                                                                                                        |
|     | <b>ЛЕКЦИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 95  | П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова<br><b>ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ. ЧАСТЬ 4</b>                                                                                                                                               |
|     | <b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 102 | Л.А. Торопова, Т.В. Жуйкова, Н.И. Марышева, А.И. Николаева, Ю.С. Майорова<br><b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ ПОСЛЕ ТИМПАНОСТОМИИ</b>                                                                           |
|     | <b>В ПОМОЩЬ ВРАЧУ</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 106 | С.И. Эрдес, Н.М. Леоневская<br><b>РИНИТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА</b>                                                                                                                                                                                                   |
| 111 | С.В. Талашова<br><b>КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО СТАТУСА У ШКОЛЬНИКОВ В ОСЕННИЙ ПЕРИОД</b>                                                                                                                                                                          |
| 116 | И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева<br><b>КАША — ВАЖНЕЙШИЙ ВИД ПРИКОРМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА</b>                                                                                                                                                                          |
| 121 | Т.В. Бородулина<br><b>ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ДОМА РЕБЕНКА</b>                                                                                                                                         |
| 125 | М.И. Дубровская, И.И. Володина, Ю.Г. Мухина, О.К. Нетребенко<br><b>ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ</b>                                                                                                   |
| 130 | О.И. Симонова<br><b>ДОРНАЗА АЛЬФА: ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА?</b>                                                                                                                                                                                         |
| 136 | О.В. Карнеева, Т.А. Полунина<br><b>СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ</b>                                                                                                                                                                  |
|     | <b>КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                           |
| 142 | Т.М. Бзарова, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, А.О. Лисицин<br><b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА В СОЧЕТАНИИ С РАЗНЫМИ РЕЖИМАМИ ВВЕДЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНОЙ ТЯЖЕЛЫМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА</b>                                            |
| 151 | <b>ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ</b>                                                                                                                                                                                                                                |
|     | <b>IV ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ (EUROPAEDIATRICS-2009) (МОСКВА 3–6 ИЮЛЯ 2009 г.)</b>                                                                                                                                                                               |
|     | <b>ПРЕСС-РЕЛИЗ</b>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 159 | <b>«ИННОВАЦИИ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ»</b>                                                                                                                                                                                                                                    |

# Current pediatrics



Союз  
педиатров  
России

## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

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

### Deputy editors-in-chief

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

### Research editors

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

### Editorial secretary

Saygitov R.T., PhD

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhotik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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

### Correspondence address

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

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

### Editorial board

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

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

### Drafting committee

Accerblum X. (Helsinki, Finland)  
Aksienova V.A. (Moscow)  
Balikin V.F. (Ivanovo)  
Baranov K.N. (Moscow)  
Beloborodova N.V. (Moscow)  
Bogomyilsky M.R. (Moscow)  
Bochkov N.P. (Moscow)  
Botviniev O.K. (Moscow)  
Bransky D. (Jerusalem, Israel)  
Valiullina S.A. (Moscow)  
Vetrov V.P. (Moscow)  
Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)  
Voloshin V.M. (Moscow)  
Vuikhrstuiuk 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)  
Mutalov A.G. (Ufa)  
Naigovzina N.B. (Moscow)  
Nikanorova M.Yu. (Moscow)  
Novikov P.V. (Moscow)  
Pivovarov Yu.P. (Moscow)  
Proshin V.A. (Moscow)  
Razumovsky A.Yu. (Moscow)  
Rachinsky S.V. (Moscow)  
Rokitsky M.R. (Moscow)  
Semionov B.F. (Moscow)  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)  
Stepanov Ye.A. (Moscow)  
Sudarova O.A. (Moscow)  
Sukharev A.G. (Moscow)  
Uvarova Ye.V. (Moscow)  
Hallmann N. (Helsinki, Finland)  
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)  
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)  
Iakushenko M.N. (Nalchik)  
Yasinsky A.A. (Moscow)  
Yatsiyk S.P. (Moscow)

### Publisher

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



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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics»  
Printed in the printing-office «PRINTER & PUBLISHER», 64, Sushevsky val str., Moscow, 129972.  
Tel.: 8 (495) 681-30-17.  
Edition 7000 copies  
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»  
For natural persons 82574  
For juridical persons 82575

## CONTENT

|     |                                                                                                                                                                              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <b>SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>                                                                                                                                     |
|     | A.A. Baranov, A.G. Il'in, S.R. Konova, Ye.V. Antonova                                                                                                                        |
| 5   | <b>THE WAYS OF INCREASING OF QUALITY AND ACCESSIBILITY OF PEDIATRIC MEDICAL SERVICE IN OUT-PATIENT CLINICS</b>                                                               |
|     | S.M. Chechel'nitskaya, A.A. Mikheyeva, I.S. Kolesov, M.V. Timakova, V.T. Finagin, A.G. Rumyantsev                                                                            |
| 10  | <b>PROBABILISTIC-STATISTICAL MODEL OF CHILDREN'S HEALTH</b>                                                                                                                  |
|     | R.A. Keshishyan                                                                                                                                                              |
| 18  | <b>CHILDREN'S PEDESTRIAN TRAUMAS (PROBLEMS AND THE WAYS OF DECISION)</b>                                                                                                     |
|     | V.Yu. Al'bitskiy, N.I. Makeev, Ye.V. Antonova                                                                                                                                |
| 23  | <b>THEORETIC APPROACHES TO THE WORKING OUT PROGRAM (QUESTIONNAIRE) OF HEALTH-SAVING BEHAVIOR STUDY IN ADOLESCENTS OF 15–17 YEARS OLD</b>                                     |
|     | M.D. Bakradze                                                                                                                                                                |
| 26  | <b>HOSPITALIZATION AND AMBULATORY TREATMENT OF CHILDREN: ADVANTAGES AND RISKS</b>                                                                                            |
|     | A.I. Novikov, Zh.V. Gudinova, A.A. Nikitin                                                                                                                                   |
| 32  | <b>MORBIDITY WITH SYPHILIS AND GONORRHEA IN CHILDREN IN RUSSIAN FEDERATION: REGIONAL DIFFERENCES IN 2000–2006 YEARS</b>                                                      |
|     | <b>ORIGINAL ARTICLES</b>                                                                                                                                                     |
|     | S.M. Kharit, E.P. Nacharova, T.V. Chernyayeva                                                                                                                                |
| 37  | <b>SAFETY OF INACTIVATED POLYMER-SUBUNIT THREE VALENCE INFLUENZA VACCINE. POSTREGISTRATIONAL OBSERVATION</b>                                                                 |
|     | Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, A.A. Grigor'yeva, O.L. Lomakina |
| 42  | <b>EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH EARLY JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS</b>                                                                           |
|     | D.I. Sadykova, I.Ya. Litfullin, Z.R. Khabibbrachmanova, V.P. Bulatov                                                                                                         |
| 51  | <b>COGNITIVE OPPORTUNITIES AND RATES OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION</b>                                                          |
|     | O.V. Osipenko, I.V. Vakhlova, Ye.B. Trifonova                                                                                                                                |
| 56  | <b>CLINICAL AND LABORATORY SIGNS OF CALCIUM DEFICIENCY IN ADOLESCENTS</b>                                                                                                    |
|     | Ye.R. Meskina, L.V. Feklisova, A.Yu. Ushakova, L.V. Pozhalostina, Ye.I. Likhanskaya                                                                                          |
| 63  | <b>THERAPEUTIC OPPORTUNITIES OF FUNCTIONAL COMPOUND, CONTAINING LACTULOSE, IN INFANTS UNDER FIRST YEAR OF LIFE WITH INFECTIONAL ENTEROCOLITIS AND INTESTINAL DISBIOSIS</b>   |
|     | S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, T.M. Bzarova, A.O. Lisitsyn, A.M. Chomakhidze, R.V. Denisova, O.L. Lomakin                                                                  |
| 72  | <b>EFFECTIVENESS OF PROBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH ANTIBIOTICS</b>                                                     |
|     | <b>LITERATURE REVIEWS</b>                                                                                                                                                    |
|     | M.P. Kostinov, O.O. Magarshak, Ye.G. Belonogova                                                                                                                              |
| 79  | <b>FACTS AND OPINIONS ON USEFULNESS OF PNEUMOCOCCAL VACCINE</b>                                                                                                              |
|     | Ye.I. Alekseeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova                                                                                                                  |
| 84  | <b>ABATACEPT — NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</b>                                                                                           |
|     | I.Yu. Smirnova, L.M. Ogorodova, I.A. Deyev                                                                                                                                   |
| 90  | <b>THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN DEVELOPMENT OF SKIN DISEASES</b>                                                                                                              |
|     | <b>LECTURE</b>                                                                                                                                                               |
|     | P.F. Litvitskiy, T.G. Sinel'nikova                                                                                                                                           |
| 95  | <b>INNATE IMMUNITY: MECHANISMS OF REALIZATION AND PATHOLOGICAL SYNDROMES. PART IV</b>                                                                                        |
|     | <b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>                                                                                                                                                |
|     | L.A. Toropova, T.V. Zhuykova, N.I. Marysheva, A.I. Nikolayeva, Yu.S. Mayorova                                                                                                |
| 102 | <b>EXPERIENCE OF TREATMENT WITH FENSPIRIDE IN CHILDREN WITH CHRONIC EXUDATIVE OTITIS MEDIA AFTER TYMPANOSTOMY</b>                                                            |
|     | <b>A DOCTOR'S AID</b>                                                                                                                                                        |
|     | S.I. Erdes, N.M. Leonovskaya                                                                                                                                                 |
| 106 | <b>RHINITIS IN INFANTS</b>                                                                                                                                                   |
|     | S.V. Talashova                                                                                                                                                               |
| 111 | <b>CORRECTION OF VITAMIN AND MINERAL STATE IN SCHOOLCHILDREN IN AUTUMN</b>                                                                                                   |
|     | I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva                                                                                                                                              |
| 116 | <b>PORRIDGE — THE MAIN TYPE OF ADDITIONAL FOOD IN INFANTS</b>                                                                                                                |
|     | T.V. Borodulina                                                                                                                                                              |
| 121 | <b>PECULIARITIES OF PHYSICAL AND NEURO-PSYCHICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN, EDUCATED IN CHILDREN'S HOMES</b>                                                                   |
|     | M.I. Dubrovskaya, I.I. Volodina, Yu.G. Mukhina, O.K. Netrebenko                                                                                                              |
| 125 | <b>RISK FACTORS OF ESOPHAGUS LESIONS IN CHILDREN WITH OVERWEIGHT AND MEASURES OF PROPHYLAXIS</b>                                                                             |
|     | O.I. Simonova                                                                                                                                                                |
| 130 | <b>DORNASE ALFA: WHAT EFFECTIVENESS OF MEDICATION DEPENDS ON?</b>                                                                                                            |
|     | O.V. Karneyeva, T.A. Polunina                                                                                                                                                |
| 136 | <b>MODERN PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF RHINOSINUSITIS IN CHILDREN</b>                                                                                   |
|     | <b>CLINICAL OBSERVATION</b>                                                                                                                                                  |
|     | T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, A.O. Lisitsyn                                                                                                                  |
| 142 | <b>EXPERIENCE OF SEVERE SYSTEM TYPE OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH CYCLOSPORINE IN COMBINATION WITH DIFFERENT METHOTREXATE REGIMEN</b>                      |
|     | <b>INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA</b>                                                                                                                 |
| 151 | <b>THE EUROPEAN PAEDIATRIC CONGRESS (EUROPAEDIATRICS-2009) (MOSCOW, 3–6 JULY 2009)</b>                                                                                       |
|     | <b>PRESS-RELEASE</b>                                                                                                                                                         |
| 159 | <b>«INNOVATIONS IN CHILDREN'S NUTRITION»</b>                                                                                                                                 |

А.А. Баранов, А.Г. Ильин, С.Р. Конова, Е.В. Антонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Пути повышения качества и доступности медицинской помощи детям в условиях первичного звена здравоохранения

### Контактная информация:

Ильин Александр Геннадьевич, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-20

Статья поступила: 01.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

5

На основании анализа динамики показателей официальной статистической отчетности (численность детского населения, заболеваемость, инвалидность, смертность) и результатов специальных научных исследований (заболеваемость, физическое развитие) показаны основные тенденции изменения состояния здоровья детей в современных условиях. Представлены результаты опроса врачей-педиатров, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях первичного звена, анкетирования родителей, а также детей подросткового возраста (12–17 лет) по проблеме оказания медицинской помощи детям. Анкетирование проводилось в некоторых регионах Центрального, Приволжского и Сибирского федеральных округов. Результаты комплексного анализа полученных результатов свидетельствуют о невысоком уровне качества и доступности на амбулаторно-поликлиническом уровне как профилактической, так и лечебно-диагностической помощи детям. На основании этих данных определены основные направления работы органов управления и учреждений здравоохранения по повышению доступности и качества всех видов медицинской помощи детям на амбулаторно-поликлиническом уровне.

**Ключевые слова:** дети, медицинская помощь, первичное звено здравоохранения, качество, доступность.

A.A. Baranov, A.G. Il'in, S.R. Konova, Ye.V. Antonova

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

## The ways of increasing of quality and accessibility of pediatric medical service in out-patient clinics

The analysis of dynamics of official statistics rates (population size, morbidity, disability, and mortality), and results of special scientific studies (morbidity, physical development), make it possible to show basic tendencies of children's health state changes in modern conditions. The result of pediatricists from out-patient clinics survey, questioning of parents and adolescents (12–17 years old), on the problem of children's health service, are presented. Questionnaire poll was held in regions of Central, Privolzhskiy, and Siberian Federal Districts. The complex analysis of obtained results show low quality level and accessibility of prophylactic and treatment medical service in children. This data became the basis of main directions of work of controlling and public health service in the field of increasing of quality and accessibility of pediatric medical service in out-patient clinics.

**Key words:** children, medical service, out-patient clinics, quality, accessibility.

В стране продолжают сохраняться негативные тенденции динамики некоторых показателей, характеризующих состояние здоровья детского населения. Именно дети определяют репродуктивный, трудовой и военный потенциал общества и государства. От состояния их здоровья во многом будет зависеть успешность решения демографических проблем в стране. В то же время численность детского населения за последние 10 лет снизилась на 17,4% и на начало 2008 г. составила 28,5 млн человек. Уменьшилось число детей в возрасте 5–9 лет (на 28,8%) и в возрасте 10–17 лет (на 34,0%) [1].

В этой демографической ситуации крайне важно сохранить здоровье и жизнь каждого ребенка. Однако, согласно данным официальной статистической отчетности, за последние 5 лет общая заболеваемость новорожденных возросла на 10,7% преимущественно за счет увеличения частоты синдрома респираторных расстройств, врожденных аномалий [1, 2]. Среди детей первого года жизни наиболее заметно возросла распространенность болезней нервной системы (на 24%), глаза и его придаточного аппарата (на 24%), мочеполовой системы (на 23,2%) [2, 3]. Общая заболеваемость среди детей в возрасте до 14 лет увеличилась на 21%, первичная — на 22%, среди 15–17-летних — на 25 и 24%, соответственно [1, 2, 4, 5].

Данные выборочных научных исследований по изучению состояния здоровья также свидетельствуют о росте заболеваемости. Результаты комплексной оценки состояния здоровья детей разных возрастных групп представлены в табл. 1. Примечательно, что уже в дошкольном возрасте от хронических болезней страдают более трети детей, в младшем школьном возрасте их число приближается к половине, а в подростковом возрасте — превышает две трети [6, 7].

Согласно результатам научных исследований, за последние 5 лет значительно возросла частота как функциональных нарушений (в разных возрастных группах на 20–43%), так и хронических болезней (на 30–67%) [4, 7]. Отмечаются и негативные сдвиги в показателях физического развития. Среди дошкольников и младших школьников за последние 5 лет снизились средние популяционные значения длины и массы тела, причем у мальчиков более выражено (на 5,8 см и на 1,1 кг) по сравнению с девочками (на 4,4 см и на 0,2 кг). Снижение этих показателей было отмечено и среди детей старшего подросткового возраста: длина тела у детей обоего пола снизилась на 2 см, масса тела у девочек — на 1,6 кг, у мальчиков — на 1,3 кг [2, 5–7].

В то же время на фоне роста заболеваемости и снижения показателей физического развития произошла стабилизация или улучшение отдельных показателей, характеризующих состояние здоровья детей. В течение последних 4 лет не происходит рост показателя детской инвалидности (192–194 на 10 тыс. детского населения). Соматические болезни стабильно занимают первое место в структуре причин детской инвалидности, которая чаще всего формируется при данной патологии к 11–12 годам [1].

За последние годы значительно снизилась младенческая смертность (с 12,4 в 2003 г. до 8,5 на 1000 родившихся живыми в 2008 г.) [1]. В остальных возрастных группах также отмечается снижение смертности: в возрасте 1–4 лет — на 26,3%, 5–9 и 15–19 лет — на 17,2%, 10–14 лет — на 3,7%. При этом следует отметить, что во всех возрастных группах существующий уровень смертности на 70–85% формируется за счет смерти от предотвратимых причин [8, 9].

Уровень заболеваемости, физического развития, инвалидности и смертности среди детского населения наряду с экологическими и социально-экономическими факторами определяет образ жизни и эффективность медицинской помощи, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи как наиболее приближенной к ребенку и сопровождающей его с первых дней жизни [3, 5, 6, 10].

На актуальность повышения эффективности медицинской помощи детям на уровне первичного звена здравоохранения указывает и Конвенция ООН о правах ребенка (ст. 24), ратифицированная нашей страной в 1989 г. В документе говорится о том, что ребенок имеет право на медицинскую помощь, соответствующую наивысшим стандартам; государства, подписавшие Конвенцию, должны делать особый упор на предоставление первичной медико-санитарной помощи, профилактику болезней, санитарную пропаганду и сокращение детской смертности.

Учитывая вышеизложенное, была определена цель настоящего исследования: научно обосновать направления работы по повышению качества и доступности медицинской помощи детям в условиях первичного звена здравоохранения.

Для получения информации об уровне качества и доступности первичной медико-санитарной помощи проведено анкетирование врачей детских поликлиник (поликлинических отделений), родителей, а также детей подросткового возраста (12–17 лет) в ряде территорий Центрального, Приволжского и Сибирского федераль-

**Таблица 1.** Результаты комплексной оценки состояния здоровья детей разного возраста (% от числа осмотренных)

| Группы здоровья                           | Возраст |         |           |           |
|-------------------------------------------|---------|---------|-----------|-----------|
|                                           | 5–6 лет | 7–8 лет | 10–14 лет | 15–17 лет |
| Здоровые (I гр.)                          | 21,5    | 18,4    | 2,0       | 2,3       |
| Имеются функциональные нарушения (II гр.) | 42,2    | 33,8    | 29,0      | 28,7      |
| Имеются хронические болезни (III–IV гр.)  | 36,3    | 47,8    | 69,0      | 69,0      |

ных округов. Анкетирование проводилось по специально разработанным анкетам.

Анкета для врачей содержала 32 вопроса и охватывала следующий круг проблем: уровень квалификации; условия работы; характеристика обслуживаемого детского населения; уровень оснащения учреждения; обеспеченность нормативной и методической литературой; состояние лекарственного обеспечения; характеристика используемых в работе организационных, диагностических и лечебных технологий; возможность обеспечения этапности при оказании медицинской помощи.

Анкета для родителей содержала 18 вопросов и содержала следующее: мнение родителей о состоянии здоровья ребенка и причинах развития хронических болезней; сведения о характере обращений за медицинской помощью и удовлетворенность ее оказанием; характеристику платных услуг в поликлинике; возможности консультирования ребенка врачами-специалистами, состояние профилактической помощи.

Анкета для детей состояла из 25 вопросов, в ней были представлены: самооценка здоровья; характеристика медицинского блока образовательного учреждения; характер питания, физической активности; характеристика профилактических медицинских осмотров, оздоровительной работы в школе; характер знаний о здоровом образе жизни.

В результате анализа сведений, содержащихся в ответах родителей, установлено, что 63% родителей обращаются в поликлинику, преимущественно к участковому педиатру, только при остром заболевании у ребенка или при обострении хронического. Обращаются в детскую поликлинику за получением справок или иных документов медицинского содержания 7% родителей. И только 30% родителей обращаются к участковому педиатру с профилактической целью. При этом выполняют данные врачами профилактические рекомендации лишь 74% родителей из числа обратившихся с профилактической целью.

Эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о крайне низком уровне медицинской грамотности и медицинской активности современной семьи. Это дает возможность считать работу с семьей одним из организационных резервов повышения эффективности и качества профилактической работы в системе первичной медико-санитарной помощи детям.

Удовлетворенность медицинской помощью в соответствии с Программой госгарантий является одним из параметров, отражающих качество и доступность помощи. В среднем 74% родителей (81% среди городских жителей и 66% среди жителей села) показали, что в целом удовлетворены качеством оказания амбулаторно-поликлинической помощи.

В то же время 7% родителей детей, проживающих в городе, и 12% жителей села считают, что одной из важнейших причин формирования у ребенка хронической патологии является неудовлетворительное качество медицинской помощи. Это, учитывая низкую медицинскую активность и грамотность родителей, может свидетельствовать, с одной стороны, о «перекладывании ответственности» за здоровье ребенка на медицинских работников. С другой стороны, может быть связано с неудовлетворительным качеством диагностической базы поликлиник.

По данным анкетирования только 38% родителей детей, состоящих под диспансерным наблюдением, удовлетворены его качеством. Это в равной степени характерно как для жителей города, так и для жителей села.

О доступности диспансерного наблюдения можно судить по данным официальной статистической отчетности. В табл. 2 представлены сведения об охвате диспансерным наблюдением детей разного возраста, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями. Представленные данные свидетельствуют об очень низком охвате диспансерным наблюдением детей с тяжелой хронической, зачастую инвалидизирующей патологией, особенно детей старшего подросткового возраста. Это, в свою очередь, говорит о низкой доступности, а данные опроса родителей (неудовлетворенность качеством амбулаторно-поликлинической помощи и диспансерного наблюдения) — о невысоком качестве медицинской помощи больным детям в учреждениях первичного звена здравоохранения.

С медико-социальных позиций негативным является тот факт, что более 90% родителей детей-инвалидов не знают о существовании индивидуальных программ реабилитации и необходимости их выполнения в интересах здоровья ребенка. Такое отсутствие информации со стороны врачей приводит к невозможности контроля родителями фактического исполнения медицинскими учреждениями мероприятий, предусмотренных индивидуальной программой реабилитации.

**Таблица 2.** Охват больных детей разного возраста диспансерным наблюдением (% от должного)

| Заболевания                                         | Возраст   |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                     | до 14 лет | 15–17 лет |
| Инсулинозависимый сахарный диабет                   | 85,6      | 78,3      |
| Бронхиальная астма                                  | 85,8      | 78,3      |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | 73,8      | 69,8      |
| Юношеский (ювенильный) артрит                       | 71,7      | 63,7      |
| Почечная недостаточность                            | 74,9      | 68,1      |
| Врожденные аномалии системы кровообращения          | 68,7      | 64,4      |

На отсутствие в поликлиниках ряда врачей-специалистов (неврологи, хирурги, отоларингологи и др.), диагностического оборудования (ультразвуковая и функциональная диагностика), а также на наличие устаревшего оборудования указывают 20% родителей в городах и 31% родителей в сельской местности. Именно в силу данных обстоятельств часть родителей (15% городских жителей и 7% сельских) для получения консультативно-диагностической помощи прибегают к платным медицинским услугам. В целом наличие в детских поликлиниках платных медицинских услуг отмечают 31% родителей детей, проживающих в городе и 16% — в сельской местности. Наиболее часто пользуются платными услугами врача-стоматолога: 32% горожан и 21% жителей села.

При анализе сведений, содержащихся в неформализованной части анкет, установлено, что 15% родителей не устраивает отсутствие возможности свободного выбора участкового педиатра. Кроме того, на невнимательность и грубость врачей и (или) среднего медицинского персонала жалуются также 15% родителей.

При анализе сведений, касающихся здоровья и здорового образа жизни, содержащихся в детских анкетах, установлено, что более 75% детей считают, что владеют информацией о своем здоровье в достаточном объеме. Отмечают, что владеют информацией о здоровом образе жизни и негативном влиянии «вредных привычек» на здоровье 89% детей. В то же время 10% опрошенных детей считают, что однократный прием наркотиков не вреден или «надо попробовать, чтобы оценить их влияние». По данным научных исследований проблем распространенности поведенческих факторов риска среди детей подросткового возраста, уже в возрасте 13–14 лет с различной частотой и регулярностью курят 46,7%, употребляют слабоалкогольные напитки 71,9% детей. Среди 15-летних детей 23,1% знают в своем окружении лиц, употребляющих наркотические вещества, а 15,9% отмечают, что пробовали наркотики, т.е. эти дети относятся к группам высокого риска по формированию зависимости от приема наркотиков [5, 7]. Таким образом, сопоставление представленных данных свидетельствует о том, что наличие у подавляющего числа опрошенных детей знания о влиянии «вредных привычек» на здоровье является пассивным, так как не приводят к отказу от негативных стереотипов поведения (высокая частота курения, употребления алкоголя, риска приобщения к наркотикам). Это доказывает острую необходимость разработки и внедрения современных технологий в систему формирования устойчивых стереотипов здорового образа жизни, направленных на формирование активного неприятия негативных форм поведения.

При анкетировании более 75% детей отметили, что в их школах имеются медицинские кабинеты, 53% детей, живущих в городе, и 18% — в сельской местности, указали, что в школах имеются стоматологические кабинеты. Отметили, что профилактические медицинские осмотры проводятся регулярно только 75% детей в городах. Среди детей, живущих в сельской местности, число отметивших регулярное проведение осмотров, было значительно меньше (33%).

В результате анкетирования врачей установлено, что в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях

первичного звена работают, преимущественно, врачи предпенсионного и пенсионного возраста (74% городских врачей и 77% сельских).

После окончания вуза прошли обучение в ординатуре только 17% опрошенных врачей, остальные (соответственно 83%) обучались только в интернатуре. Среди врачей, работающих в городе, 39% имеют высшую квалификационную категорию, первую — 25%, вторую — 15%. Не имеет категории 21% опрошенных. Среди врачей, работающих в сельской местности, не имеют квалификационную категорию 37%. Проходят регулярное обучение не только на сертификационных циклах, но и на различных курсах повышения квалификации 90% опрошенных врачей. При этом оценивают свои профессиональные знания как достаточные 77%. Считают, что нуждаются в дополнительном обучении 23% врачей. Регулярно читают периодические медицинские издания и пользуются сведениями, содержащимися в них, 47% респондентов. Значительно меньшее число врачей (29%), преимущественно работающих в городе, используют в работе информацию, полученную через Интернет.

Получена характеристика условий труда врачей. Условиями труда на рабочем месте удовлетворены 62% респондентов, работающих в городе, и 45% — из сельской местности. Более 60% врачей как в городе, так и на селе считают целесообразным на амбулаторном приеме организовать автоматизированные рабочие места (АРМ «Врач — сестра») с подключением сети Интернет.

Примечательно, что в сельской местности, где зачастую, доступность медицинской помощи зависит только от решения транспортных проблем, всего 42% врачей обеспечены автотранспортом.

Среди врачей, работающих как в городах, так и в сельской местности, только 28% считают удовлетворительным уровень оснащения поликлиник диагностическим и лечебным оборудованием. Оценивают имеющееся в амбулаторно-поликлинических учреждениях оборудование как очень устаревшее 17% врачей, работающих в городе, и 23%, работающих на селе. Почти половина опрошенных (44%) считают, что технологическое оснащение поликлиник не позволяет обеспечить соответствующее современным требованиям качество амбулаторной помощи и подчеркивают необходимость расширения в поликлиниках спектра лечебного и диагностического оборудования.

В соответствии с Программой госгарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи одним из критериев ее доступности и качества является отсутствие ожидания плановой, в том числе амбулаторной, помощи. Установлено, что лишь 53% опрошенных врачей отметили отсутствие очередей на прием к врачам-специалистам. На ожидание консультаций от 3 до 5 дней указали 22% врачей, от 6 до 13 дней — 21%, 14 дней и более — 5%.

Из анкет следует, что большинство (68%) в своей работе используют медико-экономические стандарты, 16% используют частично, остальные работают без их учета. При этом 33% городских врачей и 54% сельских считают, что действующие медико-экономические стандарты в большинстве своем устарели и нуждаются в пересмотре.

При оценке возможности соблюдения этапности лечебно-оздоровительных мероприятий показано, что направление детей на специализированное лечение, в том числе высокотехнологичное, в федеральные учреждения крайне затруднено. Кроме того, 30% врачей, работающих в городе, и 40%, работающих на селе, считают недоступным санаторно-курортное лечение, а также восстановительное лечение и реабилитацию в других учреждениях.

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования данные свидетельствуют о невысоком уровне качества и доступности на амбулаторно-поликлиническом уровне как профилактической, так и лечебно-диагностической помощи детям. Исходя из полученных результатов, на наш взгляд, для повышения доступности и качества медицинской помощи детям необходимо:

- обеспечить приоритетное финансирование детских амбулаторно-поликлинических учреждений, в том числе за счет региональных отраслевых программ, для более широкого внедрения современных технологий и улучшения организации работы медицинского персонала;
- обеспечить выполнение медико-экономических стандартов и протоколов оказания амбулаторно-поликлинической помощи детям;
- обеспечить организацию и проведение диспансерного наблюдения за всеми детьми, страдающими хроническими заболеваниями;

- привести структуру детских поликлиник в соответствие с действующими нормативными документами;
- создать условия для своевременного повышения квалификации врачей, работающих в учреждениях первичного звена, обеспечить укомплектование штатов детских поликлиник, особенно врачами-специалистами;
- активизировать профилактическую и оздоровительную работу в образовательных учреждениях, повысить охват детей всех возрастов профилактическими медицинскими осмотрами;
- разработать и внедрить в деятельность образовательных учреждений новые эффективные технологии формирования устойчивых стереотипов здорового образа жизни;
- расширить возможности оказания санаторно-курортной помощи, а также помощи по восстановительной медицине и реабилитации (в том числе в отделениях восстановительной медицины детских поликлиник);
- провести анализ действующих документов по организации первичной медико-санитарной помощи, внести необходимые дополнения и изменения, направленные на повышение доступности и качества помощи;
- разработать нормативную базу по совершенствованию медико-социальной экспертизы и реализации индивидуальных программ реабилитации детей-инвалидов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Служба охраны здоровья матери и ребенка в 2007 году // Сборник информационных материалов. — М.: Минздравсоцразвития России, 2008. — 81 с.
2. Баранов А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем // Справочник педиатра. — 2006. — № 3. — С. 9–14.
3. Ильин А. Г. Об организации деятельности врача-педиатра участкового // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. — 2008. — № 10. — С. 12–19.
4. Баранов А. А., Сухарева Л. М. Особенности состояния здоровья современных школьников // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5 (Приложение 1). — С. 14–20.
5. Ильин А. Г. Состояние здоровья детей подросткового возраста и совершенствование системы их медицинского обеспечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 54 с.

6. Конова С. Р. Состояние здоровья детей и совершенствование медицинской помощи в условиях первичного звена здравоохранения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2007. — 55 с.
7. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности: Руководство для врачей / Под ред. А. А. Баранова, В. Р. Кучмы, Л. М. Сухаревой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 352 с.
8. Альбицкий В. Ю., Иванова А. Е., Ильин А. Г. и др. Смертность подростков в Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. — 2009. — № 3. — С. 4–10.
9. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Ильин А. Г. О резервах снижения смертности детского населения России // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 5.
10. Чумакова О. В., Ильин А. Г., Конова С. Р., Романова Т. А. Организационные аспекты деятельности детской поликлиники: Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А. А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 41–65.

## Письмо в редакцию

**Глубокоуважаемый Александр Александрович и все коллеги!**

Вам всем огромное спасибо, что мы смогли принять непосредственное участие в этом празднике и торжестве российской педиатрической службы! Мы

стали свидетелями и участниками потрясающего по масштабности, организации и качеству проведения исторического события!

Поздравляем Вас и всех, кто помогал с этой большой Победой.

С уважением,  
профессор, член-корр. РАМН  
В. Г. Поляков,  
заместитель директора НИИ детской  
онкологии и гематологии РОНЦ

С.М. Чечельницкая<sup>1, 3</sup>, А.А. Михеева<sup>1, 3</sup>, И.С. Колемасов<sup>3</sup>, М.В. Тимакова<sup>2</sup>, В.Г. Финагин<sup>3</sup>,  
А.Г. Румянцев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии, Москва

<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

<sup>3</sup> Научно-методический центр «Диагностика. Адаптация. Развитие» им. Л.С. Выготского, Москва

## Вероятностно-статистическая модель здоровья детей

### Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 11.02.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Статья продолжает серию публикаций по разработке информационной системы междисциплинарного мониторинга здоровья детей и подростков. Описываются результаты факторного анализа показателей, полученных в процессе обследования более 10 000 учащихся 1–11-го классов, проживающих в г. Москва, Вологда, Нальчик, Реутов, Петропавловск-Камчатский. Сформирован перечень факторов, позволяющих квалифицировать здоровье ребенка с антропологических позиций: физического развития, функционального состояния, личностного развития; и характеризовать социальную среду, в которой воспитывается ребенок. На основе линейного преобразования индексов (числовое выражение фактора) построена вероятностно-статистическая модель здоровья. Предложены 2 формы визуализации данных, облегчающие восприятие информации и позволяющие проводить относительный анализ индивидуальных показателей здоровья (на рассогласованность, кучность, дисперсию).

**Ключевые слова:** дети, здоровье, информационные системы.

Вероятностно-статистическая модель — это вероятностная модель, значения отдельных характеристик (параметров) которой оцениваются по результатам наблюдений (исходным статистическим данным), характеризующих функционирование моделируемого кон-

кретного (а не гипотетического) явления (или системы) [1]. Описанная в нашем предыдущем сообщении экспертная модель здоровья является вероятностной частью, которая была подкреплена результатами статистического анализа показателей здоровья детей, полу-

S.M. Chechel'nitskaya<sup>1, 3</sup>, A.A. Mikheyeva<sup>1, 3</sup>, I.S. Kolesmasov<sup>3</sup>, M.V. Timakova<sup>2</sup>, V.T. Finagin<sup>3</sup>,  
A.G. Rumyantsev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific-Clinical Center of Children's Hematology, Oncology, Immunology, Moscow

<sup>2</sup> Russian State Medical University, Moscow

<sup>3</sup> L.S. Vygotskiy Scientific-Methodic Center «Diagnostics. Adaptation. Development», Moscow

## Probabilistic-statistical model of children's health

The article continues the series of publications on development of informational system of interdisciplinary monitoring of children's and adolescents' health. The results of factor analysis, obtained during examination of more than 10,000 schoolchildren of 1–11 forms living in Moscow, Vologda, Nalchik, Reutov, Petropavlovsk-Kamchatskiy cities are described in this article. Authors formed the list of factors, which allow classification of child's health from the anthropological positions: physical development, functional state, development of personality, and characterizing the social environment of child's education. The probabilistic-statistical model of health was developed on the base of linear conversion of indices (numerical expression of factor). The article show 2 forms of data visualization, facilitating the information perception and allowing the making of relative analysis of health rates (on discoordination, density, dispersion).

**Key words:** children, health, informational systems.

ченных в ходе междисциплинарного мониторинга здоровья [2]. В настоящем сообщении мы приводим результаты статистического анализа полученных данных.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При разработке вероятностно-статистической модели здоровья использованы результаты междисциплинарного обследования 10 726 учащихся 1–11-го классов, проживающих в г. Москва, Вологда, Нальчик, Реутов, Петропавловск-Камчатский. Все школьники обследовались по единому протоколу.

В обследовании детей участвовали 5 бригад, включающих педиатров, медицинских сестер, социальных педагогов, учителей физкультуры, психологов, классных руководителей. Медицинский осмотр детей проводился в 3 этапа:

**I этап** — доврачебный, осуществлялся медицинской сестрой с использованием базовой скрининг-программы. В анкету вносили жалобы за последний год, антропометрические показатели, результаты измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД), данные визуальной оценки осанки, плантографии, проверки остроты зрения и слуха, динамометрии.

**II этап** — включал осмотр педиатра.

**III этап** — осмотр врачей-специалистов по показаниям. Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы рассчитывали индекс Кердо:

$$[(1 - \text{диастолическое АД}) / \text{ЧСС}] \times 100;$$

индекс Хильдебранта:

$$\text{ЧСС} / \text{частота дыхания (в мин)};$$

минутный объем крови:

$$2 \times (\text{систолическое АД} - \text{диастолическое АД}) / (\text{систолическое АД} + \text{диастолическое АД}) \times \text{ЧСС} \times 100.$$

Физическое развитие оценивалось по антропометрическим показателям, развитию основных двигательных качеств: силовой выносливости мышц плечевого пояса, разгибателей спины, брюшного пресса, передней поверхности бедра; гибкости позвоночника, быстроте, координации (ловкости), физической работоспособности. Силовую выносливость мышц определяли по способности выполнения упражнения до наступления утомления при длительных нагрузках силового характера, результат оценивали в секундах. Соответственно силовая выносливость разгибателей спины определялась по времени удержания туловища в горизонтальном положении, лицом вниз и руками за головой. Силовая выносливость мышц передней поверхности бедра определялась в положении стоя по времени удержания ноги в горизонтальном положении (под углом 90°). Силовая выносливость мышц брюшной стенки — по времени удержания туловища в горизонтальном положении лицом вверх (ноги фиксированы, ягодичы на гимнастической скамейке). Силовая выносливость мышц плеча — по времени удержания гантелей «хватом сверху» в положении руки в стороны.

Быстрота движений (способность выполнять движения в минимально короткий отрезок времени) тестировалась при выполнении бега на месте в течение 10 секунд с касанием коленками поперечной планки, результат оценивался как число касаний за 10 секунд выполнения

теста. Гибкость позвоночника оценивали по способности выполнять движения туловища с максимально возможной амплитудой его наклона вперед в положении сидя, единица измерения — сантиметры со знаком «+», если кончики пальцев рук дотянулись за стопу, и со знаком «–», если ребенок не дотянулся до стоп. Ловкость (способность быстро обучаться двигательным действиям и быстро перестраивать двигательную деятельность в соответствии с требованиями меняющейся обстановки) при выполнении челночного бега на 3 отрезках по 10 метров, результат оценивался в секундах по затраченному на бег времени. Тест позволяет оценить ловкость, связанную с изменением направления движения и чередований ускорения и торможения.

Физическая работоспособность оценивалась по максимальному потреблению кислорода, которое рассчитывается по значениям ЧСС при выполнении дозированных нагрузок (степ-тест), результат оценивался в относительных единицах.

При комплектовании протокола психологического обследования использовались стандартизованные методы, рекомендованные для проведения массовых исследований [3, 4]. Протокол учеников младших классов (1–4-й класс) включал оценку уровня вербально-логического мышления (тест «Классификация»), методику самооценки, исследование тревожности по методике А.М. Прихожан (форма А) (1983). Для психологического обследования учеников средней (5–8-й класс) и старшей (9–11-й класс) школы использовали методики: «Групповой интеллектуальный тест» (только для учеников средней школы) и «Школьный тест умственного развития (ШТУР 3-ВИ-Аналогия)» (оценка уровня вербально-логического мышления), «Диагностика семейного типа воспитания» (детско-родительские отношения глазами подростка, АДОР), методику самооценки, опросник Басса-Дарки (исследование агрессивности, враждебности), исследование тревожности по методике А.М. Прихожан (форма В). Социальный статус оценивался по специально разработанному социальному паспорту и социальной анкете, заполняемыми классными руководителями и социальными педагогами.

Тестирование устной речи проводилось по методике, разработанной Т.А. Фотековой (2000), которая включает оценку навыков языкового анализа и синтеза, грамматического строя речи, словарного запаса и навыков словообразования, понимания логико-грамматических структур и связной речи. Для обследования навыков диалогического общения ребенка мы использовали методику А.Г. Арушановой (2002), позволяющую оценить возможности применения средств общения. Мы модифицировали данные методики в соответствии с целями и задачами исследования.

Результаты обработаны с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) и SPSS 13.0 (SPSS Inc., США). Для редукции и структурирования исследованных характеристик использовался факторный анализ [1, 5]. Количество факторов определялось по критерию Кайзера. При расчете факторов мы задавали программе нижний предел значений факторных нагрузок, равный 0,35. В результаты факторного анализа включались только те переменные, которые обладали большей нагрузкой, для остальных переменных нагрузки не рассчитывались. По итогам анализа частотных таблиц интегральных индексов (факторов) составлялись процентильные таблицы.

На основе процентильных таблиц были выявлены коридоры нормы для каждого фактора, соответствующие нижней границе — 25-я процентиль, верхней границе — 75-я процентиль. Было проведено масштабирование данных — приведение диапазонов нормы к единому интервалу [-1; 1]. Линейное сведение параметра (X) произвольного интервала [a; b] к параметру (X') интервала [a'; b'] = [-1; 1] было выполнено в соответствии с формулой:

$$X' = (\Delta' / \Delta) \times X + \delta,$$

где  $\Delta = (a - b)$ ,  $\Delta' = (a' - b') = 2$ ,  $\delta = (ab' - a'b) / \Delta$ .

Масштабирование позволило представить данные в виде наглядных диаграмм — точечной и лепестковой.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**  
**Факторы физического развития**

Факторный анализ всего пула показателей физического развития позволил выявить 3 латентные переменные (факторы). Первая переменная определялась весом, ростом, окружностью грудной клетки (табл. 1). Условно она обозначена нами как «антропометрические показатели физического развития». Вторая латентная переменная определялась функциональными показателями: быстрота движений, координация, гибкость, силовая выносливость основных групп мышц ног (см. табл. 1) и была обозначена как «двигательное развитие». Третья латентная переменная определялась расчетными показателями (см. табл. 1): индекс массы тела, максимальное потребление кислорода (показатель общей выносливости/физической работоспособности), экскурсия грудной клетки (аналог жизненной

емкости легких), измеряемая в сантиметрах по разности окружности грудной клетки на вдохе и на выдохе. Фактор был охарактеризован как «работоспособность», так как объединял признаки, влияющие на общую выносливость: со стороны сердечно-сосудистой системы (максимальное потребление кислорода — аэробное обеспечение деятельности), со стороны дыхательной системы (максимально возможное увеличение объемов легких за счет работы дыхательных инспираторных мышц) и индекс массы тела, превышение которого увеличивает объем любой выполняемой физической работы.

**Факторы функционального состояния организма**  
По данным предварительных расчетов структура и частота жалоб, предъявляемых детьми, имели выраженные половые различия, поэтому факторный анализ проводился отдельно для мальчиков и девочек. По признакам соматического неблагополучия девочек, мы выделили 2 латентные переменные. Интерпретации были подвергнуты факторные нагрузки каждого компонента. Фактор 1 определялся 13 переменными, совокупность которых может быть обозначена как «вегетативный дисбаланс». Фактор 2 определялся 4 переменными, в соответствии со смысловой нагрузкой которых был охарактеризован как «аллергические реакции и состояния» (табл. 2).

Таблица 1. Матрица компонентов физического развития

| Компоненты                                                         | Факторная нагрузка |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Антропометрические показатели физического развития»</b> |                    |
| Вес                                                                | 0,931              |
| Рост                                                               | 0,925              |
| Окружность грудной клетки на выдохе                                | 0,539              |
| <b>Фактор «Двигательное развитие»</b>                              |                    |
| Гибкость +                                                         | 0,834              |
| Координация                                                        | 0,786              |
| Силовая выносливость мышц пресса                                   | 0,699              |
| Быстрота                                                           | 0,689              |
| Силовая выносливость мышц ног                                      | 0,578              |
| Силовая выносливость мышц спины                                    | 0,490              |
| Силовая выносливость мышц плеч                                     | 0,460              |
| <b>Фактор «Работоспособность»</b>                                  |                    |
| Максимальное потребление кислорода                                 | 0,743              |
| Индекс массы тела                                                  | -0,614             |
| Экскурсия грудной клетки                                           | 0,514              |

Таблица 2. Факторный анализ анамнестических характеристик, зарегистрированных в течение года (девочки)

| Компоненты                                                        | Факторная нагрузка |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Вегетативный дисбаланс»</b>                            |                    |
| Тошнота, отрыжка, изжога                                          | 0,583              |
| Боли в животе до еды                                              | 0,560              |
| Боли в животе после приема пищи                                   | 0,521              |
| Нарушения сна                                                     | 0,515              |
| Головные боли                                                     | 0,500              |
| Головокружения, неустойчивость при перемене тела                  | 0,496              |
| Боли, неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, перебои | 0,467              |
| Боли в пояснице                                                   | 0,447              |
| Слабость, утомляемость после занятий                              | 0,433              |
| Слезливость                                                       | 0,387              |
| Повышенная потливость или появление красных пятен при волнении    | 0,368              |
| Повышение давления                                                | 0,361              |
| Нарушения стула (запор, понос)                                    | 0,398              |
| <b>Фактор «Аллергические реакции и состояния»</b>                 |                    |
| Проявления экссудативного диатеза                                 | 0,405              |
| Частый кашель                                                     | 0,418              |
| Частый насморк                                                    | 0,351              |
| Нарушения стула (запор, понос)                                    | 0,358              |

Факторный анализ признаков соматического неблагополучия мальчиков позволил выявить 4 латентные переменные (табл. 3). Первый фактор определялся 5 переменными и был обозначен нами как «дисфункция ЖКТ». Второй фактор определялся 6 переменными и обозначен как «вегетативный дисбаланс». Третий фактор определялся 3 переменными и был определен как «простудные заболевания». Четвертый фактор (3 переменных) был охарактеризован как «аллергические реакции».

Факторный анализ показателей функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и вегетативной нервной систем позволил обнаружить 2 латентные переменные. Первый фактор определяется 4 переменными: ЧСС, частота дыхания, систолическое и диастолическое АД (табл. 4). Соответственно, обнаруженная латентная переменная может быть условно обозначена как «функциональные показатели кардиореспираторной системы». Причем оба показателя давления находятся в положительной связи с фактором, тогда как частота дыхания и ЧСС — в отрицательной.

Вторая латентная переменная определялась 3 показателями: минутного объема крови, вегетативного индекса Кердо, отражающего характер внутрисистемных соотношений в системе кровообращения, индекса Хильдебранта, отражающего характер межсистемных соотношений в кардиореспираторном комплексе (табл. 5). Условно выделенная латентная переменная была обозначена как фактор «вегетативная регуляция».

#### Факторы личностного развития

Факторный анализ показателей самооценки выявил наличие 1 латентной переменной, максимальные нагрузки в которой имели шкалы «общительность», «уверенность», «ум», «красота» и «счастье» (табл. 6). Самооценки по шкалам «характер» и «здоровье» были относительно слабо связаны с остальными переменными и не определяли фактор, что вполне объяснимо для обследуемой категории учащихся. По мнению философов, здоровье не дано человеку в первичном осознании себя. Его понимание приходит только после перенесения тяжелых заболеваний, сопряженных с риском для жизни, или в случае наступления инвалидности. Как отмечает современный феноменолог Д. Ледер, «...быть здоровым — значит быть свободным от некоторых ограничений и проблем, побуждающих к саморефлексии» [6]. Обследуемая выборка состоит в основном из здоровых детей, хронические заболевания имели менее 12% из них и те в стадии стойкой ремиссии. Имеющиеся у них хронические заболевания крайне редко приводят к инвалидности, опыт общения с инвалидами ограничен. Поэтому категория «здоровье» ими воспринимается расплывчато, неопределенно.

Факторный анализ показателей уровня тревожности (изученной по методике А. М. Прихожан) привел к идентификации 1 латентной переменной, которая может быть обозначена как «межличностная тревожность» (табл. 7).

В результате факторного анализа показателей агрессивности по методике Басса-Дарки выявлены 2 латентные переменные. Первая переменная определялась компонентами, относящимися к внутренним переживаниям агрессии, обозначаемым в психологии как «враждебность». Наиболее ярким выражением внутренних переживаний в нашем случае была вербальная агрессия.

**Таблица 3.** Факторный анализ анамнестических характеристик, зарегистрированных в течение года (мальчики)

| Компоненты                                                        | Факторная нагрузка |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Дисфункция ЖКТ»</b>                                    |                    |
| Боли в животе после приема пищи                                   | 0,674              |
| Боли в животе до еды                                              | 0,609              |
| Тошнота, отрыжка, изжога                                          | 0,574              |
| Нарушения стула (запор, понос)                                    | 0,469              |
| Боли в пояснице                                                   | 0,335              |
| <b>Фактор «Вегетативный дисбаланс»</b>                            |                    |
| Боли, неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, перебои | 0,601              |
| Повышение давления                                                | 0,581              |
| Головокружения, неустойчивость при перемене тела                  | 0,568              |
| Головные боли                                                     | 0,482              |
| Боли в пояснице                                                   | 0,430              |
| Обмороки                                                          | 0,385              |
| <b>Фактор «Простудные заболевания»</b>                            |                    |
| Частый насморк                                                    | 0,797              |
| Частый кашель                                                     | 0,765              |
| Потеря голоса                                                     | 0,333              |
| <b>Фактор «Аллергические реакции»</b>                             |                    |
| Проявления экссудативного диатеза                                 | 0,704              |
| Реакции на прививки                                               | 0,657              |
| Реакции на пищу, запахи, цветы, пыль, лекарства                   | 0,637              |

**Таблица 4.** Матрица компонентов функционального состояния кардиореспираторной системы

| Компоненты                   | Факторная нагрузка |
|------------------------------|--------------------|
| Систолическое АД             | 0,882              |
| Диастолическое АД            | 0,780              |
| Частота дыхания              | -0,712             |
| Частота сердечных сокращений | -0,680             |

**Таблица 5.** Матрица компонентов вегетативной регуляции

| Компоненты           | Факторная нагрузка |
|----------------------|--------------------|
| Индекс Кердо         | 0,856              |
| Индекс Хильдебранта  | 0,707              |
| Минутный объем крови | 0,689              |

Таблица 6. Матрица компонентов самооценки

| Компоненты самооценки | Факторная нагрузка |
|-----------------------|--------------------|
| Общительность         | 0,819              |
| Уверенность           | 0,774              |
| Ум                    | 0,761              |
| Красота               | 0,761              |
| Счастье               | 0,729              |

Таблица 7. Матрица компонентов личностной тревожности

| Компоненты                | Факторная нагрузка |
|---------------------------|--------------------|
| Самооценочная тревожность | 0,877              |
| Межличностная тревожность | 0,876              |
| Школьная тревожность      | 0,826              |
| Магическая тревожность*   | 0,818              |

Примечание.

\* Показатель характеризует мнительность человека.

Таблица 8. Матрица повернутых компонентов агрессивности и враждебности

| Компоненты                    | Факторная нагрузка |
|-------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Враждебность»</b>  |                    |
| Обида                         | 0,851              |
| Негативизм                    | 0,825              |
| Раздражение                   | 0,821              |
| Чувство вины                  | 0,802              |
| Подозрительность              | 0,751              |
| Агрессия вербальная           | 0,640              |
| <b>Фактор «Агрессивность»</b> |                    |
| Агрессия косвенная            | 0,965              |
| Агрессия физическая           | 0,935              |
| Агрессия вербальная           | -0,549             |
| Подозрительность              | -0,414             |

Вторая переменная определялась всеми 3 видами агрессии и подозрительностью и была обозначена нами как «агрессивность». Вербальная агрессия и подозрительность определяли обе латентные переменные (табл. 8). Их наличие в обоих факторах с разнонаправленными знаками усиливает объективность дифференциации агрессивных переживаний и склонности к насильственным действиям.

Таблица 9. Матрица компонентов устной речи

| Компоненты                                          | Факторная нагрузка |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| Сенсомоторный уровень речи                          | 0,978              |
| Понимание сложных логико-грамматических конструкций | -0,970             |
| Словарный запас                                     | 0,962              |
| Грамматический строй речи                           | 0,959              |
| Языковой анализ                                     | -0,902             |
| Уровень диалогического общения                      | -0,627             |
| Связная речь                                        | -0,267             |

**Речевое развитие**

Факторный анализ показателей устной речи выявил наличие 1 латентной переменной, которая определялась всеми 7 анализируемыми показателями (табл. 9). Минимальная факторная нагрузка характерна для показателя связной речи. С положительными знаками в фактор развития устной речи вошли показатели воспроизведения речи (сенсомоторный уровень, словарный запас, грамматический строй), с отрицательными — показатели восприятия устной речи (понимание сложных логико-грамматических конструкций и языковой анализ) и уровень диалогического общения и связная речь.

**Факторы семейной среды**

Факторный анализ социального паспорта учащегося выявил наличие 3 латентных переменных. Одна переменная, условно обозначенная нами как «положение ребенка в семье», определялась признаками отклоняющегося поведения самого ребенка и асоциального/аддиктивного поведения родителей (табл. 10). Вторая латентная переменная, условно обозначенная как «социальный статус семьи», определялась образованием родителей, жилищными условиями семьи. С ними была связана обеспеченность ребенка школьными принадлежностями. Третья латентная переменная состояла из 1 компонента — «материальное положение семьи».

Факторный анализ показателей психологического микроклимата в семье (по методике АДОР) выявил наличие 2 латентных переменных. Первая латентная переменная определялась жесткими требовательными отношениями в семье, включая варианты непоследовательных отношений. Вторая латентная переменная — отсутствием требовательности, обусловленным или взаимопониманием, или безразличием (табл. 11). Мы обозначили их соответственно как «дискомфорт в семейных отношениях» и «комфортность в семейных отношениях».

Факторный анализ завершился расчетом индивидуальных индексов и созданием половозрастных перцентильных таблиц. Переход к индексам позволяет игнорировать размерность исходных показателей здоровья и сводить их в единое пространство. При этом размах колебаний индексов по различным факторам не был одинаков. Так, индекс «Антропометрические показатели физического развития» изменялся от -3,5 до +3,5, индекс «Дискомфорт

Таблица 10. Матрица повернутых компонентов социального статуса

| Компоненты                                    | Факторная нагрузка |
|-----------------------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Положение ребенка в семье»</b>     |                    |
| Попрошайничество                              | 0,919              |
| Асоциальное и аддиктивное поведение родителей | 0,902              |
| Неухоженность ребенка                         | 0,841              |
| Признаки насилия в семье                      | 0,806              |
| Невыполнение домашних заданий                 | 0,707              |
| Пропуски занятий                              | 0,555              |
| <b>Фактор «Социальный статус семьи»</b>       |                    |
| Образование матери                            | 0,930              |
| Образование отца                              | 0,862              |
| Обеспеченность школьными принадлежностями     | 0,613              |
| Жилищные условия семьи                        | 0,269              |
| <b>Фактор «Материальное положение семьи»</b>  |                    |
| Материальное положение семьи                  | 0,982              |

Таблица 11. Матрица повернутых компонентов психологического микроклимата в семье

| Компоненты                                         | Факторная нагрузка |
|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Фактор «Дискомфорт в семейных отношениях»</b>   |                    |
| Враждебная мать                                    | 0,850              |
| Враждебный отец                                    | 0,824              |
| Директивная мать                                   | 0,763              |
| Непоследовательная мать                            | 0,740              |
| Непоследовательный отец                            | 0,720              |
| Директивный отец                                   | 0,699              |
| <b>Фактор «Комфортность в семейных отношениях»</b> |                    |
| Безразличная мать                                  | 0,781              |
| Позитивная мать                                    | 0,772              |
| Безразличный отец                                  | 0,771              |
| Позитивный отец                                    | 0,745              |

в семейных отношениях» — от -1,5 до +1,5. Так как визуализировать результаты в разноинтервальных шкалах достаточно сложно, было принято решение масштабировать интервалы к отрезку [-1; 1]. Математическое преобразование производилось таким образом, чтобы сохранить относительное положение индекса в пространстве нормы, но при этом значения 25-й и 75-й перцен-

Рис. 1. Диаграмма показателей здоровья подростка мужского пола

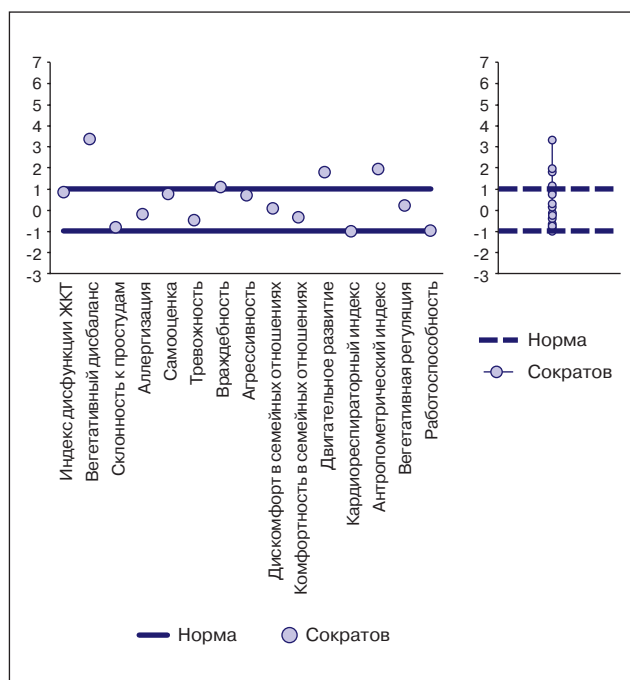


Рис. 2. Диаграмма показателей здоровья подростка женского пола



тили привести к единичному базису. Таким образом, мы искусственно ушли от несоответствия норм для разных факторов, что улучшает восприятие информации и позволяет проводить относительный анализ (на рассогласованность, кучность, дисперсию). Таким образом, была создана вероятностно-статистическая модель здоровья, основанная на реальных показателях здоровья для каждой половозрастной группы в интервале 7–17 лет. Индивидуальная оценка состояния здоровья производится путем сопоставления индексов ребенка и расчетной нормы. Для удобства пользователя предложены 2 формы визуализации данных. Первая —

**Рис. 3.** Точечная диаграмма показателей здоровья ребенка мужского пола



в виде лепестковой диаграммы, в которой по всем осям, соответствующим выделенным индексам, отложены показатели расчетной нормы и индивидуальные показатели ребенка (рис. 1, 2). На рис. 1 представлена диаграмма 14-летнего подростка мужского пола, который на фоне опережающего физического и двигательного развития имеет симптомы вегетативной дисфункции. Программа позволяет врачу развернуть исходные показатели ребенка, уточнить, какие именно признаки вегетативного дисбаланса для него характерны, и принять решение о необходимом объеме помощи, учитывая наличие компенсаторных механизмов.

На рис. 2 представлена диаграмма 14-летнего подростка женского пола со сниженной работоспособностью, склонностью к ваготонии, повышенной самооценкой на фоне комфортных отношений в семье.

Второй вариант визуализации данных представлен на рис. 3. Точечная диаграмма облегчает восприятие уровня сбалансированности индексов здоровья. В этом варианте, так же как и в предыдущем, специалист может развернуть исходные данные и уточнить причины отклонения индексов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, факторный анализ первичных показателей позволил сформировать перечень индексов (числовое выражение фактора), позволяющих квалифицировать здоровье ребенка с антропологических позиций:

### I. Факторы физического развития:

- антропометрический индекс;
- индекс двигательного развития;
- индекс работоспособности.

### II. Факторы функционального состояния:

- индекс вегетативного дисбаланса;
- индекс аллергизации;
- индекс склонности к простудным заболеваниям (для мальчиков);
- индекс дисфункции ЖКТ (для мальчиков);
- кардиореспираторный индекс;
- индекс вегетативной регуляции.

### III. Факторы личностного развития:

- индекс самооценки;
- индекс личностной тревожности;
- индекс враждебности;
- индекс агрессивности;
- индекс дискомфорта в семейных отношениях;
- индекс комфортности в семейных отношениях;
- индекс развития устной речи.

Выделенные эмпирическим путем факторы подтвердили правомочность порядковой экспертной классификации, разработанной ранее. В итоге мы получили вероятностно-статистическую модель, на основе которой может быть создана информационная система междисциплинарного мониторинга здоровья детей и подростков. Сопоставление индивидуальных индексов с расчетными средними позволяет выявлять отклонения в состоянии здоровья ребенка, детализировать их и принимать решения об объемах и видах необходимой ему помощи, учитывая развитие компенсаторных механизмов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Наследов Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. — СПб.: Речь, 2004. — 390 с.
2. Чечельницкая С. М., Михеева А. А., Тимакова М. В. и др. Экспертная модель здоровья детей как основание для построения междисциплинарного мониторинга // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 7–17.
3. Дубровина И. В. Практическая психология образования: Учеб. пособие для вузов. — М.: Просвещение, 2006. — 278 с.
4. Прихожан А. М. Психология тревожности: дошкольный и школьный возраст. — 2-е издание. — СПб.: Питер, 2007. — 192 с.
5. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований. — М.: ЛКИ, 2008. — 320 с.
6. Leder D. Health and disease. The experience of health and illness. Encyclopedia of Bioethics. V. 2/Ed. by W. Th. Reich. — N. Y., 1995. — P. 1106–1113.

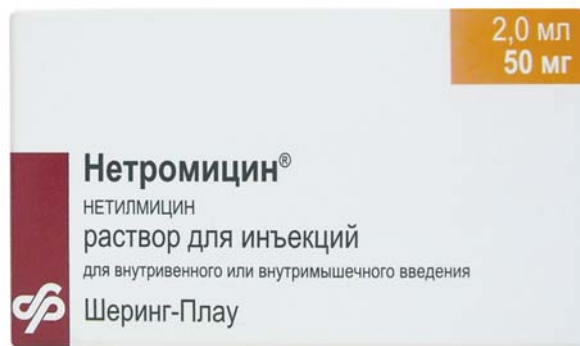
“...мои пациенты – самые маленькие...  
для них жизнь только началась,  
иногда даже раньше ожидаемого срока.  
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

## **Нетромицин® 50 мг** нетилмицин

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



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

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

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

Для медицинских специалистов

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

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

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

Р.А. Кешишян

НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

## Детский дорожно-транспортный травматизм (проблемы и пути решения)

### Контактная информация:

Кешишян Размик Арамович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель главного врача по лечебной работе НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 20, тел.: (495) 633-58-45

Статья поступила: 30.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье представлен анализ проблемы дорожно-транспортного травматизма в мире и в Российской Федерации. Приведены основные принципы стратегии реорганизации системы дорожно-транспортной безопасности для достижения коренных изменений в вопросах снижения частоты несчастных случаев с участием детей и уменьшения тяжести медицинских последствий травмы на основании принципов меж- и внутриведомственной интеграции.

**Ключевые слова:** дети, дорожно-транспортный травматизм, эпидемиология.

18

Дорожно-транспортный травматизм является глобальной мировой проблемой. Несмотря на предпринимаемые усилия, в целом в мире не отмечается снижение частоты дорожно-транспортных происшествий (ДТП) [1, 2]. Это происходит вследствие значительного роста парка автотранспорта и увеличения потребности в нем на фоне отставания в разработке качественной дорожной инфраструктуры, увеличения народонаселения (особенно в крупных городах) и его растущих нужд.

По примерным подсчетам — на основании статистических данных, передаваемых странами-членами ВОЗ, в ДТП ежегодно гибнет почти 1,2 млн человек, а телесные повреждения получают около 50 млн, что равно численности населения нескольких крупных мегаполисов или даже небольших стран [1–3].

Проблема дорожно-транспортного травматизма в России стоит особенно остро, и показатели смертности по причине ДТП являются самыми высокими в Европе. Как отмечалось на заседании правительственной комиссии по безопасности дорожного движения (26 апреля 2006 г.), в России в 2005 г. было зарегистрировано более 223,3 тыс. ДТП, в которых погибли 34 тыс. человек и получили ранения 275 тыс. В структуре смертности от внешних причин в России на долю ДТП приходится 13%. И хотя в России число автомобилей на 100 тыс. населения в 2–4 раза ниже, чем в развитых странах, смертность от ДТП почти в 8 раз выше [2–4]. Из общего числа ДТП 26,7% произошли по вине пешеходов. В каждом 8-м (12,2%) случае пострадал ребенок. Среди детей гибнет в среднем 6 человек на 100 пострадавших [5–7].

R.A. Keshishyan

Scientific Center of Children's Surgery and Traumatology, Moscow

## Children's pedestrian traumas (problems and the ways of decision)

The article presents the analysis of pedestrian traumas in the world and in Russian Federation. The basic principles of reorganization strategy of traffic security for the achievement of fundamental changes in the questions of decreasing of accidents' rate with participation of children and lessening the severity of medical consequences of trauma, basing on the principles of in- and interdepartmental integration.

**Key words:** children, pedestrian traumatism, epidemiology.

Детский дорожно-транспортный травматизм является составной частью общей проблемы дорожно-транспортного травматизма и дорожной безопасности [6, 7]. Гибель детей для общества и государства является не только человечески, но и политически значимой, так как влияет на показатель детской смертности в целом, который отражает уровень развития и благосостояния страны. Детский травматизм устойчиво определяет 3-ю графу в общей статистике детской смертности после болезней, связанных с перинатальным периодом и болезнями органов дыхания. Его снижение могло бы стать существенным вкладом в улучшение статистических показателей по стране в целом и служило бы реализацией принятых решений ВОЗ, объявившей целью тысячелетия к 2020 г. вдвое снизить показатель детской смертности в мире [2].

Кроме трагедии гибели детей в ДТП существует не менее важная для каждой пострадавшей семьи и общества проблема ранений детей, связанная с потребностью в длительном стационарном лечении и последующей реабилитации, возможной инвалидностью и ограничением жизнедеятельности ребенка, длительным, а иногда и пожизненным ухудшением качества его жизни, выключением в будущем из созидательного труда. Ограничения накладываются и на всю семью: снижается материальное благосостояние, один или несколько членов семьи вынуждены прекратить работать, появляется экономическая зависимость от социальных дотаций государства. Таким образом, детский дорожно-транспортный травматизм имеет очень длительные последствия и отрицательное социально-экономическое влияние.

Возрастные и морфофункциональные особенности детей, влияние на растущий организм травматического удара, особенности повреждений и ответа организма ребенка на воздействие, методология оказания первой и, особенно, специализированной помощи заставили выделить детский дорожно-транспортный травматизм в отдельный раздел медицины, требующий специальных научных исследований и особого обучения специалистов [8].

В конце XX века в США Уильям Хэддон дал определение 3 временных фаз ДТП, следующих одна за другой: до ДТП, ДТП и после ДТП. Он также дал определение эпидемиологической триады — человек, машина, окружающая среда. Получившаяся в результате девятиклеточная матрица Хэддона моделирует динамическую систему, причем каждая клетка матрицы дает возможность вмешательства для сокращения дорожно-транспортного травматизма (табл.) [9].

Анализ представленных выше глобальных факторов риска, влияющих на возникновение ДТП, при их сопоставлении с современной ситуацией в Российской Федерации позволяет сделать следующие заключения [10]:

- В настоящее время, несмотря на общемировой кризис, в России отмечается достаточно устойчивый рост благосостояния граждан. Мы видим невероятный валлообразный рост парка автомашин ежегодно, изменение структуры среди водителей — все больше молодых людей без должного опыта вождения и уважения к правилам дорожного движения управляют весьма качественными автомобилями, часто превышая скорость и не замечая других участников движения. На дорогах увеличивается доля автотранспорта с различными техническими характеристиками — старые машины, грузовой транспорт едут в едином потоке со сверхскоростными и маневренными машинами. Все это определяет изменения в дорожном трафике, частое возникновение «пробок» на дорогах, которые повышают нервозность водителей и снижают их внимание из-за усталости. Сами дороги, их инфраструктура не успевают видоизменяться в соответствии со скоростью увеличения автопарка.
- В стране остро стоит проблема борьбы с нетрезвыми водителями.
- Несмотря на принятые законы и постановления Правительства РФ, не используются в полной мере средства защиты детей в автотранспорте, ремни безопасности, специальные детские сиденья, при-

Таблица. Матрица Хэддона

| Фаза      |                                 | Факторы                                                                                                                                                |                                                                                                                                |                                                            |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|           |                                 | человек                                                                                                                                                | транспортные средства и оборудование                                                                                           | окружающая среда                                           |
| До ДТП    | Предупреждение ДТП              | Информация, работа милиции (служб дорожной безопасности)                                                                                               | Качество дорог, техническое состояние автосредств, умение управлять, скоростной режим                                          | Обустройство дорог, удобство для пешеходов                 |
| ДТП       | Предотвращение травм в ходе ДТП | Пользование устройствами безопасности                                                                                                                  | Устройство безопасности для пассажиров, другие средства безопасности, защита от травм, предусмотренная конструкцией автомобиля | Объекты в придорожной полосе, обеспечивающие защиту от ДТП |
| После ДТП | Сохранение жизни                | Навыки первой помощи, эффективность догоспитальной помощи, доступность специализированной помощи, экономическая и медицинская доступность реабилитации | Легкость доступа к пострадавшим, профилактика пожара                                                                           | Возможности для спасения, скопление транспорта             |

способления «hands free» при пользовании мобильными телефонами, шлемы при управлении мотоциклами, ограничения на движение по проезжей части велосипедистов и т.д., что связано с особенностью российской ментальности и фатальным отношением к возможности возникновения ДТП.

На основе разработок Хэддона в разных странах были опробованы разнообразные стратегии снижения частоты несчастных случаев. Они основаны на 4 компонентах:

- снижение риска ДТП;
- предупреждение случаев ДТП;
- снижение тяжести травмы в случае ДТП;
- смягчение последствий травмы с помощью совершенствования медицинского обеспечения, ухода и реабилитации.

Воздействие на все 4 компонента, а не преимущественно на какой-либо выбранный, представляет собой системный подход, определивший значительный скачок в решении проблемы в странах, его принявших (Финляндия, Нидерланды, Швеция, Великобритания). Однако эмпирические попытки, предпринятые в ряде стран (Греция, Таиланд, Вьетнам и т.д.), показали, что прямой перенос технологии из одной страны в другую в профилактике ДТП и снижении тяжести последствий абсолютно невозможен и не дает положительного эффекта, так как исключает учет местных условий и местных взаимосвязей между структурами и регулирующими органами [11, 12]. Также чрезвычайно важен человеческий фактор, общественное понимание проблемы, приверженность общества и граждан к выполнению решений по уменьшению частоты ДТП (например, выполнение Правил дорожного движения, Правил безопасности, отказ от употребления алкоголя и т.д.). Таким образом, для конкретной страны или региона требуется создание собственной модели организации на основе соблюдения основных принципов, способствующих достижению максимальной эффективности [10–12].

Научный системный подход к проблеме дорожно-транспортного травматизма выражается в усилении межотраслевой и внутриведомственной интеграции, равном внимании ко всем звеньям и компонентам процесса.

Традиционно дорожно-транспортная безопасность относилась к компетенции транспортной отрасли, причем ее основное внимание ограничивалось созданием инфраструктуры и управлением ростом транспортных потоков. Так, стандарты безопасности автомобилей разрабатывались одними ведомствами, выполнение правил дорожного движения контролировалось другими, в частности Государственной инспекцией безопасности дорожного движения. Сектор здравоохранения занимался проблемами оказания помощи пострадавшим при уже возникшем ДТП, и все эти структуры мало взаимодействовали между собой, выполняя лишь конкретно поставленную перед ними задачу. В условиях значительного возрастания напряженности проблемы требуются изменения в самой стратегии. Во Всемирном докладе о предупреждении дорожно-транспортного травматизма (2004) впервые на глобальном уровне была провозглашена необходимость смены приорите-

тов, системности подхода. Травматизм в результате ДТП стал одной из крупнейших проблем здравоохранения, а не просто побочным эффектом автомобильного движения. Хотя медицинская помощь является лишь одним из секторов, участвующих в дорожной безопасности, но значимость ее вследствие увеличения числа жертв, экономических потерь и других негативных последствий для общества перевела здравоохранение из рядового участника системы дорожной безопасности в главенствующего, координирующего и, в определенной мере, потенцирующего взгляды государства на проблему в целом. Здравоохранение вынуждено взять на себя инициативы, которые основаны на сборе информации, анализе статистических и демографических показателей, определяющих возможности контроля дорожно-транспортного травматизма, постановке научных исследований, развитии профилактического направления, привлечении внимания к проблеме государства, общественности через различные каналы воздействия [1].

Идеология системы дорожно-транспортной безопасности должна базироваться на следующих принципах:

- Дорожно-транспортный травматизм в значительной мере предсказуем и предотвратим. Для этого требуется изменение ментальности общества, искоренение восприятия ДТП как автокатастрофы, имеющей фактор неизбежности и фатальности. Воспитание понимания, что любое ДТП определяется заинтересованностью и качеством выполнения всех компонентов, определяющих дорожную безопасность, — качество дорог, машин, управления дорогой, вождения, выполнения правил безопасности, исполнения Правил дорожного движения, оказания медицинской помощи на всех этапах медицинского обеспечения.
- Дорожно-транспортная безопасность должна основываться на анализе показателей и объективной интерпретации данных. Это поможет выявить наиболее «узкие» места и направить усилия на их устранение. Междисциплинарная система расследования конкретных случаев ДТП определяет заинтересованность всех структур не в замалчивании данных или их занижении в узковедомственных интересах, а позволяет наладить открытый обмен информацией. С точки зрения человеческого фактора данное положение является одним из наиболее сложных для исполнения при отсутствии интегрированного подхода и внедрения единой, а не ведомственной системы отчетности (например, отдельно ГИБДД и органов здравоохранения).
- Здравоохранение играет координирующую роль в системе дорожно-транспортной безопасности (рис. 1). Медицинское обеспечение на всех этапах оказания помощи пострадавшим является лишь частной задачей здравоохранения в предупреждении дорожно-транспортного травматизма.

Исследования проблем ДТП в мире показали, что смерти большинства жертв, погибших в результате ДТП до того, как их доставили в больницу, можно было бы избежать [5, 6]. Это относится и к детскому травматизму. Первичная помощь пострадавшим детям является решающим и ключевым моментом спасения жизни

и уменьшения риска последующей инвалидности. В этой проблеме можно выделить 4 равнозначных задачи, решение которых требует принятия безотлагательных мер.

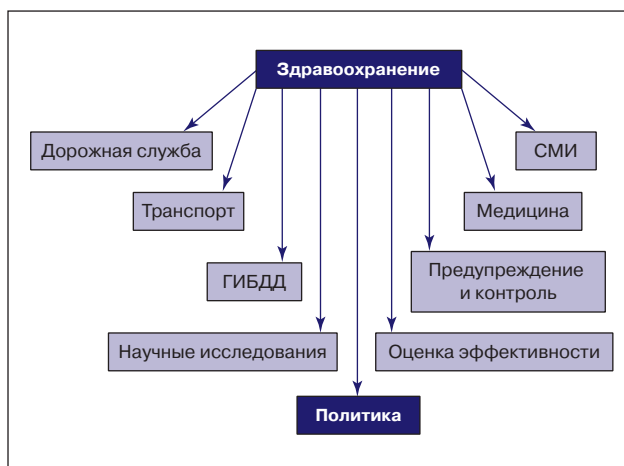
**Быстрота оповещения.** В нашей стране первичное оповещение о происшедшем ДТП хорошо отлажено благодаря широкому распространению мобильной связи, работе диспетчеров Скорой медицинской помощи и Службы спасения с общепринятыми и бесплатными выделенными номерами. С другой стороны, эффективность медицинской помощи напрямую связана с преемственностью между до- и госпитальными этапами. Вместе с тем четкой и своевременной (на этапе транспортировки) передачи информации в специализированный стационар о состоянии пострадавшего ребенка, предполагаемом диагнозе, тяжести повреждений, основных параметрах его жизнедеятельности и их динамике на фоне проводимого лечения на сегодня нет. Это необходимо для принятия организационных мер, таких как подготовка противошоковой палаты, операционных, лабораторных служб, вызов дополнительных специалистов для того, чтобы начать оказание помощи безотлагательно, но и без нарушения текущей работы и создания «авралных» ситуаций в стационаре.

**Время прибытия к месту аварии.** С учетом чрезмерного трафика и быстрого возникновения «пробки» после ДТП решение этого вопроса представляет определенные сложности и требует задействовать альтернативные механизмы оказания помощи пострадавшим другими службами (воздушный транспорт, водители, сотрудники ДПС и ГИБДД), что диктует необходимость их специального обучения. На догоспитальном этапе в связи с особенностями трафика помощь пострадавшим детям проводится бригадой Скорой медицинской помощи по принципу максимальной приближенности к месту ДТП. Вызов может быть передан любой бригаде — от фельдшерской до специализированной, поэтому необходимо внедрение утвержденных и единых протоколов и алгоритмов диагностики и лечения для всех медицинских работников Скорой медицинской помощи.

**Навыки медицинских работников,** оказывающих квалифицированно первую медицинскую помощь. Проведенный нами анализ результатов анкетирования 105 сотрудников, в т.ч. 15 фельдшеров и 90 врачей бригад скорой медицинской помощи различной квалификационной категории и стажем работы более 3 лет показал, что на догоспитальном этапе медицинская помощь была оказана в полном объеме только 57,2% пострадавшим. Таким образом, между такими параметрами, как стаж работы и врачебная категория, и реальными практическими умениями может быть определенная разница, не позволяющая оказывать оптимальную помощь. Следовательно, параллельно с обязательными (1 раз в 5 лет) теоретическими курсами повышения квалификации специалистов необходимо создание обучающих центров с обязательным (не реже 1 раза в год) прохождением всеми работниками (врачи и фельдшеры) кратковременных тренинг-семинаров с практической отработкой навыков в ролевых играх на манекенах.

**Оборудование, оснащение и качество санитарной машины,** необходимые для оказания помощи, и воз-

Рис. 1. Схема межведомственной интеграции



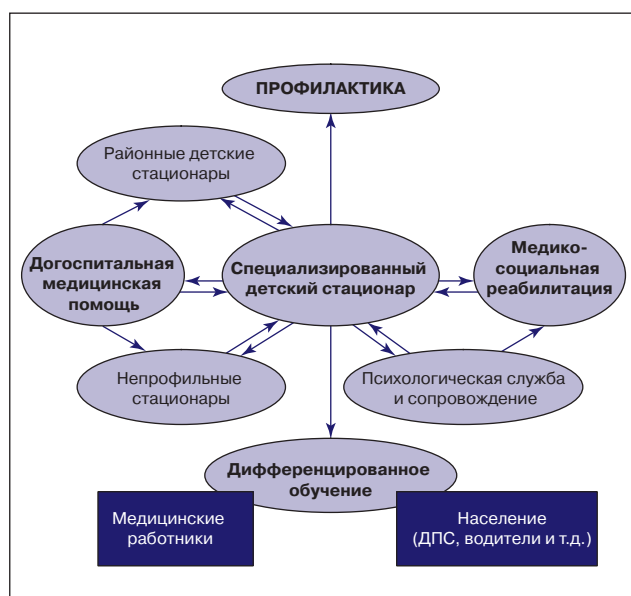
можности транспортировки. Эти вопросы также окончательно не решены и требуют специального анализа и регламентации. Так, например, в последней редакции стандартов оказания медицинской помощи при травмах для Скорой медицинской помощи г. Москвы отсутствует указание на комплектацию и оснащение медицинским оборудованием и аппаратурой различных по специализации бригад. Поскольку любая бригада может быть задействована в оказании первой и квалифицированной помощи на месте ДТП, должен быть единый базовый табель оснащения с учетом различного возраста детей. В настоящее время бригады Скорой медицинской помощи в связи с невозможностью (по любой из указанных выше причин) оказания помощи пострадавшему ребенку в полном объеме вынуждены транспортировать его в непрофильные стационары (например, больницы для взрослых). Подобная практика, к сожалению, ухудшает прогноз для жизни и исходы травмы у ребенка в связи с отсутствием специальных знаний и умений у хирургов общего профиля и требует формирования механизма консультирования (с выездом на место или телекоммуникационно) и преемственности тактики со стороны специализированного детского стационара.

Если первичная догоспитальная помощь преимущественно определяет выживаемость пострадавших, то качество помощи, уменьшение инвалидности определяется госпитальным этапом, знаниями, умениями, подготовленностью к приему пострадавшего, числом специалистов, слаженностью работы дежурной бригады, доступностью диагностических служб, оснащенностью, внедрением новых технологий лечения и последующей реабилитацией.

Вопросы непосредственно лечебно-диагностической тактики при тяжелых сочетанных и/или комбинированных травмах широко изучаются. Меньшее внимание уделяется психосоциальной коррекции пострадавших детей и их родителей. Вместе с тем доказано, что ответ ребенка на проводимое лечение во многом определяется и его психическим состоянием, желанием бороться с травмой, выходом из стресса и выздоровлением.

Идеальным вариантом было бы обязательное включение в штат хирургического стационара психологов,

Рис. 2. Схема внутриведомственной интеграции



которые целенаправленно и планомерно занимались бы психотерапией больных в соответствии с Законом Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Наш опыт показывает, что после привлечения специалистов-психологов к постоянной работе в клинике НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХиТ), у 50–80% детей (в зависимости от возрастной группы), пострадавших в ДТП, отмечалась психологическая реабилитация личности и улучшение качества исхода травмы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирный доклад о предупреждении дорожно-транспортного травматизма. Всемирная организация здравоохранения и Всемирный банк развития. — 2004. — 257 с.
2. Peden M., Krug E., Mohan D. et al. A 5-year WHO strategy for traffic injury prevention. — Geneva: WHO, 2001. — 23 p.
3. Теодоридис К.А. О состоянии дорожной безопасности в странах Европейского союза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1998. — № 3. — С. 48–53.
4. O'Neill B., Mohan D. Reducing motor vehicle crash deaths and injuries in newly motoring countries // British Medical Journal. — 2002. — № 324. — P. 1142–1145.
5. Теодоридис К.А. Медико-социальные аспекты дорожных мототранспортных несчастных случаев в России: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — 2000. — 36 с.
6. Профилактика детского дорожно-транспортного травматизма / Под ред. Ж.П. Дешам. — Европейское региональное бюро ВОЗ, 1991. — 75 с.
7. Профилактика детского дорожно-транспортного травматизма / Под ред. В.Н. Кирьянова. — М.: Третий Рим, 2008. — 160 с.

Важным этапом в обеспечении эффективного оказания помощи детям, пострадавшим в ДТП, является и системная реабилитация. Как показывают результаты работы клиники НИИ НДХиТ, примерно 15–20% детей нуждаются в повторных госпитализациях и восстановительном лечении. В зависимости от требуемого объема реабилитационной помощи кроме стандартных возможностей амбулаторно-поликлинического лечения для детей с легкими и среднетяжелыми травмами целесообразно создание специальных отделений восстановительного лечения на базе хирургических детских стационаров. Это позволит избежать госпитализации детей с последствиями травм вместе с детьми, находящимися в остром периоде травмы, что необходимо для снижения психологического стресса и облегчения работы медицинского персонала в связи со значительным различием в потребностях по лечению и уходу. Санаторно-курортное лечение сохраняет свое важнейшее место в системе комплексной реабилитации. Помещение ребенка в санаторий должно быть не только рекомендацией при выписке ребенка, но и следующим шагом лечения, что требует налаженного контакта между госпиталем, санаторием и службой социальной защиты населения.

Таким образом, нам представляется (рис. 2), что в рамках общей стратегии интеграции как основы решения проблемы дорожно-транспортного травматизма и детской дорожно-транспортной безопасности в частности специализированный хирургический стационар должен стать координирующим центром, решающим вопросы профилактики, дифференцированного обучения медицинских работников и населения, преемственного лечения на до- и госпитальном этапах, медико-социальной реабилитации.

8. Hasselberg M., Laflamme L., Ringback Wetoft G. Socio-economic differences in road traffic during childhood and youth: a closer look in different kinds of road user // J. Epidemiol. Community Health. — 2001. — V. 55, № 12. — P. 858–862.
9. Haddon J.W. The changing approach to the epidemiology, prevention, and amelioration of trauma: the transition to approaches etiologically rather than descriptively // Am. J. Public. Health. — 1968. — № 58. — P. 1431–1438.
10. Демографическая ситуация в современной России: проблемы и перспективы / Под ред. А.Ф. Цыба. — М.: Травант, 2009. — 523 с.
11. Odero W., Garner P., Zwi A. Road traffic injuries in developing countries: a comprehensive review of epidemiologic studies // Tropical Medicine International Health. — 1997. — V. 2, № 5. — P. 445–460.
12. Henderson M. Public health and road safety: why can't we live with our roads? Report on conference «Keeping patients and doctors together». — Sydney, 1990.

В.Ю. Альбицкий, Н.И. Макеев, Е.В. Антонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Теоретические подходы к составлению программы (анкеты) исследования здоровьесберегающего поведения подростков в возрасте 15–17 лет

### Контактная информация:

Макеев Николай Иванович, аспирант отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-55-96

Статья поступила: 12.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

23

В статье отражены основные этапы разработки анкеты по изучению особенностей здоровьесберегающего поведения подростков в возрасте 15–17 лет и влияющих на него факторов. Необходимым условием при составлении опросников для подростков является учет специфики изменений, происходящих в этом возрасте. Результаты анкетирования смогут помочь при распределении подростков по группам, исходя из критериев психологической совместимости, преимущественных поведенческих факторов риска, ценностных установок и т.д. Это создает условия для оптимизации работы по формированию устойчивого здоровьесберегающего поведения.

**Ключевые слова:** подростки, здоровьесберегающее поведение, анкетирование.

Подростковый возраст — один из критических этапов в жизни человека. Изучение здоровья подростков имеет важное значение для прогнозирования трудового, репродуктивного, оборонного потенциала страны [1]. По мнению многих авторов, основным

резервом снижения потерь здоровья является профилактика поведенческих факторов риска [2]. Под здоровьесберегающим (самосохранительным) поведением понимается система действий, направленных на формирование и сохранение здоровья, сниже-

V.Yu. Al'bitskiy, N.I. Makeev, Ye.V. Antonova

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

## Theoretic approaches to the working out program (questionnaire) of health-saving behavior study in adolescents of 15–17 years old

The article reflects basic stages of development of questionnaire studying peculiarities of health-saving behavior of adolescents of 15–17 years old, and factors influencing on it. Necessary condition to the questionnaires' working out is to keep in mind the specific changes, taking place in this age. The results of questionnaire may be useful in distribution of adolescents into groups depending on criteria of psychological compatibility, primary behavioral risk factors, attitude, etc. It creates conditions for the optimization of work in the field of stable health-saving behavior.

**Key words:** adolescents, health-saving, questionnaire.

ние заболеваемости и увеличение продолжительности жизни. Традиционные параметры самосохранительного поведения включают отношение к собственному здоровью, медицинскую активность, отношение к физической культуре и спорту, к употреблению психоактивных веществ, репродуктивные установки и сексуальное поведение [3, 4].

В Научном центре здоровья детей РАМН была разработана анкета по изучению здоровьесберегающего поведения подростков. Ключевым звеном, отличающим ее от традиционных методик изучения поведения в медицинских исследованиях, является использование психологических приемов, повышающих достоверность получаемой информации. В статье отражены основные теоретические подходы с позиций психологии и медицинской социологии, использованные в процессе работы. Программа была составлена при помощи старшего преподавателя кафедры психологии личности МГУ А. В. Цветкова.

Необходимое условие при составлении подростковых опросников — учет специфики изменений, происходящих в этом возрасте. По мере взросления подросток существенно меняется:

- а) подвержен изменениям, происходящим с телом, в связи с процессом полового созревания;
- б) приобретает новые познавательные возможности;
- в) выстраивает иерархию мотивов, определяющих сферу его предпочтений;
- г) вырабатывает новые способы регуляции своего поведения (учится управлять собой);
- д) формирует собственные взгляды на происходящие события;
- е) делает первые жизненные выборы (профессия, любимый человек, направление саморазвития и т. п.);
- ж) устанавливает новые отношения с родителями с учетом роста самостоятельности и независимости;
- з) вступает в избирательные межличностные отношения дружбы и любви со сверстниками [5].

В 1-й части анкеты содержится блок вопросов по изучению традиционных параметров здоровьесберегающего поведения; 2-я часть направлена на выявление склонности подростков к реализации различных форм девиантного (отклоняющегося) поведения. Первый блок составлен на основе существующих опросников. Ряд немаловажных вопросов пришлось убрать, ибо опыт проведения подобных исследований позволяет утверждать, что количество правдивых ответов в данной возрастной группе ничтожно мало. Некоторую часть деликатных вопросов необходимо было оставить, так как их анализ представлял принципиальную ценность для оценки здоровьесберегающего поведения. В этом случае вопросы были переформулированы и распределены по анкете таким образом, чтобы максимально скомпенсировать возможную негативную реакцию и усталость респондентов.

Анкета составлена в форме тестовых вопросов с предложенными вариантами ответов. На некоторые вопросы разрешалось дать более одного ответа.

После предварительной апробации мужского и женского вариантов анкеты у 15-летних испытуемых стала очевидной необходимость сократить количество вопросов, чтобы минимизировать фактор усталости. Также было отмечено, что девочки относятся к заполнению анкет более ответственно, но им сложно отказаться от коллегиального обсуждения, хотя это и запрещено инструкцией.

Таким образом, первый блок содержит всего 48 вопросов (в предыдущих анкетах по изучению здоровьесберегающего поведения их было более 100), при этом мы старались сохранить в них ключевую информацию для оценки каждого параметра.

Вопросы об отношении подростков к собственному здоровью наиболее важны и безопасны с точки зрения возможных негативных реакций; их было решено поместить в начало анкеты. Несмотря на то, что таких вопросов было всего 9, результаты их обработки дали обширную информацию по исследуемой проблеме.

Программа составлена для подростков в возрасте 15–17 лет с учетом положений теории Д. Б. Эльконина [6]. Приоритетным направлением развития в этом возрасте является учебно-профессиональное самоопределение, поэтому в большинстве вопросов об отношении к здоровью стоят ценностные категории, соответствующие данному направлению развития. Таким образом, допускается возможность рассматривать здоровье и в прикладном значении.

Далее следуют вопросы о медицинской активности и информированности. Они выявляют частоту обращаемости к врачу, повод, причины необращаемости, уровень самооценки знаний о профилактике различных заболеваний.

Вопросы об отношении к физической культуре и спорту составлены максимально просто, без ранжирования ответов в таблицах. Это сделано для того, чтобы компенсировать усталость респондентов и избежать эффекта «зависания». Данный блок необходим для получения формальной информации, а причины, определившие тот или иной ответ, будут выявлены посредством анализа других разделов анкеты.

Отношение к употреблению алкоголя и психоактивных веществ — один из самых емких и трудно изучаемых параметров здоровьесберегающего поведения. Этому разделу посвящено 16 вопросов. Изучаются частота употребления алкоголя, вид предпочитаемых спиртных напитков, причины их употребления. 10 вопросов посвящены проблеме курения. Столь серьезное внимание к данному вопросу не случайно: наряду с информацией, касающейся одного из серьезнейших поведенческих факторов риска для здоровья, возможно получение сведений о влиянии негативного родительского примера. В том случае, если родители злоупотребляют алкоголем или наркотическими веществами, большинство подростков откажутся это подтвердить, однако информацию о том, курят ли их родители и как это влияет на поведение самих подростков, получить можно.

Вопросы об употреблении подростками наркотических веществ составлены в сослагательной форме, при этом целью было не получение информации о том, какой

процент подростков постоянно употребляет наркотики, а выяснение общей ситуации по данной проблеме. Получить достоверную информацию, используя прямые вопросы по интересующим исследователя проблем, не представляется возможным, поскольку проблемы носят личностно и социально нежелательный характер. При этом недостоверные ответы могут быть как положительными, так и отрицательными. Если подросток испытывает давление социокультурных норм, стыд, боится наказания, он может дать недостоверный отрицательный ответ. С другой стороны, если он идентифицирует себя с субкультурами, пример человека, принимающего наркотики, может быть авторитетным, даже если сам подросток никогда их не пробовал; в этом случае испытуемые могут давать недостоверные положительные ответы и, как итог, мы получим «гипердиагностику» проблемы. Многие исследователи для разрешения подобных ситуаций предлагают заполнять анкеты анонимно. Это повышает достоверность полученной информации, но не до той степени, при которой есть смысл проводить ее анализ.

Репродуктивное поведение оценивали по следующим параметрам: отношение к добрым сексуальным контактам, отношение к абортам, информированность по поводу средств предохранения, репродуктивные установки и т.д. Прямых вопросов о личной сексуальной активности в анкете, исходя из описанных выше причин, нет.

В конце 1-й части анкеты предлагается ответить на ряд дополнительных вопросов: сколько времени респондент проводит за компьютером и телевизором, что является основным объектом его внимания, сколько

времени у него остается на то, чтобы гулять на свежем воздухе и т.п. Тенденции последних лет показывают, что проблема компьютерной и интернет-зависимости, зависимости от мобильной связи достойна выделения в самостоятельную нозологическую форму. Она может рассматриваться не только как явная угроза психическому здоровью, но и как причина увеличения общей заболеваемости у подростков [7].

Второй блок представляет собой стандартизированный тест-опросник, предназначенный для измерения готовности (склонности) подростков к реализации различных форм отклоняющегося поведения. Шкалы опросника делятся на содержательные и служебную. Содержательные направлены на измерение психологических форм девиантного поведения, т.е. социальных и личностных установок, стоящих за этими поведенческими проявлениями. Служебная шкала предназначена определить предрасположенность испытуемого представлять о себе социально-одобряемую информацию и оценку достоверности результатов опросника в целом. Результаты анкетирования смогут помочь при распределении подростков по группам, исходя из критериев психологической совместимости, преимущественных поведенческих факторов риска, ценностных установок и т.д. Это должно существенно облегчить работу по формированию устойчивого здоровьесберегающего поведения. Другой, более рациональной областью применения данной программы, является получение информации об общем состоянии проблемы на популяционном уровне. Это наиболее актуально на начальном этапе проектирования технологий здоровьесбережения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Яковлева Т.В. и соавт. Региональные особенности смертности детского населения России // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 8–10.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. — Избранные очерки. — М., 2005. — С. 192.
3. Абросимова М.Ю., Альбицкий В.Ю., Галлямова Ю.А. и соавт. Здоровье молодежи. — Казань: Медицина, 2007. — 220 с.
4. Журавлева И.В. Поведенческий фактор и здоровье населения // Здоровье человека в условиях НТР. Методические аспекты. — Новосибирск: Наука, 1989. — С. 72.

5. Карабанова О.А. Возрастная психология. — М., 2005. — С. 216–218.
6. Эльконин Д.Б. Избранные психологические труды. — М., 1989. — 560 с.
7. Young K., Pistner M., O'Mara J., Buchanan J. Cyber-disorders: the mental health concern for the new millennium. 107th APA convention: University of Pittsburgh, 1999.

## Письмо в редакцию

### Уважаемый профессор Баранов!

Пишу Вам, чтобы поблагодарить за приглашение быть членом Научного Комитета, а также и за возможность внести свой вклад в IV Европейский конгресс педиатров EUROPAEDIATRICS-2009 в качестве докладчика.

У меня нет никаких сомнений, что Конгресс прошел с большим успехом. Он останется для многих из нас незабываемым событием, и определенно большим

шагом для укрепления здоровья детей в разных странах.

Спасибо за Вашу превосходную инициативу и большую работу.

Надеюсь на продолжение контактов в будущем.

С наилучшими пожеланиями  
профессор V. Usonis,  
руководитель Университетского  
центра педиатрии  
(Вильнюс, Литва)

### Уважаемый профессор Баранов!

Большое спасибо.

Это была честь для меня принять участие в IV Европейском конгрессе педиатров, который был отлично организован.

Я с нетерпением жду будущего сотрудничества.

С наилучшими пожеланиями,  
Franco Chiarelli,  
Президент Европейского общества  
эндокринологов, Италия

М.Д. Бакрадзе

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Госпитализация и амбулаторное лечение детей: преимущества и риски

## Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 21.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

За последние 20 лет потребность в стационарной педиатрической помощи снизилась благодаря внедрению инновационных методов лечения, что вызвало необходимость решать вопросы, связанные с амбулаторным лечением. В статье представлен анализ преимуществ и недостатков сложившейся практики ведения детей с острыми заболеваниями на амбулаторном и стационарном этапах. Показано, что численность коек (в расчете на 10 тыс. детей в возрасте 0–14 лет) варьирует от 4–5 в США до 90 в РФ, с тенденцией к концентрации коек в крупных стационарах. Основная причина госпитализаций — нозокомиальная респираторная (до 40% случаев) и ротавирусная (до 25%, госпитализированных в эпидемический сезон) инфекции. Отмечено, что сокращение пребывания в стационаре детей с острыми заболеваниями и внедрение стационарозамещающих технологий (дневной стационар) для детей с хронической патологией способно снизить заболеваемость нозокомиальными инфекциями. Уменьшить потребность в стационарном пребывании способна оптимизация амбулаторной помощи детям, в частности, сокращение посещений больного на дому и использование диагностических возможностей поликлиник для нужд острых больных.

**Ключевые слова:** дети, госпитализация, амбулаторное лечение.

Система охраны материнства и детства в СССР сложилась после Октябрьской революции. Это была целиком государственная система; она базировалась на основных принципах советского здравоохранения: государственном характере, единстве медицины, социально-профилактической направленности, плановом развитии, активном участии населения и внедрении в практику научных достижений. Заслугами этой системы стал всеобщий охват медицинской помощью детей и участковый принцип работы детских поликлиник по системе единого педиатра.

Эта система вполне сформировалась к началу Великой Отечественной войны. В военные годы число больничных коек для детей значительно увеличилось — к 1942 г. на 28% (в восточных областях РСФСР). Характерно, что прирост шел, в первую очередь, за счет детских инфекционных коек, что позволило полностью обеспечить госпитализацию больных дифтерией и скарлатиной, а также пациентов с осложненными случаями коклюша и кори. Важным этапом развития здравоохранения явилась попытка объединения больниц с поликлиниками в 1960-е годы. Она отражала настоящую потреб-

M.D. Bakradze

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

## Hospitalization and ambulatory treatment of children: advantages and risks

The need in hospitalization of pediatric patients was significantly decreased in last 20 years due to including of innovative methods of treatment into the practice. This fact led to arising of questions, related to ambulatory treatment. The article presents analysis of advantages and shortcomings of present being practice of children's with acute diseases management at ambulatory and hospital stages. It was shown that the number of beds (calculated to 10 000 children under the age 0–14 years old) is differ from 4–5 in USA to 90 in Russian Federation, with tendency to beds' concentration in large hospitals. The main reason of hospitalization is nosocomial respiratory (up to 40% of cases) and rotaviral (up to 25% of cases in epidemic season) infections. It was marker, that shortening of stay in hospital and implementation of hospital-replacing technologies (day hospital) for the treatment of children with chronic pathology can decrease the rate of morbidity with nosocomial infections. Lessening the need in hospital stay can be realized by optimization of ambulatory care, particularly, shortening of patient's visits at home, and using diagnostic abilities of out-patient clinics for the needs of patients with acute diseases.

**Key words:** children, hospitalization, ambulatory treatment.

ность в создании непрерывного процесса наблюдения за ребенком и коррекции возникших отклонений его здоровья, а также повышения квалификации участковых педиатров путем их непрерывного обучения в процессе работы в стационаре. Этот проект, однако, не увенчался успехом, и в последующие годы поликлиники вновь стали работать отдельно от больниц.

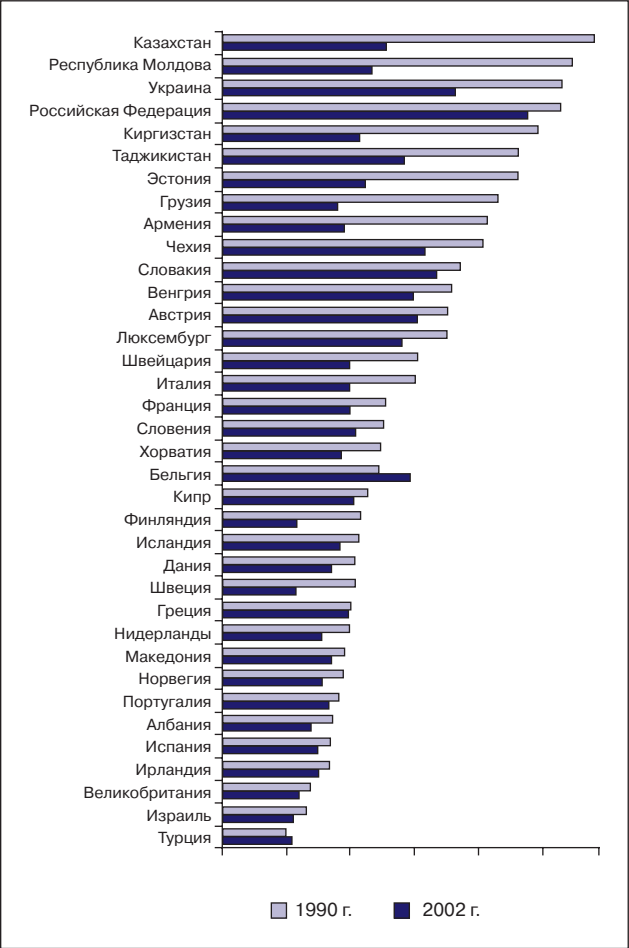
С самого начала организации поликлиник в России обслуживание остро заболевших детей осуществлялось на дому. Это было оправданно в случае неконтролируемых острозаразных детских инфекций при отсутствии в поликлиниках условий для изоляции обратившихся. В первой четверти XX века помощь на дому была распространена и в большинстве экономически развитых стран, однако уже в 1930-е годы она была свернута из-за необходимости проведения дополнительных исследований больного.

В условиях преобладания сельского населения, больших расстояний между населенными пунктами, а также высокой плотности городской популяции, — все это привело к увеличению числа педиатрических коек в последней четверти XX века до уровня, достигнутого в 1990 г. 309,6 тыс., или около 100 коек на 10 тыс. детей (это намного больше, чем в развитых странах, что отражало различия как в демографической ситуации, так и в системах организации здравоохранения).

В конце XX века тенденция к сокращению коек наметилась во всех странах, что отражало расширение возможностей обследования и лечения в амбулаторных условиях. Как видно из данных, представленных на рис. 1, существенное сокращение коечного фонда происходило в странах бывшего СССР, однако и в большинстве других стран этот процесс шел весьма интенсивно. В России в течение последнего 20-летия на фоне сокращения рождаемости происходило и сокращение коечного фонда для детей (рис. 2). К 2007 г. число коек уменьшилось на 38,5% (до 190,2 тыс.), однако стандартизированный показатель (на 10 тыс. детей в возрасте 0–14 лет) остался на уровне 1990-х годов — 91,3. Таким образом, обеспеченность койками практически не сократилась.

Уменьшение педиатрического коечного фонда происходило наряду с изменением его структуры — главным образом, за счет детских отделений многопрофильных больниц, о чем свидетельствуют, например, данные по Республике Татарстан (табл. 1). Эти данные иллюстрируют процесс концентрации коечного фонда в более крупных больницах, прежде всего специализированных.

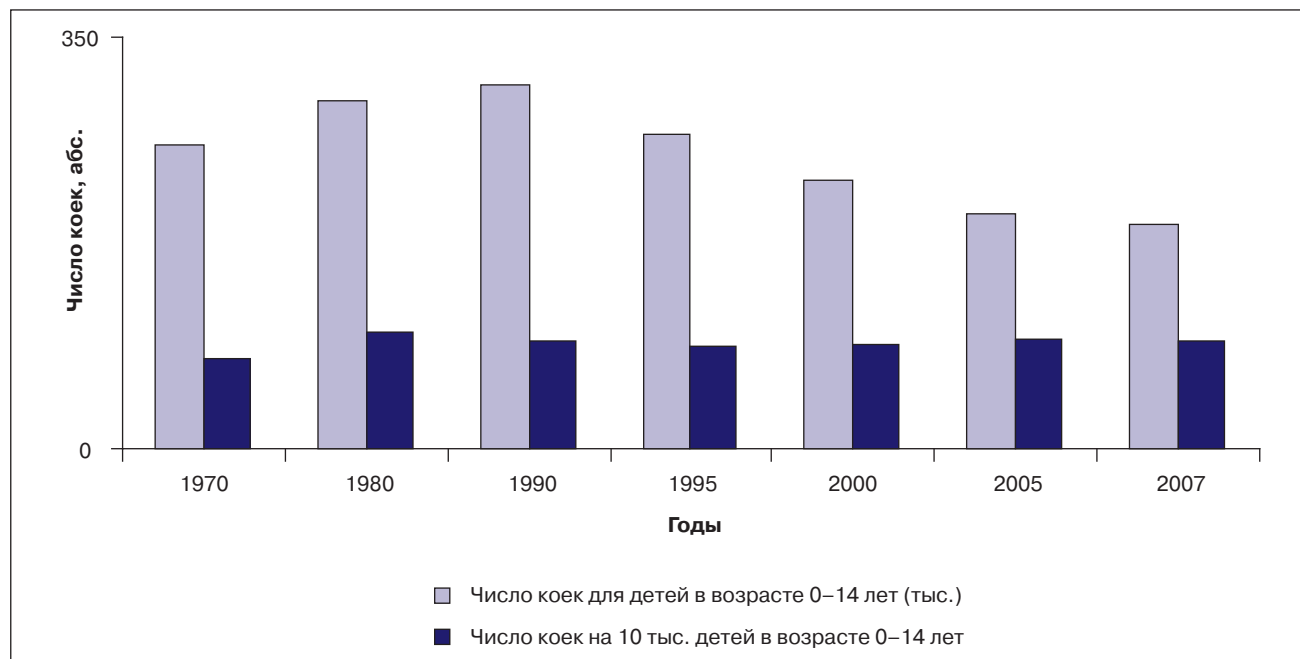
**Рис. 1.** Динамика коечного фонда для больных с острым состоянием (на 100 тыс. населения) в 1990 и 2002 гг. (или более поздний год, если есть соответствующие данные) [15]



За тот же период численность коек для детей сокращалась и в большинстве экономически развитых стран, где, в итоге, обеспеченность ими оказалась на порядок ниже, чем в РФ. Так, в штате Калифорния (США) между 1998 и 2007 гг. число детских коек более чем в 60 больницах сократилось на 800 (на 19%). В результате, педиатрическая стационарная помощь сконцентрировалась в 8 региональных детских больницах, а обеспеченность лицензированными педиа-

**Таблица 1.** Структура коечного фонда для детей и показатели госпитализации в стационарах разного уровня в Республике Татарстан в 1991 и 2002 гг. [2]

| Показатель                              | Число детских коек |             | Госпитализировано детей (×1000) |              | Доля госпитализации, % |      |
|-----------------------------------------|--------------------|-------------|---------------------------------|--------------|------------------------|------|
|                                         | 1991               | 2002        | 1991                            | 2002         | 1991                   | 2002 |
| Годы                                    |                    |             |                                 |              |                        |      |
| ЦРБ, другие общие больницы              | 4514               | 2601 (-42%) | 71,9                            | 52,7 (-28%)  | 60                     | 37   |
| Детские больницы                        | 2616               | 2866 (+10%) | 48,9                            | 88,9 (+82%)  | 40                     | 53   |
| Всего                                   | 7130               | 5467 (-23%) | 117,2                           | 141,6 (+17%) | —                      | —    |
| Число коек на 10 тыс. детей             | 81,3               | 78,1 (-4%)  | —                               | —            | —                      | —    |
| Общепедиатрические койки                | 4991               | 2902 (-49%) | —                               | —            | 70                     | 53   |
| Специализированные педиатрические койки | 2139               | 2565 (+20%) | —                               | —            | 30                     | 47   |

**Рис. 2.** Динамика численности коек для детей в возрасте 0–14 лет в России [16]

трическими койками (без коек для новорожденных) снизилась до 4–5 на 10 тыс. детей [1].

Хотя численность детских коек отражает действие многих факторов, в том числе исторических традиций, тенденция к сокращению коек основывается как на улучшении амбулаторной помощи, так и на рационализации работы больницы.

Среди факторов, стимулирующих сокращение численности коек для детей, наиболее значимыми представляются:

- повышение доступности амбулаторной диагностики;
- упрощение терапевтических приемов, в частности, внедрение оральных форм антибиотиков и оральной регидратации;
- улучшение условий для лечения на дому.

Параллельно совершенствовались и методы лечения в стационаре, сокращалась средняя длительность пребывания больного на койке. Так, в США в течение последнего 10-летия она держится на уровне 4–5 дней, тогда как в РФ — превышает 14, что существенно увеличивает нагрузку на стационар [2].

Сокращение числа коек в ряде стран явилось важной частью реформы здравоохранения, способом преодоления экономических трудностей и попыткой сократить расходы на дорогостоящие койки. Очевидно, что избыток коек в России усугубляет проблемы финансирования здравоохранения.

Как амбулаторное, так и стационарное лечение имеет свои плюсы и минусы (табл. 2). Естественно, что более сложные и тяжелые больные должны лечиться в стационаре, однако это связано с определенными рисками. С другой стороны, без создания условий для полноценного обследования в поликлинике амбулаторное лечение даже не очень сложного больного может быть затруднительным.

В странах с системой обслуживания детей на первичном уровне врачами общей практики (семейными врачами) последние проходят основательную подготовку по педиатрии на последипломном уровне; педиатры в этих условиях выступают как специалисты второго уровня. В России попытки ликвидировать первичную педиатрическую помощь в 1990-х годах были с успехом пресечены

Союзом педиатров России, поскольку уровень подготовки семейных врачей по педиатрии у нас не сравним с уровнем педиатров. И во всем мире также наблюдается отчетливая тенденция к повышению роли педиатров в оказании первичной помощи детям — даже в странах, где сильна традиция семейного врача. Так, в США, по данным Национального статистического управления (2008), с 1990 по 2006 гг. число врачей общей практики увеличилось с 214 до 301 тыс. (на 40%), а педиатров первичной помощи — с 36 до 57 тыс. (на 60%) [3].

В России сокращение числа коек идет медленными темпами по ряду причин, прежде всего вследствие трудностей с определением потребности в койках. Отсутствие исследований служб здравоохранения, в частности, оценки эффективности работы больниц, трудности в определении оптимальной длительности лечения привели к созданию нереалистичных стандартов лечения. Существенными также оказались опасения, что уменьшение коечного фонда может привести к сокращению бюджета здравоохранения и нарушению интересов разных категорий работников. Более того, уменьшение числа коек ведет к существенному сужению возможностей больницы, которые зависят от величины коечного фонда.

Есть, однако, основания полагать, что сокращению коечного фонда препятствуют и особенности поликлинического обслуживания. В России остро заболевшего ребенка посещает на дому участковый врач, вечером и ночью — врач неотложной или скорой помощи. В большинстве поликлиник остро заболевший ребенок не обслуживается. Эта практика, введенная в 1930-е гг. из-за риска перекрестной инфекции, сейчас стала тормозом в расширении амбулаторной помощи детям. Сегодня эта система, затрудняющая амбулаторное обследование остро заболевшего ребенка, стала основной причиной избыточной госпитализации; неоправданного применения антибиотиков; медленного роста квалификации участкового врача, не наблюдающего более тяжелых больных в остром состоянии.

Несомненно, избыточная госпитализация связана с трудностями в диагностике при посещении ребенка с лихорадкой на дому. При обследовании в поликлинике (осмотр, рентгенография, выполнение анализов крови и мочи

**Таблица 2.** Преимущества и риски амбулаторного и стационарного лечения

| Амбулаторное лечение                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Стационарное лечение                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Преимущества                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Риски                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Преимущества                                                                                                                                                                                                           | Риски                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сохранение привычного окружения ребенка</li> <li>• Отсутствие дополнительных контактов с источниками инфекции</li> <li>• Наблюдение ребенка одним и тем же врачом в течение всей болезни</li> <li>• Отсутствие нарушений в функционировании семьи</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сложность в организации лабораторного и интроскопического обследования</li> <li>• Трудность мониторинга состояния больного</li> <li>• Сложности повышения квалификации педиатра</li> <li>• Трудности ухода за некоторыми категориями больных</li> <li>• Необходимость для родителей взять на себя уход за больным ребенком</li> <li>• Несоответствие жилищных условий потребностям больного</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Большие возможности диагностики и лечения</li> <li>• Специализация</li> <li>• Высокая квалификация врачей</li> <li>• Возможность мониторинга и интенсивной терапии</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушение привычного окружения</li> <li>• Психологическая депривация</li> <li>• Нозокомиальная инфекция</li> <li>• Высокая стоимость койки</li> </ul> |

в начале заболевания) значительная часть детей могла бы лечиться дома. Запрет на посещение поликлиники остро заболевшим ребенком — анахронизм; создание соответствующих условий для этого позволило бы резко сократить количество необоснованных случаев госпитализации.

Оценка практики госпитализации детей с острой патологией, проведенная в рамках договора № 6-ДК между ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН» и мэрией г. Москвы, показала, что среди детей, госпитализированных в грудное и боксированное отделения одного из крупных московских многопрофильных педиатрических стационаров, большинство не нуждались в стационарном лечении: 80% детей с неосложненными формами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), 74% — с обструктивным бронхитом, до 30% — с пневмонией и инфекцией мочевых путей. Их госпитализации можно было бы избежать при условии проведения в поликлинике анализов мочи и крови, отоскопии, рентгеновского исследования, консультаций со специалистами (оториноларингологом, урологом и др.).

Избыточная госпитализация детей с нетяжелыми, не требующими специальных методов лечения заболеваниями в условиях крупного города с развитой сетью амбулаторной помощи является расточительной. Можно без преувеличения считать, что при изменении подходов к госпитализации, коечный фонд, знания и опыт работающих в больницах специалистов могут использоваться в 2–3 раза рациональнее.

Сократить потребность в койках можно и путем внедрения в работу поликлиник современных рекомендаций по диагностике и лечению, что уменьшит саму потребность в госпитализации больных. Так, внедрение в амбулаторную практику врачей 2 поликлиник стандартов (алгоритмов) диагностики пневмонии, предложенных ВОЗ, а также возможности рентгенографии в остром периоде, позволило сократить число госпитализируемых детей с ОРВИ в несколько раз (рис. 3).

Избыточная госпитализация во многом проводится с диагностической целью, что оправдано в условиях обслуживания детей с острым заболеванием на дому. В сложившейся ситуации, деонтологически и экономически целесообразно было бы создание отделений неотложной (догоспитальной) помощи, которые широко распространены за рубежом, но отсутствуют в большинстве детских больниц России. В таких отделениях больных обследуют

до госпитализации и проводят неотложное лечение (купирование температурной реакции, обструктивных явлений, введение спазмолитиков, регидратацию и т.д.). Больных, которые могут продолжать лечение в амбулаторных условиях, не госпитализируют. Дополнительные штатов или бюджета это не потребует, если провести перерасчет нагрузки, изменить нормативы и т.д.

Сложность в проведении параклинического обследования больного ребенка на дому — одна из важных причин избыточного применения антибиотиков, которое может достигать до 60–80% у больных с респираторными инфекциями и, в лучшем случае, не бывает ниже 25–30% [4]. В то же время, при использовании простых методов можно существенно сократить потребность в антибиотиках при вирусных инфекциях (табл. 3).

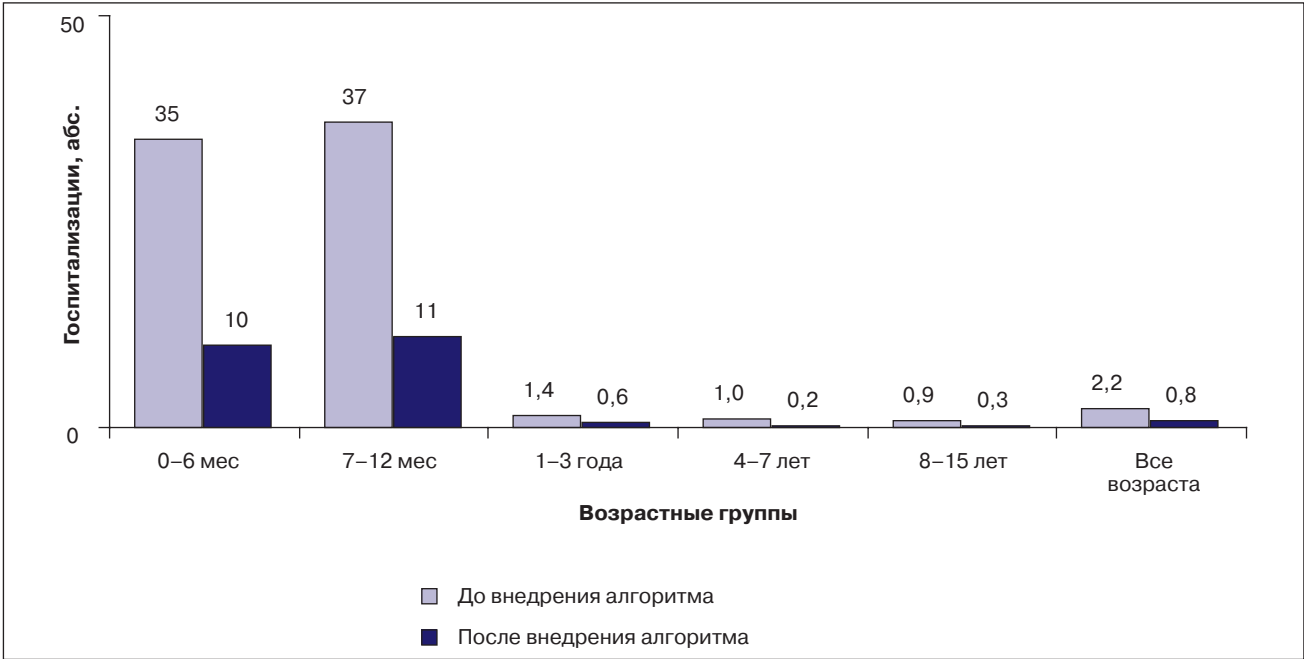
В отличие от педиатров, работающих в стационарах, у врачей амбулаторного звена хуже условия для профессионального роста. Они реже пользуются рекомендациями по диагностике и лечению; новые методы внедряются медленнее. Будучи лишены возможности обсуждения, педиатры амбулаторного звена часто находятся под влиянием таких факторов, как «групповые поверья» и принятие решения на основе своих представлений. Так, использование антибиотиков во многом определяется выраженностью клинической симптоматики, в частности, уровнем повышенной температуры и силой кашля [5].

Мы выявили значительные различия в практике применения участковыми врачами антибиотиков у однопятных больных даже в одной и той же поликлинике [6].

Наряду с избыточным направлением больных в стационар, нерациональное использование коечного фонда связано с неправомерно большой длительностью пребывания пациентов в больнице. Помимо неоправданного расхода ресурсов, это чревато развитием и распространением внутрибольничной инфекции. Яркий пример — внутрибольничная суперинфекция респираторными вирусами. Наши данные показывают, что частота респираторно-вирусной суперинфекции экспоненциально возрастает с увеличением срока госпитализации детей и после 10-го дня пребывания в стационаре достигает 40% и более [7]. Кроме того, частота суперинфекции повышается с увеличением срока от начала заболевания.

Важной проблемой является и внутрибольничная ротавирусная инфекция [8]. По данным зарубежных авторов, 91–94% всех случаев внутрибольничной диареи

**Рис. 3.** Уровень госпитализации детей с ОРВИ до (47 тыс. визитов) и после (59 тыс. визитов) внедрения алгоритма диагностики пневмонии ВОЗ (по данным 2 поликлиник) [17]



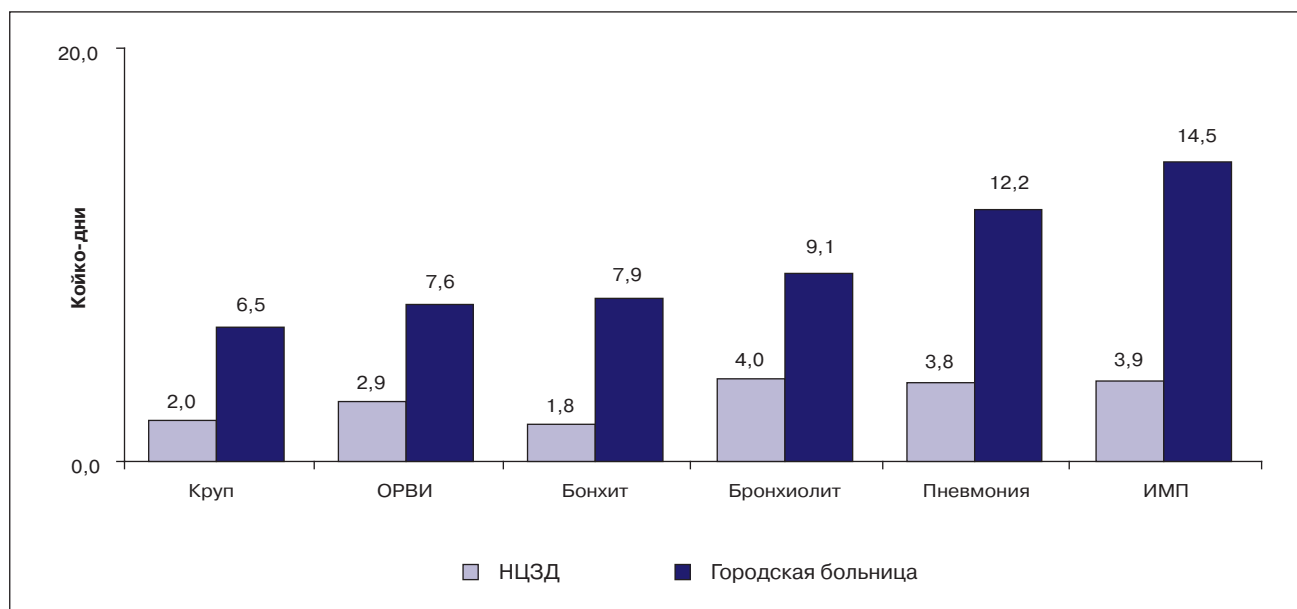
**Таблица 3.** Частота неоправданного использования антибиотиков у детей с ОРВИ в амбулаторных условиях и в стационаре НЦЗД РАМН

| Контингент больных                                                                                                                     | Частота неоправданного использования антибиотиков, % |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2 городские поликлиники Москва (675 эпизодов неосложненной ОРВИ, ларингита, бронхита у 276 детей в возрасте 0–5 лет)                   | 31                                                   |
| Стационар НЦЗД РАМН (726 детей в возрасте 0–5 лет с неосложненной ОРВИ, крупом, бронхитом, бронхиолитом, ротавирусным гастроэнтеритом) | 2                                                    |

обусловлено вирусами, причем главным этиологическим фактором является именно ротавирус [9, 10]. При этом нозокомиальная форма инфекции составляет, по разным данным, от 50 до 70% всех случаев ротавирусной инфекции [11]. Внутрибольничное инфицирование ротавирусом, помимо собственно медицинского аспекта, влечет за собой увеличение сроков госпитализации на 3–5 дней [12], необходимость введения дополнительных санитарно-эпидемиологических мероприятий в отделении и, как итог, — дополнительные затраты. Основным общепризнанным методом борьбы с распространением нозокомиальной ротавирусной инфекции считается жесткое соблюдение гигиенических мер в отделениях педиатрического профиля. Вместе с тем, сокращение длительности пребывания ребенка в стационаре также является эффективным методом профилактики этой патологии. При сравнении продолжительности лечения детей с наиболее распространенными острыми заболеваниями в многопрофильном педиатрическом стационаре и клинике НЦЗД РАМН мы обнаружили, что, используя только необходимые и достаточные диагностические и лечебные мероприятия, можно сократить продолжительность госпитализации в 2,5–5 раз, при этом от 90 до 100% больных могут быть выписаны уже на 2–5-е сутки (рис. 4). Чтобы исправить положение, необходимо пересмотреть стандарты лечения, особенно стимулирующие излишне длительную госпитализацию.

Второй аспект — долечивание на дому рано выписанных из стационара больных под наблюдением врача стационара, позволяющее сохранить одну и ту же врачебную тактику на протяжении всего периода лечения заболевшего. Такой опыт (стационар на дому для долечивания детей, имеющих соответствующие возможности) накоплен в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН в отношении нетяжелых больных ОРВИ, бронхитом, нетяжелой пневмонией, попавших в стационар без должных показаний [12]. Среди этих больных 2/3 находились в стационаре 3 дня и менее и наблюдались затем 1–2 нед (1–3 посещения) тем же врачом амбулаторно. Эта схема особенно важна у детей с более тяжелыми состояниями, у которых лучше всего оценить динамику процесса может только врач, наблюдавший больного с самого начала лечения. Сокращение госпитализации должно иметь целью не столько экономию бюджетных расходов, сколько рациональное их перераспределение. Так, в Великобритании от сокращения коечного фонда было получено менее 20% ожидавшейся экономии [13]. Показано также, что сокращение срока пребывания в стационаре приводит к удорожанию лечения больного, так как основные расходы приходится на первые дни. В Калифорнии сокращение коек на 11% привело к удорожанию лечения 1 больного на 22% [17]. Поэтому основная цель сокращения продолжительности госпитализации не экономия средств, а уменьшение негативных факторов больничного окру-

**Рис. 4.** Продолжительность среднего койко-дня у больных с острыми состояниями в городской больнице и в стационаре НЦЗД РАМН в 2000–2002 гг.



Примечание.

ИМП — инфекции мочевыводящих путей.

жения для заболевшего ребенка: нарушения привычного уклада жизни, психологической депривации, риска нозокомиальных инфекций.

Таким образом, имеется большое число организационных, методических и научных вопросов, решение которых позволило бы перераспределить имеющиеся ресурсы и поднять на качественно новый уровень медицинскую помощь детям с острыми заболеваниями. Условия для обследования остро заболевших детей есть в большин-

стве детских поликлиник. Такие меры, как расширение диагностических возможностей амбулаторного звена педиатрической помощи, внедрение современных методов обследования и лечения детей, включая стационарозамещающие технологии, а также сокращение продолжительности госпитализации, безусловно, должны найти свое место в современной отечественной педиатрической практике, что будет способствовать совершенствованию и оптимизации медицинской помощи детям.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yoshino, California hospitals cut back pediatric beds. — Los Angeles Times, 25.01.2008.
2. Валиуллина С.А. Пути оптимизации стационарной медицинской помощи детскому населению региона (по материалам Республики Татарстан): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 42 с.
3. U.S. Department of Health and Human Services. CDC, National Center for Health Statistics. National Health Care Surveys. Health, the United States, 2008. Table 111. Doctors of medicine in primary care, by specialty: United States and outlying U.S. areas, selected years 1949–2006. Доступно на: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hsr/hsr08.pdf>.
4. Бондарь Г.Н., Лучанинова В.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 19–22.
5. Brookes-Howell L., Butler C., Hood K. et al. Attitudes and perceptions of doctors and patients to antibiotic use for LRTI in Europe. ESCMID, Helsinki, 16–19 May 2009. — S374. Доступно на: <http://www.escmid.org>.
6. Таточенко В.К., Федоров А.М., Ефимова А.А. и др. О тактике антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний у детей на поликлиническом участке // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 11–14.
7. Таточенко В.К. Нозокомиальные инфекции в педиатрическом стационаре // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 50–53.
8. Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V. et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired

- rotavirus disease // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2006. — V. 25 (Suppl. 1). — P. 12–21.
9. Gianino P., Mastretta E., Longo P. et al. Incidence of nosocomial rotavirus infection, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants // *J. Hosp. Infect.* — 2002. — V. 50. — P. 3–17.
10. Languetin J., Doit C., Cezard J. et al. Pediatric nosocomial diarrhea // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2000. — V. 48. — P. 885–892.
11. Foppa I., Karmaus W., Ehken B. et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 2006. — V. 27, № 6. — P. 633–635.
12. Таточенко В.К. Новые технологии в лечении болезней органов дыхания у детей // *Педиатрия*. — 1995. — № 4. — С. 13–17.
13. Beech R., Larkinson J. Estimating the financial savings from maintaining the level of acute services with fewer hospital beds // *Int. J. Health Planning Management*. — 1990. — V. 5. — P. 89–103.
14. Zwanziger J., Anderson G.M., Haber S.G. et al. Comparison of hospital costs in California, New York, and Canada // *Health Affairs*. — 1993. — V. 12, № 2. — P. 130–139.
15. European health for all databases [database online]. — Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2003.
16. Федеральная служба государственной статистики. Россия в цифрах 8.9. Медицинская помощь женщинам и детям. Доступно на: [http://www.gks.ru/free\\_doc/2008/zdrav\89.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2008/zdrav\89.htm).
17. Стекольников И.А. Диагностические подходы и терапевтическая тактика на разных этапах течения острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 24 с.

А.И. Новиков<sup>1</sup>, Ж.В. Гудинова<sup>1</sup>, А.А. Никитин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Управление Роспотребнадзора по Омской области, Омск

## Заболееваемость сифилисом и гонореей детей в Российской Федерации: региональные различия в 2000–2006 гг.

### Контактная информация:

Никитин Александр Александрович, аспирант кафедры гигиены Омской государственной медицинской академии, ведущий специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области

Адрес: 644001, Омск, ул. 10 лет Октября, д. 98, тел.: (3812) 32-62-15

Статья поступила: 03.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

32

Представлены данные анализа заболеваемости детей в возрасте до 14 лет сифилисом и гонореей на территории России с 2000 по 2006 гг. Отмечено, что уровень заболеваемости детей сифилисом в 2 раза выше, чем гонореей. Выявлено снижение заболеваемости детей в России сифилисом вдвое, гонореей — в 2,4 раза. Установлена существенная межрегиональная вариабельность показателей: лучше всего ситуация в европейской части и на юге страны, хуже — в Сибири и на Дальнем Востоке. Предполагаются социально-макроэкономические и национальные факторы, участвующие в формировании заболеваемости детей в России сифилисом и гонореей.

**Ключевые слова:** дети, сифилис, гонорея, заболеваемость.

Социально-экономические изменения в стране привели к тому, что заболевания инфекциями, передаваемыми половым путем, стали регистрироваться не только среди подростков, но и в группе детей в возрасте 0–14 лет. Ввиду очевидной значимости проблемы возникла необ-

ходимость в изучении заболеваемости детей сифилисом и гонореей на основе концепции социальной медицинской географии [1–4]. Актуальность проведения подобных исследований обусловлена также неблагоприятными тенденциями в заболеваемости сифили-

A.I. Novikov<sup>1</sup>, Zh.V. Gudanova<sup>1</sup>, A.A. Nikitin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Governance of Russian Consumers' Inspectorate of Omsk region, Omsk

## Morbidity with syphilis and gonorrhea in children in Russian Federation: regional differences in 2000–2006 years

The data on children's under the age of 14 years old morbidity with syphilis and gonorrhea analysis around the territory of the Russian Federation during the period from 2000 to 2006 are presented in this article. It is mentioned that the rate of children's morbidity with syphilis has always been 2 times higher than by gonorrhea. The decrease of rate of children's morbidity in Russia with syphilis is reduced twice, with gonorrhea — in 2.4 times. Authors detected essential interregional variability of rates, with the best results in European and South part of the country and with the worst results in Siberia and in the Far East. The social macroeconomic and national factors of children's morbidity formation with syphilis and gonorrhea in Russia, and the various quality of registration of the pathology in regions of the country are supposed.

**Key words:** children, syphilis, gonorrhea, morbidity.

сом взрослого населения на территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение региональных особенностей заболеваемости сифилисом и гонореей детей в Российской Федерации (РФ) с последующей оценкой влияния популяционных социально-гигиенических факторов на формирование указанных форм патологии и разработкой регионально ориентированных программ профилактики.

Для решения поставленных задач использовались официальные данные Федеральной службы Роспотребнадзора по заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет сифилисом и гонореей на всех территориях Российской Федерации за период с 2000 по 2006 гг. [6].

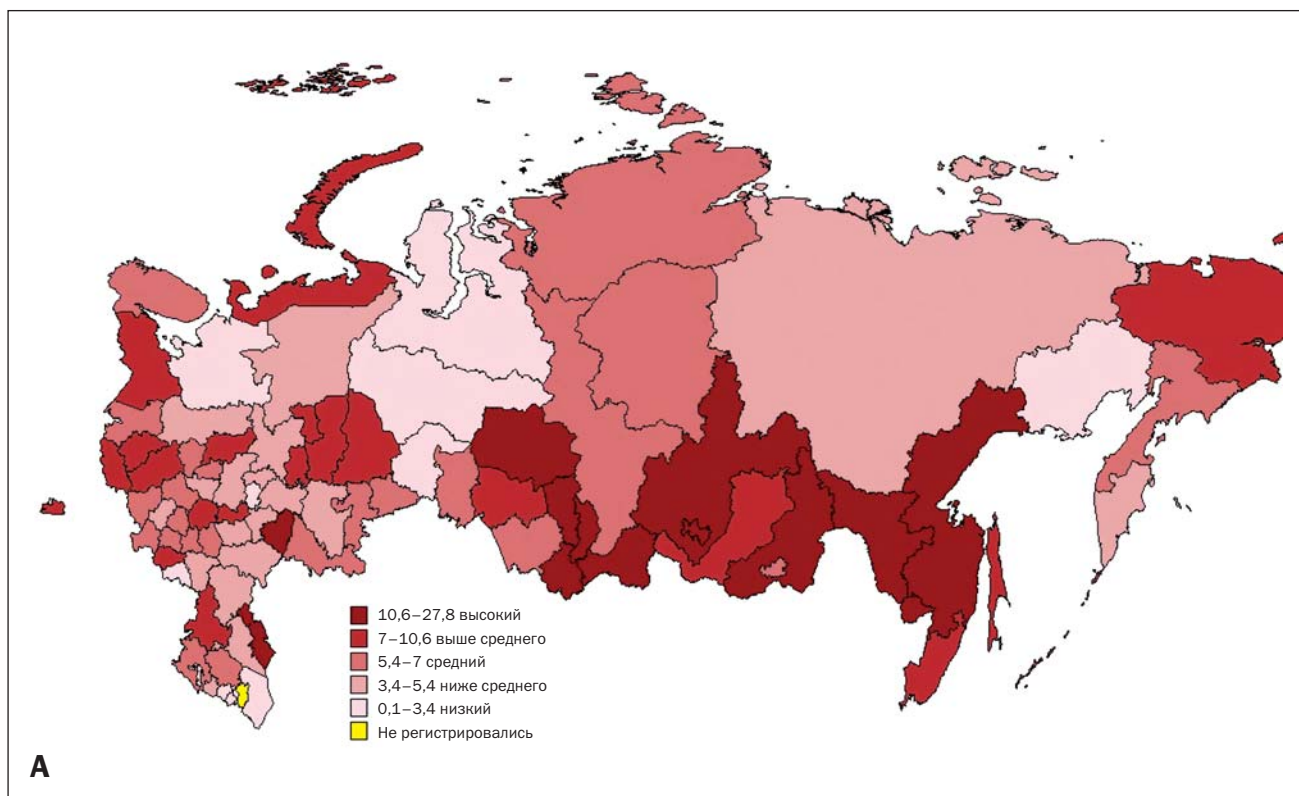
Статистическая обработка проводилась по собственной технологии анализа баз данных [7, 8]. Использованы методы описательной статистики, анализа динамических рядов с расчетом коэффициентов роста и средних показателей за период, картографический анализ. Вариабельность показателей на территории оценивали с помощью коэффициента вариации  $V^1$ . Выделение интервалов по совокупности регионов страны для построения карт проведено на основании средних за изучаемый период показателей заболеваемости сифилисом и гонореей по методу пер-

центилей (квнтилей). На основании этого выделено 5 интервалов: низкие значения, ниже среднего, средние, выше среднего, высокие. С целью классификации территорий страны по всему спектру показателей и выделения территорий риска применен метод кластерного анализа. Классификация, согласно процедуре кластерного анализа [9], проведена на основании стандартизованных показателей заболеваемости. Анализ проводили на персональном компьютере с использованием функций программы Microsoft Excel 2007, статистической программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) (опции Описательная статистика, Стандартизация данных, Кластерный анализ) и геоинформационной системы.

Проведенное исследование показало, что в 2000–2006 гг. в РФ заболеваемость детей сифилисом была в 2 раза выше, чем гонореей. Вместе с тем за указанный период отмечено уменьшение их заболеваемости сифилисом вдвое и гонореей — в 2,4 раза.

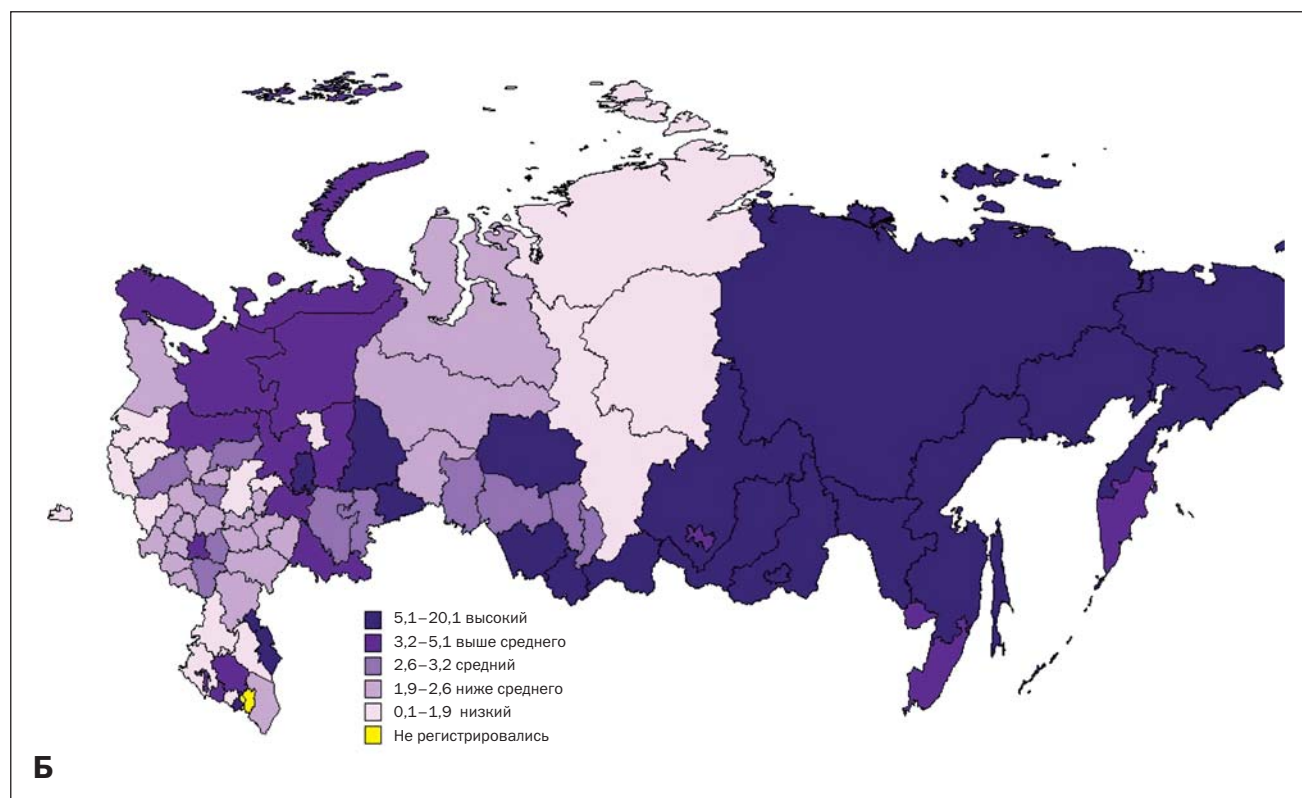
Удалось проследить довольно четкие географические тенденции распространения патологии в РФ. Судя по результатам ранжирования средних за рассматриваемый период показателей и по картам, приведенным на рис. 1, территорией риска заболеваемости детей сифилисом и гонореей следует считать регионы Сибири

**Рис. 1.** Карта России с показателями заболеваемости детей в возрасте до 14 лет сифилисом (А) и гонореей (Б) (средние данные за 2000–2006 гг.)



<sup>1</sup> Формула расчета:  $V = \sigma / M \times 100\%$ , где  $\sigma$  — стандартное отклонение;  $M$  — среднее значение. Совокупность считали однородной, а качество информации по заболеваемости детей в разных регионах удовлетворительным при  $V < 30\%$ . Средняя оценка однородности данных и качества статистики давалась в случае  $V = 30–60\%$ . При  $V > 60\%$  совокупность регионов считалась неоднородной, а качество информации по данному показателю — низким.

Рис. 1. Продолжение



и Дальнего Востока. И по сифилису, и по гонорее с большим отрывом от основной совокупности регионов лидируют регионы Сибири и Дальнего Востока, большей частью национальные (Республика Тыва, Чукотский автономный округ [АО], Корякский АО, Республика Хакасия, Агинский Бурятский АО, Республика Саха), реже — русскоязычные: по сифилису — Томская область (3-е место), Амурская область и Хабаровский край (5–6-е места, соответственно). Самые низкие показатели заболеваемости сифилисом зарегистрированы в Ямало-Ненецком АО, Ростовской и Ленинградской областях, Москве и Санкт-Петербурге; гонореей — в республиках Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия-Алания, в Ямало-Ненецком и Ханты-Мансийском АО, т.е. как наиболее, так и наименее развитых в социально-экономическом отношении областях страны и республиках.

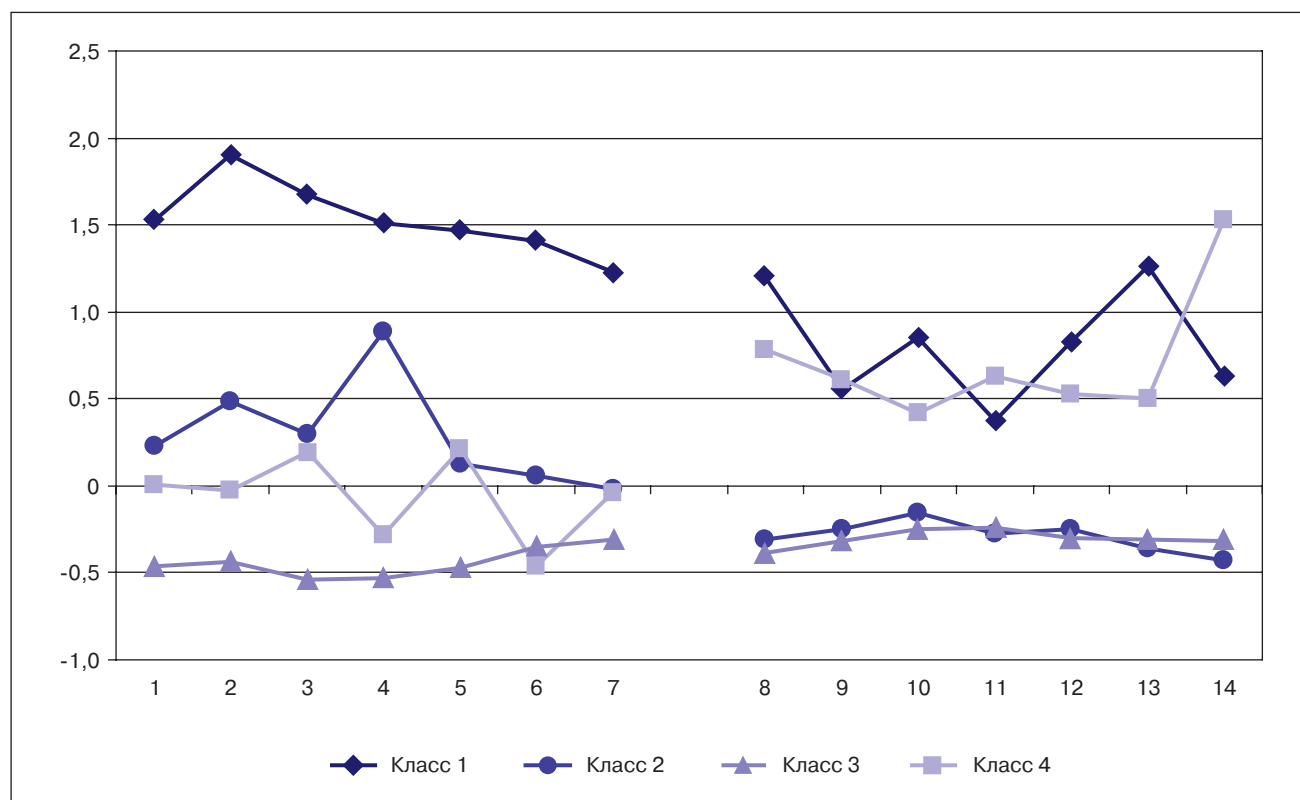
Отмечена значительная вариабельность изучаемых показателей в стране: коэффициент вариации заболеваемости сифилисом (в среднем за изучаемый период) составил 86%, для гонорей — 67%. Минимальный разброс данных отмечен на европейской территории России — в Центральном ( $V = 24\text{--}27\%$ ), Приволжском (42–45%) и Северо-Западном (37–45%) федеральных округах (ФО). Это позволяет сделать вывод о более высоком качестве статистики на этих территориях. Более выражен разброс данных на Урале, в Сибири, на Дальнем Востоке ( $V$  до 78%) и особенно в Южном ФО ( $V = 87\%$ ).

Результаты кластерного анализа, проведенного по 14 классификационным характеристикам (показатели заболеваемости детей сифилисом и гонореей

за период с 2000 по 2006 г.) позволили выделить 4 класса регионов (рис. 2). Различия между классами по всем классификационным характеристикам высоко значимы ( $p < 0,001$ ).

Наиболее благополучным следует считать класс 3: минимальные показатели заболеваемости и сифилисом, и гонореей в течение всего изученного периода, удовлетворительное качество статистики (см. рис. 2). В этот класс вошли большая часть ( $n = 46$ ) регионов страны: большинство территории Центрального округа (14 из 18), Приволжского (10 из 13), более половины регионов Южного ФО (7 из 11), регионов Северо-Западного (6 из 11). Учитывая, что в класс 3 вошло большинство территорий европейской части страны и Южного ФО (37 из 46), этот благополучный для нашей страны тип формирования заболеваемости детей сифилисом и гонореей можно назвать *европейским*. Вместе с тем, такой (благополучный) тип отмечается и на азиатской территории страны — в большинстве регионов Урала, кроме Свердловской области, в том числе на всех его экономически развитых территориях (Тюменская область и национальные округа) и в отдельных регионах Сибири и Дальнего Востока. Наиболее типичным регионом класса 3 является Приволжский регион (Республика Башкортостан), а наименее типичными — дальневосточные территории (Камчатская и Магаданская области) и 2 Уральских региона (Ямало-Ненецкий АО и Курганская область), а также Республика Адыгея. Сибирские регионы, вошедшие в класс 3 (Красноярский край и Омская область), следует считать более типичными. Качеству уче-

**Рис. 2.** Результаты кластерного анализа заболеваемости детей сифилисом и гонореей в 2000–2006 гг. по совокупности регионов России<sup>2</sup>



Примечание.

1–7 — стандартизованные показатели заболеваемости сифилисом за изучаемый период, 8–14 — показатели заболеваемости гонореей, 0 — средний стандартизованный показатель в совокупности регионов страны.

**Класс 1:** Читинская, Томская области, Хабаровский край, Иркутская, Амурская области, Республика Хакасия, Усть-Ордынский Бурятский АО, Республика Алтай, Республика Тыва.

**Класс 2:** Новосибирская, Рязанская области, Ставропольский край, Курская, Тверская, Ростовская, Калининградская, Ленинградская, Самарская области, Приморский край, Костромская, Кемеровская области, Республика Карелия, Псковская область, Республика Мордовия, Сахалинская область, Еврейская АО.

**Класс 3:** Республика Башкортостан, Нижегородская, Московская области, Республика Татарстан, Владимирская, Саратовская, Волгоградская, Воронежская, Ярославская, Калужская, Пензенская, Тюменская области, г. Москва, Белгородская, Челябинская, Тульская области, г. Санкт-Петербург, Брянская область, Республика Коми, Краснодарский край, Ханты-Мансийский АО, Чувашская Республика, Орловская, Кировская, Вологодская области, Республика Марий Эл, Красноярский край, Омская, Ульяновская области, Республика Калмыкия, Мурманская, Ивановская области, Кабардино-Балкарская Республика, Тамбовская область, Карачаево-Черкесская Республика, Архангельская, Оренбургская, Липецкая области, Республика Дагестан, Новгородская, Смоленская области, Ямало-Ненецкий АО, Республика Адыгея, Курганская, Камчатская, Магаданская области.

**Класс 4:** Республика Бурятия, Свердловская область, Удмуртская Республика, Республика Саха (Якутия), Астраханская область, Алтайский край, Агинский Бурятский АО, Республика Северная Осетия-Алания, Ненецкий АО.

та указанной патологии в этих регионах можно доверять в большей степени<sup>3</sup>.

Наиболее неблагоприятным выглядит класс 1: максимальные среди классов показатели зарегистрированного у детей сифилиса (хотя и с некоторым снижением к

концу периода) и гонорее (последние — наряду с регионами класса 4) (см. рис. 2). Следует отметить низкое качество информации по гонорее, а именно существенные колебания стандартизованных показателей в течение периода (см. рис. 2). Очевиден большой отрыв «лидера»

<sup>2</sup> Приведены данные по 81 региону. Некоторые регионы исключены из анализа из-за отсутствия данных. Регионы в классах перечислены по убыванию степени типичности для соответствующего класса.

<sup>3</sup> Некоторое противоречие результатов расчетов коэффициента вариации (см. выше — самый высокий коэффициент вариации среди федеральных округов в Южном ФО) и вышеприведенных итогов классификации (с попаданием регионов Южного ФО в класс с хорошим качеством статистики) следует объяснить, на наш взгляд, сочетанным влиянием национального и социально-экономических факторов развития региона на заболеваемость детей сифилисом и гонореей, что наиболее ярко проявляется именно в Южном ФО. Ведь для кластерного анализа отобраны данные за несколько лет, т.е. тенденции заболеваемости устойчивы. Вместе с тем очевидно, что на сопредельных территориях одной страны показатели инфекционной заболеваемости должны быть примерно одинаковы, т.е. дело не только (и не столько) в качестве информации, сколько в действии объективных факторов.

(класс 1) от других регионов и от среднего значения совокупности. В связи с интенсивными колебаниями показателя в разные годы учет заболеваемости детей гонореей в регионах этого класса вызывает сомнения. В 1-й класс вошли 9 территорий Сибирского и Дальневосточного ФО, т.е. этот неблагоприятный тип формирования заболеваемости детей сифилисом и гонореей можно назвать *сибирским*. Так как показатели заболеваемости сифилисом в этом классе наиболее высоки и «отрыв» от других классов весьма велик, то есть основания утверждать, что в регионах класса 1 заболеваемость сифилисом у детей — болезнь риска, требующая принятия приоритетных мер. Наиболее типичным регионом класса 1 является Читинская область. Среди сибирских регионов, вошедших в этот неблагополучный класс, есть и «русско-населенные» (Читинская, Томская, Иркутская области), и национальные (Республика Хакасия, Усть-Ордынский Бурятский АО, Республика Алтай, Республика Тыва) территории.

На территориях, объединенных классом 2, болезнью риска можно считать сифилис, поскольку показатели выше среднего показателя в совокупности регионов, хотя в последние годы (с 2004 по 2006 г.) заболеваемость снижается (см. рис. 2). Заболеваемость детей гонореей в течение изученного периода оставалась ниже средней, так что в целом ситуация в регионах этого класса стаби-

лизуется. Класс 3 составили 17 регионов разных округов страны, в том числе некоторые «руссконаселенные» регионы Сибирского и Южного ФО. Наиболее типичный регион класса 2 — Новосибирская область.

Напротив, в регионах класса 4 ситуация ухудшается, особенно по заболеваемости детей гонореей, показатели которой выше среднего уровня и имеют тенденцию к росту (по отношению к другим классам) (см. рис. 2). В 2006 г. класс 4 по заболеваемости детей гонореей вышел на 1-е место в совокупности территорий страны. Класс 4 составили 9 регионов, 6 из которых расположены в Сибири (национальные регионы), на Дальнем Востоке (Республика Саха), а также национальный регион Севера европейской части страны (Ненецкий АО). Наиболее типичный регион класса 4 — Республика Бурятия.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены тенденции заболеваемости сифилисом и гонореей детей в РФ: стабильное превышение ее уровня в Сибири и на Дальнем Востоке по сравнению с территориями европейской части страны; более низкие показатели в экономически развитых областях. Определены 18 регионов страны (составившие классы 1 и 4), которые следует считать территориями риска по заболеваемости детей сифилисом и гонореей и принимать срочные меры по коррекции ситуации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И. и др. Инвалидность детского населения России. — М.: Центр развития межсекторальных программ, 2008. — 240 с.
2. Альбицкий В.Ю., Юсупова, А.Н., Шарапова Е.И. и др. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России. — Казань: Медицина, 2001. — 248 с.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Ваганов Н.Н. и др. Смертность детского населения России. — М.: Литтерра, 2007. — 328 с.
4. Стародубов В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Концепция федерального атласа «Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 10–13.
5. Кунгуров Н.Н., Малишевская Н.П., Сырнева Т.А. Эпидемиологические тенденции заболеваемости сифилисом населения Урала, Сибири и Дальнего Востока // Материалы межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей. Дерматовенерология: итоги

первого этапа реформирования и перспективы развития. — Екатеринбург, 2008. — С. 20–22.

6. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации: информационный сборник статистических и аналитических материалов ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии». — М., 2000–2006 гг.
7. Гудинова Ж.В. Дружелюбная статистика: статистический анализ, прогнозирование: пошаговые инструкции / ФГУП «Всероссийский научно-технический информационный центр». — Свидетельство № 72200800023 от 19.05.08. — 78 с.
8. Социально-гигиенический мониторинг. Инвалидность детей. Сбор, обработка и анализ показателей: методические рекомендации МР ФЦ/3718 от 01.12.2004 (утв. заместителем Главного государственного санитарного врача Российской Федерации) / Под ред. Ж.В. Гудинова и др. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора, 2004. — 68 с.
9. Боровиков В.П. Программа STATISTICA для студентов и инженеров / В.П. Боровиков. — 2-е изд. — М.: Компьютер-Пресс, 2001. — 301 с.

## Письмо в редакцию

### Уважаемый профессор Баранов!

Я хотел бы поблагодарить за приглашение и возможность выступить о перспективах ЕМЕА по вопросам педиатрических клинических исследований на IV Европейском конгрессе педиатров. Сессия по педиатрической фармакологии собрала много слушателей, несмотря на тот факт, что это традиционно «трудная» тема, конкурирующая со всеми другими интересными клиническими презентациями.

Я был очень впечатлен вашим Конгрессом, организацией и также большим интересом со стороны российских коллег. У меня было много интересных дискуссий и с коллегами из России, а также с делегатами со всех континентов. Я, безусловно, восхищен церемонией открытия, речью Президента России, который подчеркнул важную роль педиатров и педиатрии, а также Вашим городом, мне повезло увидеть по крайней мере некоторые из

удивительных культурных достопримечательностей Москвы.

Благодаря Вам и Вашей команде я приобрел огромный профессиональный и личный опыт!

С наилучшими пожеланиями  
Ralph Bax, научный руководитель отдела  
педиатрических препаратов  
(Англия, Европейское агентство  
лекарственных средств EMEA)

С.М. Харит, Е.П. Начарова, Т.В. Черняева

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

# Безопасность инактивированной полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины. Пострегистрационное наблюдение

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 14.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В рамках пострегистрационного исследования выполнено клиническое наблюдение за реактогенностью полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины (Гриппол плюс) у 153 детей в возрасте 3–17 лет. Вакцинация проведена после получения информированного письменного согласия родителей. В поствакцинальном периоде осмотр и термометрия, а также контроль заболеваемости проводились ежедневно в первые 5 сут, на 21–28-е сутки и далее ежемесячно в течение 4 мес. Подтверждено, что вакцина является низкореактогенной и может быть применена в детской практике в рамках национального календаря прививок.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вакцинация.

Грипп остается самым распространенным инфекционным заболеванием. Ежегодно гриппом заболевают от 8 до 15% населения, причем более 50% заболевших составляют дети. Ежегодная иммунизация рассматривается не только как профилактика сезонного гриппа, но и как профилактика возможной пандемии [1, 2].

В практике здравоохранения применяются живые, инактивированные расщепленные и субъединичные вакцины. Последние обладают меньшей реактогенностью по сравнению с целновирионными инактивированными и живыми и именно поэтому предпочтительны

для вакцинации детских контингентов. Однако иммуногенность субъединичных вакцин не всегда бывает высокой и в значительной степени зависит от качества сборки субъединиц после удаления детергента. Одним из способов увеличения иммуногенности является использование адъювантов с иммуномодулирующим действием или непосредственно иммуномодуляторов в качестве адъюванта. К таким препаратам относятся полиоксидоний, стимулирующий антигенпрезентирующие клетки и лимфоциты [3]. В вакцинах семейства Гриппол (Гриппол, Гриппол плюс, Гриппол Нео) сочета-

S.M. Kharit, E.P. Nacharova, T.V. Chernyayeva

Scientific Institute of Children's Infections, St. Petersburg

## Safety of inactivated polymer-subunit three valence influenza vaccine. Postregistrational observation

Clinical trial for polymer-subunit trivalent influenza vaccine Grippol plus reactogenicity assessment in 153 children aged 3–17 years old was conducted in the frames of post-registration studies. Prior to the vaccination the written informed agreement was signed by every participant's parent. In post-vaccination period physical examination and thermometry was performed daily in post-immunization days 1–5, on days 21–28 and then on a monthly basis for 4 months. Study results demonstrated that Grippol plus possesses low reactogenicity and can be applied in pediatrics for immunization in accordance with National Immunization schedule.

**Key words:** children, influenza, vaccination.

ется современная технология получения и сборки протективных антигенов гриппа с иммуноадаьювантом — полиоксидонием. Гриппозная вакцина применяется более 10 лет, в настоящее время ею привито свыше 100 млн человек. Индекс профилактической эффективности у взрослых равен 3,4; коэффициент эффективности — 77%.

Вакцина Гриппол плюс содержит в своем составе высокоочищенные антигены производства компании «Солвей Биолоджикалз Б.В.» и 500 мкг полиоксидония в качестве адьюванта. Важно, что впервые в составе инактивированной вакцины, применяемой на территории России, нет консерванта.

Клиническое испытание фазы I в рамках плацебо-контролируемого двойного слепого исследования проведено у 61 взрослого добровольца в 2008 г. У 95% привитых (58 из 61) отмечалось гладкое и у 54 (93%) из 58 — бессимптомное течение вакцинального процесса. У 4 добровольцев отмечены слабые нормальные вакцинальные реакции, что соответствует результатам применения коммерческих серий гриппозных субъединичных вакцин. 4 человека заболели острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) на 2–3-й неделе после прививки. Все они имели домашний контакт с острыми больными. У 15% развились местные реакции в виде небольшой болезненности в месте инъекции, сохранявшейся от 30 до 60 мин после введения вакцины. Ни у одного привитого не было местных реакций в виде отека или гиперемии, сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений.

Во II фазе контролируемых клинических испытаний (двойные слепые сравнительные исследования в параллельных группах) вакцинация проведена 300 добровольцам в возрасте 18–60 лет, из них: 133 (44,3%) — мужчины и 167 (55,7%) — женщины. Показано, что гриппозная вакцина с полиоксидонием является низкоректогенным и высокобезопасным препаратом: существенных различий в клинических проявлениях 3 испытываемых серий (одна из которых была плацебо) выявлено не было. Для оценки иммуногенности изучены титры антител до прививки и на 21-й день после нее. Подтверждена высокая иммуногенность вакцины, отмечен четырехкратный прирост титров антител к штаммам вируса гриппа A/H1N1, A/H3N2, B/Малайзия и B/Хабаровск [4]. На основании результатов всего комплекса исследований вакцина Гриппол плюс была разрешена к применению и зарегистрирована в РФ.

Повышение современных требований к оценке безопасности вакцин и необходимость ежегодной иммунизации против гриппа в первую очередь детей с увеличением охвата вакцинируемых детских контингентов определили цель настоящего исследования — оценить реактогенность и переносимость вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной с полиоксидонием у детей в возрасте от 3 до 17 лет.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ НИИ детских инфекций в осенний период проведена вакцинация 153 детей: 37 — в возрасте 3–6 лет (20 мальчиков и 17 девочек); 64 — в возрасте 7–12 лет (29 мальчиков, 35 девочек); 52 — в возрасте 13–17 лет (24 мальчика, 28 девочек).

Критерии включения в исследование:

1. Лица обоего пола в возрасте от 3 до 17 лет.
2. Предыдущая вакцинация против гриппа не менее чем за 6 мес до настоящего исследования.

3. Отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению.

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе аллергических реакций на белковые препараты (в том числе сенсибилизации к белку куриного яйца).
2. Текущие острые инфекционные и неинфекционные заболевания, включая период реконвалесценции, менее 1 мес с момента клинического выздоровления.
3. Перенесенный гепатит или менингококковая инфекция менее чем 6 мес после выздоровления.
4. Системные заболевания соединительной ткани.
5. Наличие декомпенсированных заболеваний, которые могут повлиять на проведение исследования (декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, больные с острой почечной или печеночной недостаточностью, онкологические заболевания, ВИЧ и ВИЧ-ассоциированные заболевания).

Все родители (опекуны) детей подписали добровольное информированное согласие на вакцинацию и участие в исследовании. Вакцинация проводилась внутримышечно в дельтовидную мышцу в объеме 0,5 мл. Клиническое наблюдение перед прививкой в течение первых 5 сут, на 21-е сутки после прививки включало врачебный осмотр, термометрию, измерение артериального давления. Течение поствакцинального периода оценивали как гладкое (отсутствие интеркуррентных заболеваний) или осложненное (присоединение интеркуррентных заболеваний после иммунизации). Следует отметить, что в поствакцинальном периоде проводились мониторинг и регистрация любых событий (как общих, так и местных), которые могли быть связаны или не связаны с вакцинацией. При гладком течении общие вакцинальные реакции, развивающиеся в первые 3 дня после прививки, разделяли по общепринятым критериям на слабые (появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации), средней силы (подъем температуры от 37,6 до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации в виде недомогания, головной боли, нарушения сна, аппетита), сильные (температура выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации). При отсутствии температуры и симптомов интоксикации нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным.

На каждого привитого заведена Индивидуальная регистрационная карта для регистрации общих и местных реакций, возникших после вакцинации. Местные вакцинальные реакции определяли в первые 4–5 сут и расценивали как нормальные слабые (отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 25 мм в диаметре), средние (диаметр 25–50 мм) и сильные (диаметр более 50 мм). В качестве местной вакцинальной реакции регистрировали также болезненность по субъективным ощущениям как слабую, среднюю и выраженную. В течение 4 мес после вакцинации проведен учет интеркуррентной заболеваемости на основании опроса и справок о перенесенных заболеваниях, выданных поликлиникой по месту жительства детей.

К нормальным местным реакциям, сопровождающим вакцинацию, относили покраснение, уплотнение, отек, болезненность, крапивница, увеличение близлежащих от места инъекции лимфоузлов. Эти явления развиваются сразу после введения препарата и проходят в течение нескольких дней (в первые 4 дня) [5].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартная

ошибка среднего. Статистический анализ проведен с использованием *t*-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения — с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений местного вакцинального процесса показал, что у 13,1% привитых небольшая болезненность в месте введения вакцины отмечалась непосредственно после инъекции и сохранялась у 11,1% на 2-й день, у 7,2% на 3-й день (табл. 1). Следует отметить возможный субъективный характер этой жалобы, так как на болезненность жаловались только дети старшего возраста (7–17 лет). Объективные же проявления местной реакции в первые 2 сут в виде небольшой гиперемии и уплотнения при отсутствии жалоб на болезненность чаще диагностировали у детей 3–6 лет. Гиперемия и уплотнение, которые расценивались как отражение нормальной реакции организма на введение белка либо на инъекцию, отмечены у 9 человек в день вакцинации. К 4-м суткам проявления гиперемии сохранились только у 1 ребенка, а уплотнения сохранялись не более 2 дней. Размеры гиперемии и уплотнения в основном не превышали 3–6 мм, у 3 детей размер гиперемии составил соответственно 10, 20 и 30 мм, у 1 ребенка зарегистрировано уплотнение, не превышающее 15 мм. Таким образом, все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к нормальным реакциям слабой

степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение 2–4 дней. Оценка общего вакцинального процесса свидетельствует, что 99,3% детей переносили вакцинацию без температуры (табл. 2). У 1 ребенка из старшей группы в течение всех 5 дней наблюдения отмечалась температура 37,0°C без каких-либо жалоб и других клинических проявлений, что можно расценить как фоновую температуру. У 2-го подростка на 3-й день отмечено однократное увеличение температуры до 37,2°C, также без жалоб, что расценено как обычная слабая вакцинальная реакция. У 1 ребенка в группе 7–12 лет однократный подъем температуры до 38,4°C на 4-й день сопровождался жалобами на боли в горле, что рассматривали как легкое респираторное заболевание, развившееся в поствакцинальном периоде и продолжавшееся 2–3 дня. Таким образом, только у 1 (0,65%) из 153 детей в поствакцинальном периоде была зарегистрирована слабой силы нормальная реакция с субфебрильной температурой. Детальная оценка общего состояния детей после вакцинации свидетельствует о хорошей переносимости гриппозной вакцины с полиоксидонием. У 93,5% привитых не выявлено проявлений вакцинального процесса, вакцинация протекала бессимптомно. Ни у одного ребенка не было поствакцинальных осложнений. Жалобы на головную боль и недомогание отмечались только у детей школьного возраста в 2,6–6,3% случаев, что не позволяет исключить их связь с другими факторами (учебной

# Гриппол® плюс

Группа Компаний  
**ПЕТРОВАКС**  
ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО – СЕГОДНЯ

Вакцина национального календаря профилактических прививок для детей

- + Гриппозная вакцина последнего поколения без консервантов
- + Содержит только высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа и иммунопотенциатор Полиоксидоний
- + Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- + Производится по мировым стандартам GMP (Good Manufacturing Practice)
- + Индивидуальная шприц-доза  
Специальная атравматичная игла для безболезненной вакцинации

**Высокоэффективная и безопасная  
защита от гриппа**



Телефон горячей линии: (495) 768-81-50  
[www.petrovax.ru](http://www.petrovax.ru)



Таблица 1. Частота местных реакций у детей, привитых гриппозной вакциной

| Группа                               | Число детей | Период наблюдения, дни |    |   |   |   |
|--------------------------------------|-------------|------------------------|----|---|---|---|
|                                      |             | 1                      | 2  | 3 | 4 | 5 |
| Болезненность в месте введения, абс. |             |                        |    |   |   |   |
| 3 года – 6 лет                       | 37          | –                      | –  | – | – | – |
| 7–12 лет                             | 64          | 11                     | 10 | 8 | 1 | – |
| 13–17 лет                            | 52          | 9                      | 7  | 3 | – | – |
| Гиперемия в месте введения, абс.     |             |                        |    |   |   |   |
| 3 года – 6 лет                       | 37          | 6                      | 6* | – | – | – |
| 7–12 лет                             | 64          | 2                      | 5  | 4 | 1 | – |
| 13–17 лет                            | 52          | 1                      | –  | – | – | – |
| Уплотнение в месте введения, абс.    |             |                        |    |   |   |   |
| 3 года – 6 лет                       | 37          | 6*                     | 6* | – | – | – |
| 7–12 лет                             | 64          | 3                      | 3  | 2 | – | – |
| 13–17 лет                            | 52          | –                      | –  | – | – | – |
| Всего                                | 153         | 9                      | 8  | 2 | – | – |

Примечание.  
\*  $p < 0,05$  — по сравнению с показателем в группе детей в возрасте 13–17 лет.

Таблица 2. Частота системных поствакцинальных реакций по возрастным группам\*

| Дети в возрасте 7–12 лет ( $n = 64$ ), абс.  |        |        |        |        |        |
|----------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Симптомы                                     | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 |
| Недомогание                                  | –      | 3      | 2      | 2      | 2      |
| Температура                                  | –      | –      | –      | 1      | –      |
| Головная боль                                | 4      | 6      | 3      | 2      | –      |
| Тошнота                                      | –      | 1      | 1      | 1      | –      |
| Ринит**                                      | 1      | 2      | 4      | 8**    | 8**    |
| Кашель**                                     | –      | 2      | 2      | 4**    | 7**    |
| Боль в животе                                | –      | –      | 1      | 1      | –      |
| Дети в возрасте 13–17 лет ( $n = 52$ ), абс. |        |        |        |        |        |
| Симптомы                                     | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 | День 5 |
| Недомогание                                  | 1      | 1      | 2      | 1      | 1      |
| Температура                                  | 1      | 1      | 2      | 1      | 1      |
| Головная боль                                | 1      | 4      | 1      | 1      | 1      |
| Тошнота                                      | –      | –      | –      | –      | –      |
| Нарушения сна                                | –      | 1      | –      | –      | –      |
| Ринит***                                     | –      | 1      | 2      | 2      | 2      |
| Кашель***                                    | –      | 1      | 1      | 2      | 2      |
| Боль в животе                                | –      | 1      | –      | –      | –      |

Примечание.  
\* Данные по детям возрастной группы 3–6 лет не приведены, так как указанные симптомы у привитых не отмечались.  
\*\* У 4 привитых в период с 1-го по 28-й день после вакцинации отмечено присоединение интеркуррентных ОРВИ.  
\*\*\* У 1 привитого в период с 1-го по 28-й день после вакцинации отмечено присоединение интеркуррентного заболевания.

**Таблица 3.** Частота интеркуррентных заболеваний в течение 4 мес после прививки у привитых гриппозной вакциной

| Группа         | Число детей | Заболеваемость, абс. (%) |                |                 |              |
|----------------|-------------|--------------------------|----------------|-----------------|--------------|
|                |             | 1–28-й день              | Январь 2009 г. | Февраль 2009 г. | Март 2009 г. |
| 3 года – 6 лет | 37          | –                        | 3 (8,1)        | 3 (8,1)         | 6 (16,7)     |
| 7–12 лет       | 64          | 4 (6,3)                  | 1 (1,5)        | 9 (14,1)        | 8 (12,5)     |
| 13–17 лет      | 52          | 1 (1,9)                  | –              | 4 (7,7)         | 5 (9,6)      |
| Всего          | 153         | 5 (3,3)                  | 4 (2,6)        | 16 (10,5)       | 19 (12,4)    |

и физической нагрузкой, наслонившимися интеркуррентными заболеваниями) (табл. 2 и 3). У 1 девочки 12 лет с вегетососудистой дистонией в анамнезе отмечались жалобы на головокружения, у нее же были жалобы и на болезненность в месте введения вакцины в течение 3 дней при отсутствии объективных проявлений местного (гиперемия и уплотнение) и общего (температура) вакцинального процесса. Если учитывать любые жалобы, появившиеся в первые дни после вакцинации (недомогание, головная боль, нарушение сна, боли в животе и т.д.), а также субфебрильную температуру, то они отмечались у 10 (6,5%) из 153 детей, причем все дети были в возрасте старше 6 лет. Из 10 детей с какими-либо жалобами (у всех отмечалось несколько жалоб одновременно) у 5 постепенно развились катаральные явления в виде ринита, у 3 — со 2-го дня присоединился кашель. С 4-го дня были выявлены еще 5 детей с ринитом, из которых 4 — с кашлем, у 1 из них отмечены жалобы на тошноту и боли в животе, что заставило подозревать развитие энтеровирусной инфекции. Учитывая увеличение числа детей с клиническими признаками ОРВИ на поздних сроках (4–5-й день после прививки), можно предполагать, что все 10 детей, имевшие ринит, были инфицированы ОРВИ и, следовательно, симптоматика недомоганий и других вышеуказанных жалоб была связана с заболеванием, а не с прививкой. С учетом сроков появления (катаральный синдром выявлен после 4 сут) только у 5 детей указанные симптомы расценены как интеркуррентные заболевания (табл. 3).

Анализируя безопасность вакцины, было отмечено, что препарат хорошо переносится детьми, реакции зарегистрированы у небольшого числа детей и относятся к нормальным реакциям слабой степени выраженности. Полученные результаты позволяют утверждать, что грип-

позная вакцина с полиоксидонием — малореактогенный препарат, который имеет высокий профиль безопасности. Наблюдение за заболеваемостью детей в течение последующих 4 мес показало, что существенных различий в частоте интеркуррентных заболеваний в зависимости от возраста привитых не выявлено. У 39 детей зарегистрировано 44 случая заболевания: у 34 детей были диагностированы ОРВИ (5 детей болели повторно), у 2 — острые кишечные инфекции, у 1 — ветряная оспа, у 1 ребенка — обострение хронического тонзиллита и у 1 — аденоидит. В декабре–январе болело 3,3–2,6% с нарастанием в феврале–марте до 10,5–12,4% (табл. 3), что соответствовало росту заболеваемости ОРВИ в городе [6]. По клиническим данным, ни у одного заболевшего не было гриппа, так как заболевания протекали без гипертермии и нейротоксикоза и с первых дней в клинической картине доминировал катаральный синдром. Однако вирусологические исследования не проводились. Частота развития интеркуррентных инфекций у привитых сопоставима с таковой в популяции в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ [6].

Таким образом, пострегистрационное клиническое наблюдение за реактогенностью полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины с полиоксидонием (Гриппол плюс) у детей в возрасте 3–17 лет, проведенное в течение 4 мес после вакцинации, подтвердило, что вакцина является малореактогенной и высокобезопасной. Комплекс свойств препарата (сниженная антигенная нагрузка на организм, иммуoadъювантные свойства полиоксидония, отсутствие консерванта, доказанная в ходе двойных слепых испытаний высокая иммуногенность) позволяет рекомендовать его для широкого применения в детской практике, в том числе в рамках национального календаря прививок.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2005. — № 54. — Р. 1–40.
2. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al. Prevention and control of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008 // MMWR. — 2008. — № 57. — Р. 1–60.
3. Пинегин Б.В., Иванова А.С., Климова С.В. и др. Влияние тривалентной конъюгированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол на иммунный статус привитых добровольцев // Иммунология. — 2003. — № 3. — С. 8–15.

4. Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А. и др. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол плюс // Вакцинация. — 2009. — Т. 1, № 44. — С. 40–45.
5. Харит С.М., Лакоткина Е.А., Черняева Т.В. и др. Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений // Трудный пациент. Приложение Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 17–22.
6. О реализации национального календаря профилактических прививок и эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ. Пресс-релиз Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступно на: [http://www.rospotrebnadzor.ru/press\\_center](http://www.rospotrebnadzor.ru/press_center).

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных ранним ювенильным ревматоидным артритом

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 29.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности инфликсимаба — моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  в терапии 47 пациентов в возрасте от 11 мес до 16 лет с ранним пауциартикулярным и полиартикулярным вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Длительность наблюдения составила от 3 мес до 1 года. Инфликсимаб вводился внутривенно по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита составила  $6,75 \pm 2,16$  мг/кг, пауциартикулярным —  $7,35 \pm 2,09$  мг/кг массы тела на одно введение. Через 54 нед лечения анти-ФНО-терапия обеспечила развитие клинической ремиссии, снижение и нормализацию лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни у 83% больных. Вследствие развития вторичной неэффективности препарат был отменен трем больным. Переносимость препарата была удовлетворительной: за время наблюдения нежелательных явлений, потребовавших отмены проводимой терапии, не зафиксировано.

**Ключевые слова:** дети, ранний ювенильный ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб.

Ювенильный ревматоидный артрит является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее течение юве-

нильного артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, существенным затратам на содержание ребенка-инвалида, низкой социальной активности родителей. Фактически 50% больных, имеющих критерии агрессивного течения ювенильного ревматоидного артрита, становятся инва-

Ye.I. Alekseyeva, T.V. Sleptsova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, A.O. Lisitsyn, Ye.Yu. Gudkova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, A.A. Grigor'yeva, O.L. Lomakina

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

## Effectiveness and safety of infliximab in patients with early juvenile rheumatoid arthritis

The article presents the results of a study of effectiveness and safety of infliximab — monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF)  $\alpha$  in treatment of 47 patients in age 11 months — 16 years old with early pauciarticular and polyarticular types of juvenile rheumatoid arthritis. The duration of observation was from 3 months to 1 year. Infliximab was administrated intravenously according to scheme: infusions on 0, 2, 6 and further every 8 weeks. Single dose of infliximab in patients with polyarticular type of juvenile arthritis was  $6.75 \pm 2.16$  mg/kg, and in patients with pauciarticular type —  $7.35 \pm 2.09$  mg/kg of body weight. Treatment with anti-TNF medication during 54 weeks resulted in development of clinical remission, decrease and normalization of laboratory rates of disease's activity, complete restoration of joints' function, and increase of quality of life in 83% of patients. The secondary absence of effectiveness developed in 3 patients, and they were excluded from the study. The tolerability to the medication was satisfactory: there was no any unfavorable event needed abolition of treatment during all period of observation.

**Key words:** children, early juvenile rheumatoid arthritis, treatment, infliximab.

лидами к концу 1-го, а 95% — к концу 2 года болезни [2]. В последние годы все большее внимание ревматологов уделяется прогнозированию исхода ювенильного артрита еще в дебюте заболевания. Это определяет раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии [3, 4]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [5, 6]. Изучение новых лабораторных маркеров иммунновоспалительного процесса, таких, как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать новые подходы к лечению ревматических заболеваний. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Этот цитокин способствует развитию хронического воспаления, деструкции хрящевой и костной ткани, потере костной массы [6, 7]. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО  $\alpha$  свидетельствуют о том, что он является центральным звеном иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите взрослых и детей, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [8, 9].

Одним из первых специфических ингибиторов ФНО  $\alpha$ , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышиных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [10]. Результаты клинических испытаний у взрослых пациентов с ревматоидным артритом свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба [11–13]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО  $\alpha$  проявляется уже через 2 нед после начала лечения. Инфликсимаб быстро и достоверно уменьшает выраженность симптомов заболевания, тормозит прогрессирование костно-хрящевой деструкции [12–14]. Результаты исследования эффективности инфликсимаба при ювенильном ревматоидном артрите показали, что препарат наиболее эффективен у больных с поли- и пауциартикулярными вариантами болезни [15–17]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически достоверным снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инвалидизации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [14, 15–18].

Представляют интерес результаты исследований эффективности и безопасности инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите длительностью до 2-х лет.

В рамках многоцентрового исследования BeSt оценивалась эффективность инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом. Результаты исследования показали, что терапия инфликсимабом в сочетании с метотрексатом достоверно улучшает функциональную способность, снижает скорость костно-хрящевой деструкции и повышает качество жизни пациентов [19]. В исследовании BeSt сравнивались различные стратегии лечения раннего ревматоидного артрита. Было установлено, что начало лечения раннего активного ревматоидного артрита инфликсимабом в комбинации с метотрексатом является более эффективным, чем монотерапия метотрексатом с последующим назначением инфликсимаба [20].

Лечение инфликсимабом и метотрексатом раннего ревматоидного артрита в течение 12 мес достоверно уменьшало проявления активного синовита, а также число эрозий костной ткани, по данным MPT исследования [21].

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба при раннем ревматоидном артрите является двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ASPIRE, в которое было включено более 1000 больных. Это исследование подтвердило не только высокий терапевтический эффект препарата, но и контролирующее влияние инфликсимаба на течение раннего ревматоидного артрита, что проявилось достоверным торможением прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по результатам рентгенологических исследований [22].

Исследования эффективности инфликсимаба у детей с ранним ювенильным ревматоидным артритом не проводились [15].

Учитывая неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ювенильного ревматоидного артрита, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни больных, результаты испытаний инфликсимаба у взрослых пациентов с ранним ревматоидным артритом, было проведено настоящее исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности инфликсимаба у детей с ювенильным ревматоидным артритом на ранних стадиях болезни, до развития костно-хрящевой деструкции и инвалидизации.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 47 детей в возрасте от 11 мес до 16 лет с ранним ювенильным ревматоидным артритом длительностью до 2 лет, из них — 21 больной с полиартикулярным вариантом и 26 — с пауциартикулярным вариантом болезни. Средняя длительность заболевания составила  $10,3 \pm 0,2$  мес (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании критериев Американской коллегии ревматологов.

Показанием для назначения инфликсимаба являлась неэффективность метотрексата в дозе  $15\text{--}25 \text{ мг/м}^2$  в неделю внутримышечно в течение 1–3 мес, а также других иммунодепрессантов (лефлуномид, сульфасалазин, циклоспорин), прогрессирование суставного синдрома, высокие лабораторные показатели активности болезни, нарастание функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективно-го терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов.

Инфликсимаб назначался с разрешения Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

**Таблица 1.** Демографическая характеристика больных, включенных в исследование

| Показатель                       | Группы больных              |                              |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                  | с полиартритом,<br>$n = 21$ | с пауциартритом,<br>$n = 26$ |
| Девочки/<br>мальчики, абс.       | 14/7                        | 22/4                         |
| Возраст, годы                    | 6 (1–17)                    | 4 (1–11)                     |
| Длительность<br>заболевания, мес | 10,7 (2,5–21,8)             | 10,1 (3,0–22,5)              |

Критериями включения в исследование были нормальный сыровороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и/или сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула  $\geq 5$  мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 TE). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра — начиналось лечение инфликсимабом.

Полное клинико-лабораторное обследование проводилось перед назначением препарата и далее — на 30 и 54 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, число суставов с ограничением функции, СОЭ и сыровороточная концентрация С-реактивного белка (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 CHAQ. Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 14, 30 и 54 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей  $\geq 50\%$  и при ухудшении  $\geq 30\%$  не более 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70 и 90% улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70 и 90% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный — при достижении 30% улучшения.

Критериями клинической ремиссии являлись отсутствие суставов с активным артритом, нормальные значения СОЭ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) в течение 6 мес [23].

Длительность терапии составила от 14 до 54 нед. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

### Предшествующая терапия

До назначения инфликсимаба иммуносупрессантами лечились 74% детей: 70% — с пауциартикулярным артритом и 81% — с полиартритом. Из них метотрексатом — 46 и 52% больных, сульфасалазином — 8 и 10%, лефлуномидом — 0 и 10%, комбинацией метотрексата и циклоспорина — 8 и 5%, метотрексатом и лефлуномидом — 8 и 5% детей с пауци- и полиартритом, соответственно. Преднизолон *per os* принимали 15% детей с пауциартикулярным артритом в средней суточной дозе 4,2 мг/сут и 5% — с полиартритом в дозе 5 мг/сут. Одному ребенку с полиартритом и одному — с пауциартикулярным вариантом болезни проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, 25% больных с полиартритом и 42% — с пауциартритом — проводились регулярные

внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до госпитализации в отделение.

### Фоновая терапия

Инфликсимаб назначался на фоне приема иммунодепрессантов, 45 больных лечились метотрексатом в виде монотерапии или в комбинации, двое — лефлуномидом (табл. 2). Инфликсимаб вводился внутривенно через инфузомат в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й неделе, и далее — через каждые 8 нед. Доза инфликсимаба у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита составила  $6,75 \pm 2,16$  мг/кг, пауциартикулярным —  $7,35 \pm 2,09$  мг/кг массы тела на введение.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы (25;75 процентиля), в некоторых случаях в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. При сравнении количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (при парных сравнениях). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ особенностей течения ювенильного артрита у больных, включенных в исследование, показал, что у большинства пациентов поражение суставов сопровождалось функциональными нарушениями без ограничения способности к самообслуживанию (функциональный класс — ФК II). Ограничение самообслуживания было у 3 (14%) больных с полиартикулярным и у 3 (11%) — с пауциартикулярным вариантами заболевания (ФК III), у 1 ребенка с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита наблюдалась полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки (ФК IV) (табл. 3). У 3 (6%) пациентов выявлялись типичные для ювенильного ревматоидного артрита анатомические изменения в суставах: выраженный остеопороз

**Таблица 2.** Характеристика фоновой терапии больных, включенных в исследование ( $n = 47$ )

| Препарат                                                                               | Число больных | Доза препарата*                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед                                                   | 37            | $12,6 \pm 4,2$                     |
| Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед<br>Преднизолон, мг/кг                             | 4             | $11,6 \pm 2,4$<br>$4,3 \pm 2,7$    |
| Лефлуномид, мг/сут                                                                     | 2             | $25 \pm 7,1$                       |
| Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед<br>Лефлуномид, мг/сут                             | 1             | 9,7<br>20                          |
| Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед<br>Циклоспорин, мг/кг                             | 2             | $8,35 \pm 2,33$<br>$3,85 \pm 0,21$ |
| Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> в нед<br>Циклоспорин, мг/кг<br>Преднизолон, мг/кг в сут | 1             | 10<br>4,5<br>3,75                  |

Примечание.

\* Доза препарата представлена в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение.

**Таблица 3.** Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

| Показатель                 | Группы больных           |                           |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                            | с полиартритом, $n = 21$ | с пауциартритом, $n = 26$ |
| Анатомический класс, абс.  |                          |                           |
| 1 + 2                      | 19                       | 25                        |
| 3 + 4                      | 2                        | 1                         |
| Функциональный класс, абс. |                          |                           |
| I                          | 3                        | 6                         |
| II                         | 14                       | 17                        |
| III                        | 3                        | 3                         |
| IV                         | 1                        | 0                         |

роз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии (2–3 анатомический класс в соответствии с критериями Штейнброккера). У 94% больных анатомические изменения в суставах были менее выражены. Они характеризовались эпифизарным остеопорозом с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями, что соответствовало 1–2 анатомическому классу.

Анализ динамики активности суставного синдрома показал, что через 14 нед от начала лечения инфликсимабом суставы с активным артритом перестали выявляться у всех детей с полиартритом и у 22 (85%) — с олигоартритом (рис. 1). Статистически значимое уменьшение числа суставов с ограничением функции было отмечено через 30 и 54 нед терапии ( $p < 0,001$ ; табл. 4, 5). Уже с 14 нед лечения и в течение всего периода наблюдения статистически достоверного различия между двумя группами по числу суставов с нарушением функции и активным артритом не отмечалось (рис. 2).

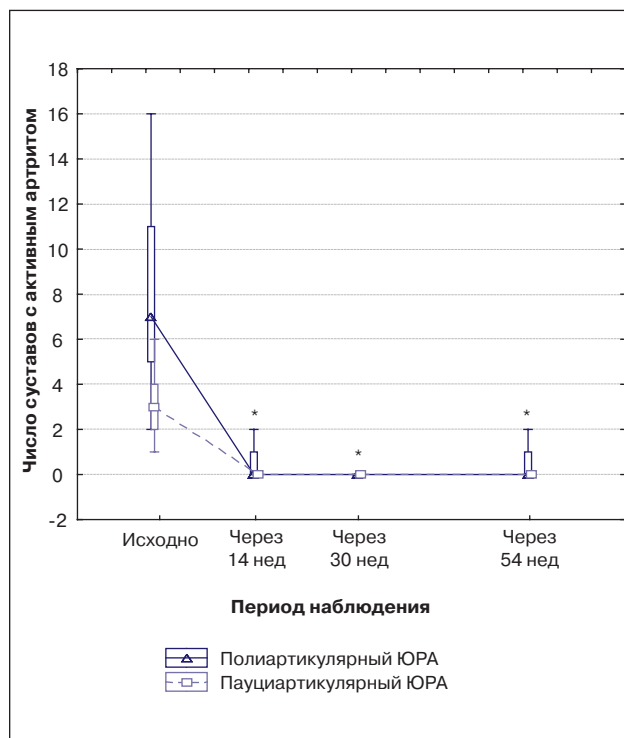
У 83 и 92% больных с поли- и пауциартикулярным вариантами болезни, соответственно, лечившихся инфликсимабом в течение 12 мес, сохранялась ремиссия суставного синдрома.

У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов. Уже через 14 нед от начала терапии у 17 (65%) пациентов с пауциартритом движения в суставах полностью восстановились (ФК I). В группе с полиартритом ограничения движений сохранялись у 7 (33%) детей и только у 1 из них сопровождалось нарушением способности к самообслуживанию (ФК III). Через 30 нед после начала терапии не полностью восстановились движения в суставах у 3 детей с пауциартритом и у 2 — с полиартритом. У всех пациентов ограничение движений в суставах не сопровождалось нарушением способности к самообслуживанию, что позволило им вести нормальный образ жизни. В течение года инфликсимабом лечились 42 ребенка. Через 54 нед терапии 40 (95%) детей относились к ФК I, по 1 пациенту из каждой группы — к ФК II (рис. 3, 4).

Через 14 нед от начала лечения инфликсимабом выявлена статистически значимая и клинически выраженная положительная динамика показателей субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, функциональной способности по опроснику CHAQ (табл. 4, 5).

До назначения инфликсимаба у всех больных отмечалось повышение лабораторных показателей активности:

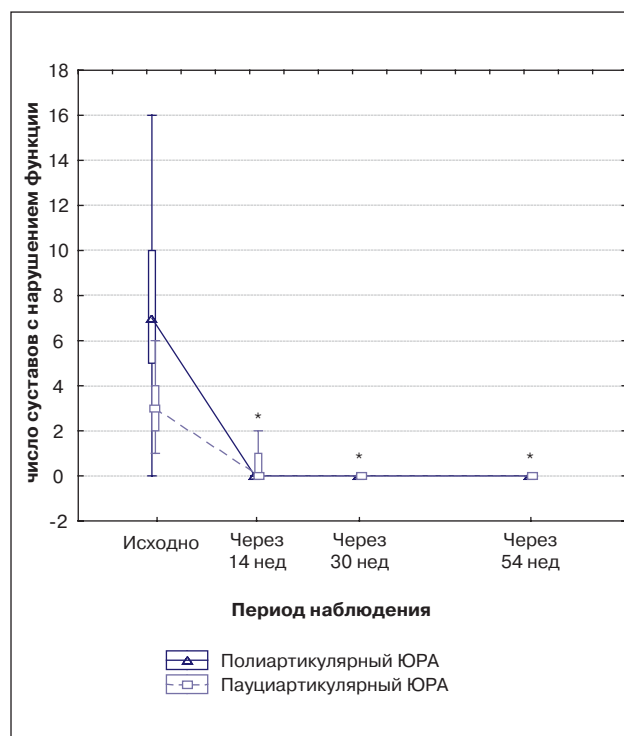
**Рис. 1.** Динамика числа суставов с активным артритом у больных пауциартикулярным ( $n = 26$ ) и полиартикулярным ( $n = 21$ ) вариантами ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом



Примечание.

Здесь и на рис. 2: \*  $p < 0,01$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным показателем.

**Рис. 2.** Динамика числа суставов с нарушением функции у больных пауциартикулярным ( $n = 26$ ) и полиартикулярным ( $n = 21$ ) вариантами ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом



**Таблица 4.** Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

| Показатель                                                             | Период наблюдения  |                     |                     |                     |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                        | до лечения, n = 26 | 14 нед, n = 26      | 24 нед, n = 26      | 52 нед, n = 24      |
| Число суставов с активным артритом, абс.                               | 3,2 (2,0; 4,0)     | 0,2 (0,0; 0,2)**    | 0,0 (0,0; 0,0)**    | 0,0 (0,0; 0,0)**    |
| Число суставов с ограничением функции, абс.                            | 3,2 (2,0; 4,0)     | 0,5 (0,0; 1,0)**    | 0,2 (0,0; 0,2)**    | 0,1 (0,0; 0,1)**    |
| Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы                  | 67,0 (65,0; 70,0)  | 10,3 (0,0; 18,0)**  | 1,6 (0,0; 1,7)**    | 1,5 (0,0; 1,5)**    |
| Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы | 72,5 (63,0; 83,0)  | 28,7 (23,0; 32,0)** | 23,0 (20,0; 26,0)** | 14,0 (13,5; 19,0)** |
| Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы               | 1,3 (0,8; 2,0)     | 0,3 (0,1; 0,4)**    | 0,2 (0,13; 0,4)**   | 0,2 (0,1; 0,2)**    |
| СОЭ, мм/ч                                                              | 23,4 (16,0; 32,0)  | 9,0 (5,0; 11,0)**   | 6,1 (3,0; 8,0)**    | 5,8 (4,0; 7,0)**    |
| СРБ, мг%                                                               | 1,00 (0,11; 1,21)  | 0,22 (0,10; 0,29)*  | 0,24 (0,10; 0,24)*  | 0,16 (0,10; 0,20)*  |

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

**Таблица 5.** Динамика показателей активности заболевания на фоне лечения инфликсимабом у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

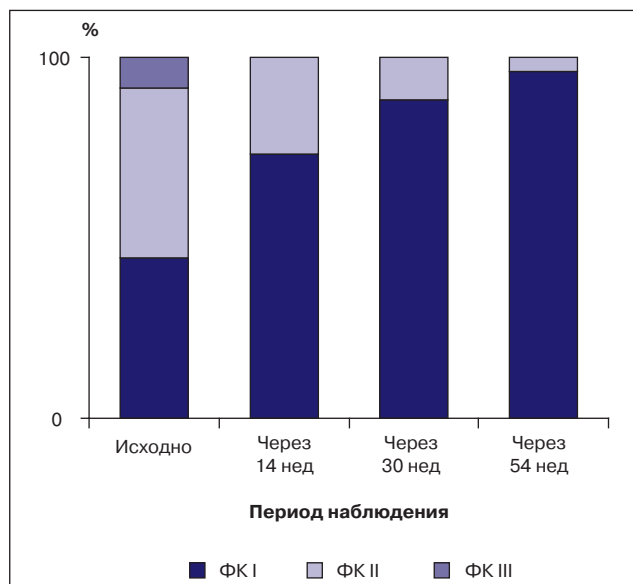
| Показатель                                                             | Период наблюдения  |                     |                     |                    |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                                                                        | до лечения, n = 21 | 14 нед, n = 21      | 24 нед, n = 18      | 52 нед, n = 18     |
| Число суставов с активным артритом, абс.                               | 8,3 (5,0; 11,0)    | 0 (0,0; 0,0)**      | 0,1 (0,0; 0,1)**    | 0,5 (0,0; 1,0)*    |
| Число суставов с ограничением функции, абс.                            | 7,8 (5,0; 10,0)    | 0,6 (0,0; 1,0)**    | 0,3 (0,0; 0,3)**    | 0,3 (0,0; 0,3)*    |
| Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы                  | 70,2 (65,0; 80,0)  | 5,6 (0,0; 10,0)**   | 4,4 (0,0; 10,0)**   | 4,4 (0,0; 10,0)*   |
| Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы | 78,4 (72,0; 90,0)  | 23,1 (17,0; 32,0)** | 17,3 (10,0; 23,0)** | 17,3 (10,0; 22,0)* |
| Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы               | 1,7 (1,3; 2,3)     | 0,3 (0,1; 0,5)**    | 0,3 (0,13; 0,4)**   | 0,2 (0,1; 0,4)*    |
| СОЭ, мм/ч                                                              | 35,4 (26,0; 45,0)  | 6,5 (3,0–7,0)**     | 6,4 (3,0–7,0)**     | 6,0 (4,0–6,7)*     |
| СРБ, мг%                                                               | 3,3 (0,30–5,6)     | 0,14 (0,1–0,35)**   | 0,3 (0,1–0,25)*     | 0,3 (0,1–0,3)*     |

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

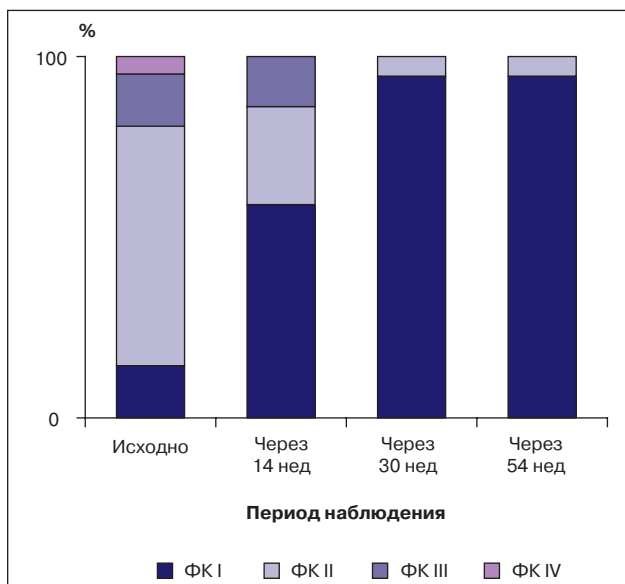
в клиническом анализе крови наблюдался тромбоцитоз, ускорение СОЭ; при иммунологическом исследовании выявилось повышение сывороточной концентрации циркулирующих иммунных комплексов, СРБ (табл. 6, 7). Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил, что через 14 нед лечения статистически значимо снизилась СОЭ ( $p < 0,001$ ), нормализовалось число тромбоцитов ( $p < 0,05$ ); снизился сывороточный уровень СРБ ( $p < 0,001$ ; табл. 4–7). К 30 нед наблюдения концентрация СРБ сыворотки крови соответствовала допустимым значениям у 95%

больных с полиартритом и 92% — с пауциартритом, через 54 нед — у 95 и 100% пациентов, соответственно ( $p < 0,001$ ; табл. 4, 5). Оценка эффективности лечения инфликсимабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi) показала, что в группе больных с полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом через 14 нед терапии 90 и 70% улучшение было зарегистрировано у 12 (57%) и 5 (19%) больных, соответственно, а 50% улучшение — у 2 больных (см. рис. 5). Через 30 нед терапии инфликсимабом у 71% детей отмечено дости-

**Рис. 3.** Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита ( $n = 26$ ) на фоне лечения инфликсимабом



**Рис. 4.** Динамика функциональной способности пораженных суставов у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита ( $n = 26$ ) на фоне лечения инфликсимабом



**Таблица 6.** Динамика лабораторных показателей активности у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом

| Показатель                     | Период наблюдения    |                      |                      |                      |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                | до лечения, $n = 26$ | 14 нед, $n = 26$     | 24 нед, $n = 26$     | 52 нед, $n = 24$     |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,34 (4,05; 4,58)    | 4,48 (4,32; 4,69)    | 4,36 (4,21; 4,48)    | 4,46 (4,12; 4,28)    |
| Гемоглобин, г/л                | 114 (108; 122)       | 121 (115; 130)*      | 136 (119; 132)***    | 128 (121; 136)***    |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 9,7 (9,1; 12,2)      | 9,2 (7,5; 10,2)      | 8,6 (7,1; 10,2)*     | 8,1 (6,8; 9,8)*      |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 423 (334; 470)       | 365 (319; 429)*      | 345 (310; 384)***    | 345 (310; 384)* **   |
| СОЭ, мм/ч                      | 23,4 (16,0; 32,0)    | 9,0 (5,0; 11,0)***   | 6,1 (3,0; 8,0)***    | 5,8 (4,0; 7,0)***    |
| СРБ, мг%                       | 1,00 (0,11; 1,21)    | 0,22 (0,10; 0,29)*** | 0,24 (0,10; 0,24)*** | 0,16 (0,10; 0,20)*** |
| IgG, мг%                       | 1236 (1010; 1500)    | 932 (380; 840)***    | 967 (780; 1020)***   | 925 (786; 1012)**    |
| ЦИК, мВ                        | 876 (473; 1247)      | 649 (380; 840)*      | 578 (365; 685)**     | 602 (427; 699)*      |

Примечание.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  — статистически значимое отличие по сравнению с исходным значением. Здесь и в табл. 7: ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

жение 90% улучшения, у 14% — 70%. У 89% пациентов, лечившихся инфликсимабом в течение 54 нед, зафиксирован отличный эффект на фоне терапии.

В группе с пауциартритом через 14 нед наблюдения у 24 (92%) детей зарегистрирован отличный эффект, у 1 — хороший и у 1 — удовлетворительный (рис. 6). У 24 (92%) пациентов через 30 нед зафиксировано 90% улучшение, у 1—70% и у 1—30%. У всех больных, лечившихся ингибитором ФНО  $\alpha$  в течение 54 нед (24 пациента), отмечено 90 и 70% улучшение — в 22 (92%) и 2 (8%) случаях, соответственно.

К 54 нед терапии клиническая ремиссия была зафиксирована у 21 (88%) больных пауциартикулярным

и у 14 (78%) — полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом (рис. 7).

Быстрое достижение лекарственной ремиссии на фоне терапии инфликсимабом позволило 3 больным отменить глюкокортикоиды для перорального приема, а 2 — уменьшить дозу метилпреднизолона до 1,5 мг в сутки.

#### Побочные эффекты и отмена препарата

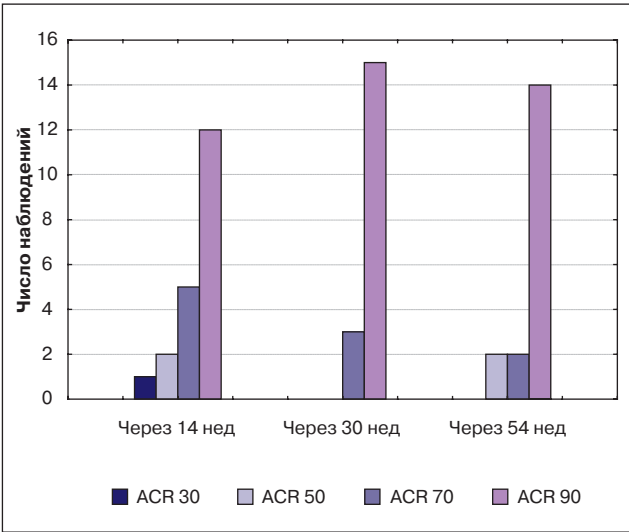
За весь период наблюдения инфузионные реакции отмечались у 10 (21%) больных (табл. 8). У 6 пациентов реакция купировалась на фоне уменьшения скорости инфузии препарата, у 3-х — после внутривенного введения метилпреднизолона, у 1-го — внутримышечной

**Таблица 7.** Динамика лабораторных показателей активности у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита на фоне лечения инфликсимабом

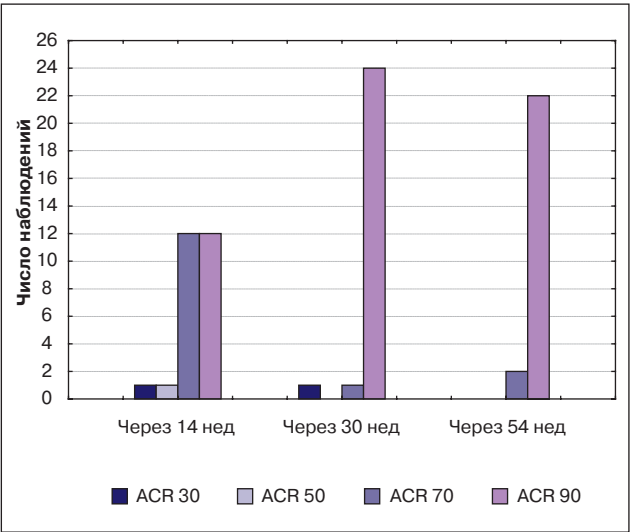
| Показатель                       | Период наблюдения  |                    |                    |                   |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|                                  | до лечения, n = 21 | 14 нед, n = 21     | 24 нед, n = 18     | 52 нед, n = 18    |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 4,25 (3,93; 4,58)  | 4,44 (4,16; 4,93)  | 4,45 (4,27; 4,65)  | 4,45 (4,25; 4,67) |
| Гемоглобин, г/л                  | 108 (100; 113)     | 124 (120; 126)***  | 129 (125; 132)***  | 126 (119; 130)**  |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 10,9 (7,4; 13,4)   | 8,6 (6,8; 10,1)    | 8,5 (6,6; 10,7)*   | 7,3 (5,9; 7,8)*   |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 527 (406; 589)     | 349 (289; 409)***  | 333 (289; 380)***  | 319 (256; 389)**  |
| СОЭ, мм/ч                        | 35,4 (26,0; 45,0)  | 6,5 (3,0–7,0)***   | 6,4 (3,0–7,0)***   | 6,0 (4,0–6,7)**   |
| СРБ, мг%                         | 3,3 (0,30–5,6)     | 0,14 (0,1–0,35)*** | 0,3 (0,1–0,25)**   | 0,3 (0,1–0,3)*    |
| IgG, мг%                         | 1367 (1073; 1490)  | 996 (874; 1150)**  | 1030 (858; 1140)** | 953 (839; 1030)** |
| ЦИК, мВ                          | 957 (752; 1113)    | 717 (492; 933)**   | 608 (457; 760)**   | 574(437; 570)*    |

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

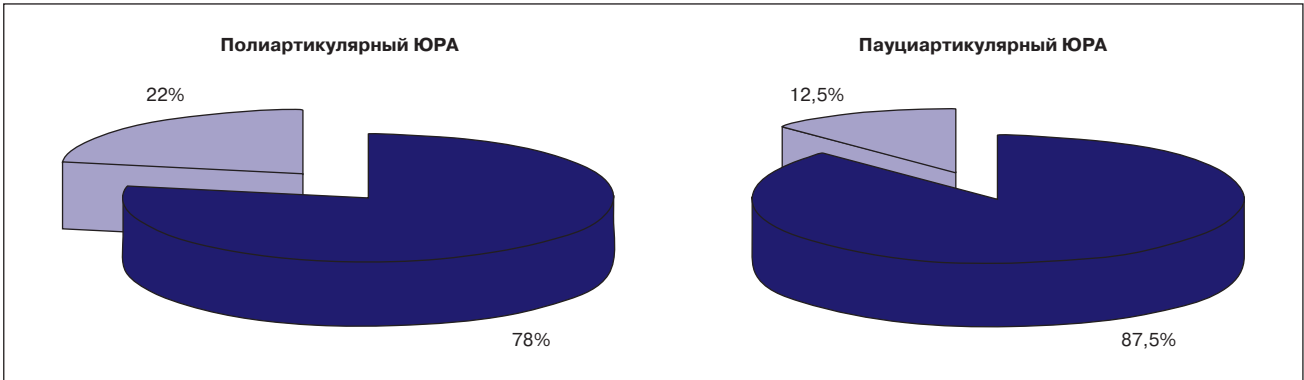
**Рис. 5.** Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям ACR-pedi у больных полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 18)



**Рис. 6.** Оценка эффективности лечения инфликсимабом по критериям ACR-pedi у больных пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 24)



**Рис. 7.** Доля больных полиартикулярным (n = 18) и пауциартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (n = 24) с клинической ремиссией заболевания на фоне лечения инфликсимабом.





*ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ*



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

За дополнительной информацией  
обращаться в ООО «Шеринг-Плау»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр. 2  
Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

SP-RU-REM 34-04-09

 Шеринг-Плау

**Таблица 8.** Характеристика нежелательных явлений, зарегистрированных у больных на фоне терапии инфликсимабом

| Побочные эффекты      | Группы больных, абс. (%) |                         |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
|                       | с полиартритом, n = 21   | с пауциартритом, n = 26 |
| Субфебрилитет         | 2 (9,5)                  | 2 (7,7)                 |
| Тошнота, рвота        | —                        | 1 (3,8)                 |
| Аллергические реакции | 4 (19)                   | 1 (3,8)                 |
| Всего                 | 6 (28,5)                 | 4 (15,4)                |

инъекции антигистаминного препарата. Всем детям было продолжено лечение инфликсимабом, в дальнейшем побочных эффектов у них не отмечалось. За все время наблюдения нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано. Вследствие

вторичной неэффективности препарат был отменен 3 больным: 2 — с пауциартикулярным ювенильным ревматоидным артритом, после 5-го и 8-го введения; 1 — с полиартикулярным, после 7 введения. Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд заключений. Инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, страдающих ранним ювенильным ревматоидным артритом. У подавляющего большинства пациентов клинически значимое улучшение и достоверное снижение лабораторных показателей отмечается уже через 14 нед терапии. У 83% больных препарат индуцировал ремиссию заболевания с полным восстановлением функции суставов. Вторичная неэффективность развилась только у 3 больных. Наряду с высокой терапевтической эффективностью инфликсимаб обладал хорошей переносимостью. В связи с нежелательными явлениями препарат не был отменен ни у одного больного. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов, стойкий эффект препарата свидетельствует в пользу целесообразности его назначения у детей на ранних стадиях ювенильного ревматоидного артрита, в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd end. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
- Алексеева Е. И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 1. — С. 14–17.
- Horneff G., Augustin S. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Med. Monatsschr. Pharm. — 2008. — V. 31, № 9. — P. 326–336.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. — 2007. — V. 369. — P. 767–778.
- Schett G. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis // Autoimmunity. — 2008. — № 41. — P. 224–229.
- Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. — 2008. — V. 214. — P. 149–160.
- Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease // Expert Opin. Ther. Targets. — 2007. — V. 11. — P. 1369–1384.
- Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Российский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 718–722.
- Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350, № 21. — P. 2167–2179.
- Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J) // Mod. Rheumatol. — 2008. — V. 18, № 5. — P. 447–454.
- Smolen J.S., Han C., van der Heide D.M. et al. Radiographic changes rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumor necrosis factor blockade // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — V. 68, № 6. — P. 823–827.
- Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment // Clin. Exp. Rheumatol. — 2007. — V. 25, № 4. — P. 540–555.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгено-

- логические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 30–44.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 22–29.
- Alexeyeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M. et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in the treatment of active refractory juvenile rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2006. — V. 65. — P. 173–191.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Эффективность лечения инфликсимабом суставных вариантов ювенильного ревматоидного артрита / XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тезисы докладов. — М., 2006. — С. 351–352.
- Денисова Р. В., Алексеева Е. И., Альбицкий В. Ю. и др. Качество жизни больных ювенильным артритом в условиях лечения химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 18–26.
- Allaart C.F., Breedveld F.C., Dijkman B.A. et al. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study // J. Rheumatol. Suppl. — 2007. — V. 80, № 10. — P. 25–33.
- Van der Kooij S.M., le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2009. — V. 68, № 7. — P. 1153–1158.
- Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.G. et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduced magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52, № 1. — P. 27–35.
- Takeuchi T. Indications for and use of biologics in early rheumatoid arthritis based on the evidence // Nippon Rinsho. — 2009. — V. 67, № 5. — P. 1043–1049.
- Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 11. — P. 2290–2294.

Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин, З.Р. Хабибрахманова, В.П. Булатов

Казанский государственный медицинский университет

# Когнитивные возможности и показатели мозгового кровообращения у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией

## Контактная информация:

Садыкова Динара Ильгизаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 423000, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140, тел.: (843) 269-67-69

Статья поступила: 01.04.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

51

При реоэнцефалографическом исследовании мозгового кровообращения у 101 подростка с повышением артериального давления обнаружены значительные нарушения перфузии ткани головного мозга, затрагивающие различные звенья кровообращения и зависящие от тяжести артериальной гипертензии. Выявлено снижение способности к концентрации внимания у подростков со стабильной артериальной гипертензией, что позволяет считать когнитивные возможности личности функцией-мишенью для повышенного артериального давления.

**Ключевые слова:** подростки, артериальная гипертензия, мозговое кровообращение, когнитивная функция.

Значительные изменения в возможности контроля сердечно-сосудистых заболеваний, произошедшие в Европе в 70–80-х годах XX века (известные как «сердечно-сосудистая революция»), к сожалению, мало коснулись России на демографическом уровне. Сегодня в России сердечно-сосудистая заболеваемость оста-

ется почти в 4 раза выше, чем в индустриально развитых странах. На долю кардиоваскулярной патологии приходится 52–55% всей смертности [1]. Наибольший удельный вес среди заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет артериальная гипертензия (АГ). По данным популяционных исследований, в России

D.I. Sadykova, I.Ya. Litfullin, Z.R. Khabibrachmanova, V.P. Bulatov

Kazan' State Medical University

## Cognitive opportunities and rates of cerebral blood flow in adolescents with essential arterial hypertension

The study included 101 adolescents with increased blood pressure (BP). They undergo rheoencephalography, which showed considerable disorders of cerebral tissue perfusion, affecting different parts of blood flow, and depending on severity of arterial hypertension (AH). It was detected, that the ability of concentration of attention was lowered in adolescents with stabile AH, which allow considering cognitive abilities of personality as a target function to increased AH.

**Key words:** adolescents, arterial hypertension, cerebral blood flow, cognitive function.

не менее 42 млн человек старше 15 лет страдают АГ [2]. С середины 90-х годов прошлого века распространенность АГ среди подростков также непрерывно растет; это опасная тенденция, так как истоки заболевания часто лежат именно в детском и подростковом возрасте [3, 4]. Повреждающее действие повышенного АД приводит к ремоделированию сосудистой стенки, сопровождается ее утолщением и, нередко, последующей облитерацией части артериол с нарушением микроциркуляции. Уменьшение растяжимости сосудистой стенки приводит к увеличению скорости пульсовой волны и в конечном счете к возрастанию гемодинамического удара, под действием которого еще более активируются фибробласты, увеличивается число коллагеновых волокон в меди, а также механически травмируется эндотелиальная выстилка стенки сосуда [5–7]. Доказано, что ишемические изменения головного мозга наступают задолго до появления клинических признаков неврологического дефицита и обуславливают начало развития энцефалопатии [8–10]. Исподволь развивающееся повреждающее действие повышенного АД на сосудистую систему и вещество головного мозга формирует симптоматику гипертензивной энцефалопатии с характерным для нее снижением когнитивных способностей [11]. В литературе представлены результаты нейропсихологического тестирования, продемонстрировавшего наличие когнитивного дефицита у взрослых пациентов с АГ [12–15]. Крайне актуально выяснить этот аспект течения эссенциальной АГ у подростков, поскольку чем раньше начинается повышение АД, тем выше риск развития когнитивных нарушений в последующем [16]. Тем не менее работ, посвященных этой проблематике в подростковом возрасте, в литературе немного. Имеющиеся данные показывают, что высокий уровень АД в подростковом возрасте сопровождается нарушением ряда когнитивных функций. При длительном течении у школьников эссенциальной АГ отмечены более низкие математические, творческие способности и мануальные навыки, чем у их здоровых ровесников [17].

Целью настоящего исследования явилось изучение когнитивных возможностей у подростков с повышенным АД во взаимосвязи с показателями мозгового кровообращения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 101 подросток с повышением АД в возрасте от 14 до 17 лет (39 девушек и 62 юноши). Контрольную группу составили 38 практически здоровых подростков того же возраста. Подростков с симптоматической АГ в исследование не включали. На суточное мониторирование АД направляли пациентов, у которых по результатам 3 измерений во время 3-кратных визитов к врачу показатели систолического и (или) диастолического АД были равны или превышали значения 95-го перцентиля с учетом соответствующих пола, возраста и роста. Измерялись средние значения систолического и диастолического АД в разные периоды суток, индексы времени гипертензии, вариабельность и организация циркадного ритма АД. В соответствии с современными рекомендациями [18] по результатам суточного мониторирования АД подростков объединили в 3 группы: со стабильной АГ, лабильной АГ и феноменом «гипертензии белого халата». Для оценки состояния сосудистого русла головного мозга всем подросткам проводили реоэнцефалографию. Этот метод используется для оценки тонуса, эластич-

ности сосудистой стенки и реактивности сосудов мозга, периферического сосудистого сопротивления, величины пульсового кровенаполнения [19]. Исследование проводили методом биполярной реоэнцефалографии на аппарате «Рео-Спектр-2/Р» (Россия) в положении подростка сидя. Учитывали наиболее информативные и биофизически обоснованные показатели: реографический индекс (отн. ед.), максимальную скорость быстрого наполнения (Ом/с), время запаздывания реоволны (с), модуль эластичности (%), диастолический индекс (%), диастолитический индекс (%) и коэффициент асимметрии (%).

Когнитивные функции у обследуемых подростков оценивали с помощью Stroop color word test (в русскоязычной литературе — Струп-тест). Метод позволяет судить о концентрации внимания при информационных нагрузках. Струп-тест начал разрабатываться с 1935 г. и в настоящее время признан «золотым стандартом» при изучении таких показателей, как внимание и когнитивная активность [20]. К 2003 г. опубликовано более 40 тыс. работ, посвященных этому тесту; методика его проведения описана в специальной литературе [21]. Мы учитывали так называемый Струп-эффект — время, необходимое пациенту для обработки конгруэнтной и неконгруэнтной информации<sup>1</sup>. Чем продолжительнее Струп-эффект, тем ниже когнитивные возможности, способность к концентрации внимания испытуемого. Этот тест используется для изучения селективности настройки произвольного внимания [22].

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы Excel пакета Microsoft Office 2003. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Связь количественных признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону с вычислением коэффициента корреляции *r*. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения мозгового кровообращения у подростков с повышением АД представлены в табл. 1 и 2. Нами обнаружена зависимость реографического индекса (амплитудный показатель реограммы, характеризующий систолическое кровенаполнение головного мозга в исследуемом отведении от вида АГ) от уровня АД, повышение которого приводило к снижению пульсового кровенаполнения. Статистически достоверное снижение реографического индекса и в правом, и в левом полушариях, а также в каротидном и в вертебробазилярном бассейнах отмечалось у подростков со стабильной АГ (по сравнению с контролем). У подростков этой группы в каротидном бассейне реографический индекс справа в среднем составил 0,10 отн. ед. ( $p < 0,05$ ), слева — 0,09 отн. ед. ( $p < 0,05$ ), в вертебробазилярном бассейне — 0,08 отн. ед. ( $p < 0,05$ ) с обеих сторон, в то время как в контрольной группе реографический индекс в каротидном бассейне составлял 0,16 отн. ед. с обеих

<sup>1</sup> Конгруэнтная информация — 2 одновременно поступающих сигнала несут одинаковый смысл (например, слово «красный» написано красными чернилами), неконгруэнтная информация — сигналы противоречивы (например, слово «красный» написано синими чернилами).

**Таблица 1.** Показатели мозгового кровообращения у подростков с разными уровнями АД по данным реоэнцефалографии во фронто-мастоидальном отведении

| Показатель   | Контрольная группа, n = 29 |             | Феномен «гипертензии белого халата», n = 30 |             | Лабильная АГ, n = 31 |              | Стабильная АГ, n = 30 |              |
|--------------|----------------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|              | Л                          | П           | Л                                           | П           | Л                    | П            | Л                     | П            |
| РИ, отн. ед. | 0,16 ± 0,02                | 0,16 ± 0,03 | 0,16 ± 0,04                                 | 0,14 ± 0,03 | 0,12 ± 0,03          | 0,13 ± 0,02  | 0,09 ± 0,04*          | 0,10 ± 0,03* |
| МСБН, Ом/с   | 1,8 ± 0,2                  | 1,7 ± 0,3   | 1,8 ± 0,1                                   | 1,6 ± 0,3   | 1,5 ± 0,4            | 1,4 ± 0,3    | 2,0 ± 0,2             | 1,9 ± 0,3    |
| ВЗР, с       | 0,13 ± 0,04                | 0,14 ± 0,02 | 0,14 ± 0,04                                 | 0,15 ± 0,03 | 0,12 ± 0,02          | 0,14 ± 0,05  | 0,13 ± 0,05           | 0,16 ± 0,06  |
| МЭ, %        | 15,2 ± 2,0                 | 15,4 ± 2,3  | 12,7 ± 2,7                                  | 13,2 ± 2,9  | 17,3 ± 3,2           | 16,8 ± 4,8   | 20,7 ± 2,7*           | 19,9 ± 3,0*  |
| ДСИ, %       | 69,1 ± 10,3                | 68,8 ± 9,1  | 71,2 ± 9,6                                  | 70,6 ± 10,3 | 73,1 ± 8,4           | 74,4 ± 9,7   | 73,2 ± 11,2           | 76,2 ± 10,1  |
| ДКИ, %       | 62,3 ± 5,4                 | 64,4 ± 6,1  | 76,2 ± 7,1*                                 | 72,5 ± 6,5* | 76,4 ± 6,3**         | 74,9 ± 5,1** | 79,5 ± 8,3**          | 80,6 ± 9,1** |
| КА, %        | 9,2 ± 2,1                  |             | 15,4 ± 3,5*                                 |             | 19,1 ± 5,7**         |              | 18,2 ± 4,3**          |              |

Примечание.

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — по сравнению с показателем в контрольной группе; РИ — реографический индекс; МСБН — максимальная скорость быстрого наполнения; ВЗР — время запаздывания реоволны; МЭ — модуль эластичности; ДСИ — диастолический индекс; ДКИ — дикротический индекс; КА — коэффициент асимметрии; Л — левое полушарие; П — правое полушарие (здесь и в табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели мозгового кровообращения у подростков с разными уровнями АД по данным реоэнцефалографии во окципито-мастоидальном отведении

| Показатель   | Контрольная группа, n = 29 |             | Феномен «гипертензии белого халата», n = 30 |             | Лабильная АГ, n = 31 |             | Стабильная АГ, n = 30 |              |
|--------------|----------------------------|-------------|---------------------------------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------------|--------------|
|              | Л                          | П           | Л                                           | П           | Л                    | П           | Л                     | П            |
| РИ, отн. ед. | 0,12 ± 0,02                | 0,13 ± 0,04 | 0,14 ± 0,03                                 | 0,13 ± 0,04 | 0,10 ± 0,02          | 0,11 ± 0,03 | 0,08 ± 0,02*          | 0,08 ± 0,03* |
| МСБН, Ом/с   | 1,7 ± 0,3                  | 1,9 ± 0,2   | 1,3 ± 0,4                                   | 1,6 ± 0,3   | 1,5 ± 0,2            | 1,8 ± 0,3   | 1,7 ± 0,4             | 1,8 ± 0,2    |
| ВЗР, с       | 0,12 ± 0,04                | 0,14 ± 0,02 | 0,14 ± 0,05                                 | 0,15 ± 0,03 | 0,12 ± 0,05          | 0,13 ± 0,03 | 0,13 ± 0,02           | 0,14 ± 0,04  |
| МЭ, %        | 15,6 ± 2,4                 | 14,4 ± 3,0  | 14,1 ± 2,7                                  | 15,2 ± 2,3  | 16,2 ± 2,1           | 15,3 ± 1,8  | 17,8 ± 3,1            | 18,0 ± 2,5   |
| ДСИ, %       | 68,4 ± 6,3                 | 70,2 ± 5,2  | 75,2 ± 9,4                                  | 74,8 ± 9,9  | 78,1 ± 4,3*          | 77,2 ± 6,1* | 71,5 ± 10,1           | 73,6 ± 9,3   |
| ДКИ, %       | 63,4 ± 8,3                 | 62,5 ± 7,1  | 73,2 ± 11,9                                 | 70,1 ± 12,1 | 71,7 ± 18,4          | 75,2 ± 17,5 | 77,8 ± 6,3**          | 76,3 ± 7,7** |
| КА, %        | 9,8 ± 3,2                  |             | 16,1 ± 4,1*                                 |             | 17,4 ± 4,9**         |             | 17,0 ± 4,1**          |              |

сторон, а в вертебробазилярном — 0,12 отн. ед. слева и 0,13 отн. ед. — справа. В группах лабильной АГ и феномена «гипертензии белого халата» значения данного показателя не отличались от контрольных (в каротидном бассейне соответственно 0,12 и 0,17 отн. ед., в вертебробазилярном — 0,10 и 0,11 отн. ед.). Систолическое кровенаполнение в этих группах также было ниже (тенденция статистически недостоверная).

Показатели максимальной скорости быстрого наполнения и времени запаздывания реоволны в меньшей степени связаны с мозговым кровотоком. В первую очередь они характеризуют эластичность сосудистой стенки магистральных артерий («сосуды распределения»), а также эффективность работы сердца. Нами не обнаружено

достоверных различий в значениях этих показателей между группами обследованных.

Модуль эластичности — показатель тонуса стенки артерий малого и среднего калибра («сосуды сопротивления») — достоверно выше контрольных значений в группе подростков со стабильной АГ во фронто-мастоидальных отведениях (левое полушарие — 20,7%, правое — 19,9%; в контроле — соответственно 15,2 и 15,4%;  $p < 0,05$ ). В вертебробазилярном бассейне показатель у подростков со стабильной АГ не отличался от такового у подростков контрольной группы (левое полушарие — 17,8%, правое — 18,0%; в контрольной группе — 15,6 и 14,4% соответственно). Несколько иная картина наблюдалась в группах подростков с лабильной

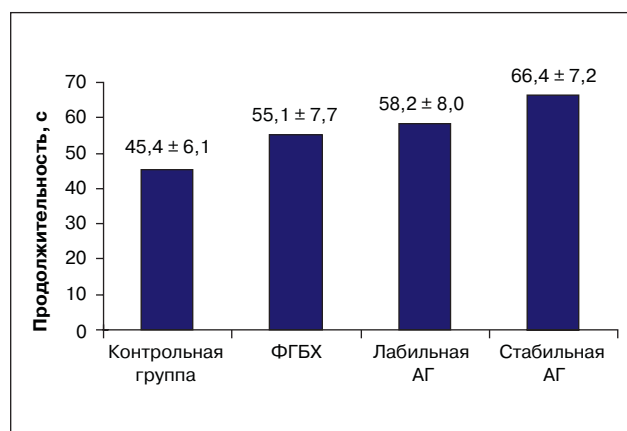
АГ: в данной группе кривая распределения была «двугорбой», т.е. без однозначной направленности изменений модуля эластичности. При этом у 11 (36%) подростков отмечена тенденция к повышению модуля эластичности ( $> 17\%$ ) в одном из отведений, в то время как у 7 (23%) наблюдалась обратная тенденция (модуль эластичности  $< 14\%$ ) в одном из отведений. Лишь у 13 (42%) обследованных значения модуля эластичности соответствовали норме. На наш взгляд, такие изменения можно охарактеризовать как дистонические. В группе подростков с феноменом «гипертензии белого халата» достоверных отличий от контроля мы не обнаружили, однако имелась тенденция к более низким значениям показателя (в каротидном бассейне: левое полушарие — 12,7%, правое — 13,2%, в вертебробазилярном бассейне — соответственно 14,1 и 15,2%).

Показатель диастолического индекса (характеризует состояние оттока крови в вены и тонус стенок вен) был достоверно более высоким в группе подростков с лабильной АГ в вертебробазилярном бассейне, чем в контрольной группе (левое полушарие — 78,1%, правое — 77,2%, в контроле соответственно 68,4 и 70,2%;  $p < 0,05$ ); в каротидном бассейне величина показателя в сравниваемых группах не различалась (левое полушарие — 73,1%, правое — 74,4%; в контроле — 69,1% и 68,8%). У подростков со стабильной АГ и феноменом «гипертензии белого халата» средние значения данного показателя не различались.

Дикротический индекс (показатель, характеризующий состояние тонуса стенок артериол, определяющих периферическое сосудистое сопротивление) был достоверно выше контрольных значений в группе подростков со стабильной АГ во фронтомастоидальных отведениях (левое полушарие — 79,5%, правое — 80,6%; в контроле соответственно 62,3 и 64,4%;  $p < 0,01$ ), а также в вертебробазилярном бассейне (левое полушарие — 77,8%, правое — 76,3%; в контроле 63,4 и 62,5%;  $p < 0,05$ ). У подростков с лабильной АГ дикротический индекс во фронтомастоидальном отведении также был выше, чем в контрольной группе (левое полушарие — 76,4%, правое полушарие — 74,9%;  $p < 0,05$ ). Для окципито-мастоидального отведения разница оказалась статистически недостоверной (левое полушарие — 71,7%, правое — 75,2%). В группе с феноменом «гипертензии белого халата» значение дикротического индекса было выше, чем у подростков контрольной группы, в каротидном бассейне левого полушария (76,2 против 62,3%;  $p < 0,05$ ). В других отведениях различий отмечено не было.

Коэффициент асимметрии (показатель, характеризующий разницу в кровоснабжении между полушариями; условной границей нормы и патологии для подросткового возраста считается значение, не превышающее 15%; повышение коэффициента асимметрии связано с дисрегуляцией механизмов межбассейнового перераспределения церебрального кровотока и является проявлением сосудистой дистонии) был повышенным у подростков из группы со стабильной АГ в каротидном (18,2 против 9,2% в контроле;  $p < 0,01$ ) и вертебробазилярном (17,0 против 9,8% в контроле;  $p < 0,01$ ) бассейнах. Аналогичные изменения выявлены у подростков с лабильной АГ: в каротидном бассейне коэффициент асимметрии составил 19,1% ( $p < 0,05$ ), в вертебробазилярном — 17,4% ( $p < 0,05$ ). У подростков группы с феноменом «гипертензии белого халата» также выявлен высокий коэффициент асимметрии (15,4% в каро-

**Рис. 1.** Продолжительность Струп-эффекта в группах подростков с нормальным и повышенным АД



Примечание.

ФГБХ — феномен «гипертензия белого халата»;

АГ — артериальная гипертензия.

тидном бассейне и 16,1% — в вертебробазилярном;  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля).

Результаты изучения когнитивных возможностей по данным Струп-теста показали (рис. 1), что его максимальная продолжительность наблюдается в группе подростков со стабильной АГ, минимальная — в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

При изучении результатов теста с учетом пола достоверных различий между группами не выявлено: средняя продолжительность Струп-эффекта для юношей составила 56,7 с, для девушек — 58,2 с. При анализе с учетом возрастного критерия статистически достоверной разницы также не наблюдалось: в возрастной группе 14-летних средний результат теста был равен 54,6 с; 15-летних — 58,3 с; 16-летних — 51,3 с; 17-летних — 52,4 с; 18-летних — 44,5 с. Таким образом, продолжительность Струп-эффекта не зависела ни от возраста, ни от пола подростка.

Количество ошибок, допущенное при проведении данного теста, менялось с той же закономерностью, как и продолжительность Струп-эффекта: 5,3 — у подростков со стабильной АГ; 5,9 — при лабильной АГ; 4,8 — в группе с феноменом «гипертензии белого халата» и 4,1 — в контрольной группе, однако тенденция к увеличению по мере нарастания степени АГ количества ошибок не достигала достоверных значений.

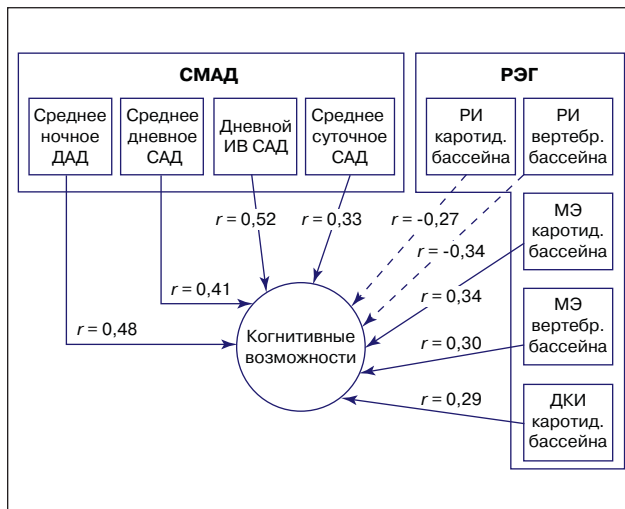
При изучении коррелятивных связей когнитивных возможностей с показателями суточного мониторирования АД и реоэнцефалографии отмечена достоверная корреляция продолжительности Струп-эффекта со средним суточным и дневным систолическим АД соответственно ( $r = 0,33$  и  $0,41$ ;  $p < 0,05$ ), дневным индексом времени систолического АД ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), а также со средним ночным диастолическим АД ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлена также корреляция с рядом показателей мозгового кровообращения: усредненным значением реографического индекса в каротидном и вертебробазилярном бассейнах ( $r = -0,27$  и  $0,34$  соответственно;  $p < 0,05$ ); усредненным дикротическим индексом в каротидном бассейне ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) и усредненным значением модуля эластичности в каротидном и вертебробазилярном бассейнах, соответственно ( $r = 0,34$  и  $0,30$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Таким образом, изучение особенностей мозгового кровообращения у подростков с разными уровнями АД показало, что наиболее значительные изменения обнаруживаются при стабильной АГ. В этой группе отмечены снижение пульсового кровенаполнения, уменьшение эластичности стенок артерий мелкого калибра, повышение общего периферического сосудистого сопротивления и значительная межполушарная асимметрия церебрального кровотока. У подростков с лабильной АГ преобладали дистонические изменения тонуса стенок артерий среднего и малого калибра, нарушения венозного оттока, повышение общего периферического сопротивления, а также межполушарная асимметрия церебрального кровотока. Подобные изменения выявлены и у подростков группы с феноменом «гипертензии белого халата». Изучение нейрокогнитивного функционирования у подростков с разными формами АГ продемонстрировало снижение показателей когнитивной функции при стабильной АГ. Это позволяет считать когнитивные функции своего рода функцией-мишенью при АГ (по аналогии с понятием «орган-мишень»). Изучение корреляционных взаимоотношений между когнитивными возможностями и показателями инструментальных методов обследования показало, что на когнитивные возможности влияет сложный комплекс факторов, относящихся и к уровню АД, и к параметрам мозгового кровообращения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леонтьева И. В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 7–18.
2. Барсуков А. В. Клинико-патогенетические аспекты вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 82–85.
3. Белоконов Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — 205 с.
4. Леонтьева И. В., Агапитов Л. И. Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 32–38.
5. Boulanger C., Vanhoutte P. M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1991. — V. 84, № 1. — P. 150–156.
6. Pepine C., Celermajer D., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. — University of Florida, 1998. — 146 p.
7. Michael J. NO and Cardiovascular Homeostasis. Paris: Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. — 1999. — 122 p.
8. Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга / Под ред. З. А. Суслиной. — М.: Медкнига, 2006. — 254 с.
9. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Сосудистые когнитивные расстройства // РМЖ. — 2005. — № 12. — С. 789–793.
10. Смоленская О. Г., Комельских О. Г. Структурные изменения головного мозга и значение церебропротекции при лечении артериальной гипертензии // Кардиология. — 2008. — № 4. — С. 38–41.
11. Гуревич М. А. Артериальная гипертензия, когнитивные расстройства и мозговой инсульт: особенности терапии // Фарматека. — 2006. — № 8. — С. 22–26.

**Рис. 2.** Корреляционные связи между характеристиками когнитивной функции, по данным Струпа-теста и клинико-инструментальными показателями



Примечание.

СМАД — суточное мониторирование АД;  
РЭГ — реоэнцефалография; ДАД — диастолическое АД;  
САД — систолическое АД; ИВ — индекс времени;  
РИ — реографический индекс; МЭ — модуль эластичности;  
ДКИ — дикротический индекс.

12. Конради А. О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // Артериальная гипертензия. — 2005. — № 11. — С. 160–163.
13. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов // Обзоры клинической кардиологии. — 2005. — № 2. — С. 37–49.
14. Сервилла Д. А., Принс М., Лавстоун С. и др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией // Обзоры клинической кардиологии. — 2005. — № 2. — С. 2–12.
15. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study // J. Clin. Epidemiol. — 2005. — V. 58, № 12. — P. 1308–1315.
16. Остроумова О. Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможности антигипертензивной терапии // Сердце. — 2005. — № 4. — С. 328–332.
17. Lande M., Kaezowski J., Auinger P. et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States // J. Pediatr. — 2003. — V. 143, № 6. — P. 720–724.
18. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов // Педиатрия (Приложение 1). — 2003. — № 2. — 31 с.
19. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 492 с.
20. Macleod C. The Stroop task: the «gold standard» of attention measures // J. Exper. Psych. General. — 1992. — № 121. — P. 12.
21. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Воробьев А. П. Психомоциональные тесты и перспективы их применения в кардиологии // Кардиология. — 2004. — № 6. — С. 59–63.
22. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions // J. Exp. Psychol. — 1935. — № 18. — P. 643–662.

**О.В. Осипенко<sup>1</sup>, И.В. Вахлова<sup>1</sup>, Е.Б. Трифонова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург<sup>2</sup> Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина, Екатеринбург

# Клинические и лабораторные признаки дефицита кальция у подростков

**Контактная информация:**

Вахлова Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Уральской государственной медицинской академии

**Адрес:** 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32, **тел.:** (343) 243-23-98

**Статья поступила:** 15.08.2008 г., **принята к печати:** 10.08.2009 г.

*Представлены результаты исследования минерального обмена у практически здоровых детей пре- и пубертатного возраста. Рассмотрены факторы, способствующие нарушению минерализации костной ткани, проанализированы параметры физического развития детей. Представлены результаты исследования биохимических маркеров костного ремоделирования и минеральной плотности костной ткани у подростков в возрасте 10–15 лет.*

**Ключевые слова:** дети, пубертатный возраст, минеральная плотность костной ткани, остеопения, спорт.

56

Детство и отрочество — периоды, характеризующиеся активными процессами роста и созревания костной ткани. В процессе постнатального развития опорные структуры скелета проходят ряд последовательных этапов формирования, сопровождающихся изменениями микроструктуры и степени минерализации костного матрикса. В результате формируется пиковая костная масса. В клинической практике критерий «пиковая костная масса» используется как показатель достижения максимального развития скелета на момент завершения его формирования [1]. По данным многих исследователей, в настоящее время все чаще регистрируются задержка формирования пиковой костной массы, снижение минеральной плотности костных структур у детей и подростков. Причина этого кроется во влиянии комплекса неблагоприятных генетических и средовых факторов, к которым относятся недостаточное питание,

ограничение потребления молочных продуктов, низкая масса тела, снижение физической активности и отсутствие достаточных физических нагрузок в детском возрасте [1–3]. В ряде работ показано, что значительная часть населения, в том числе детского, недополучает с продуктами питания от 500 до 1000 мг кальция ежедневно. В то же время установлено, что при высокой физической активности прочность костей позвоночника усиливается только при условии потребления кальция более 1000 мг/сут, а в подростковом возрасте баланс минерала становится положительным при его потреблении до 1500 мг/сут, что приводит к достижению пиковой костной массы [3]. Наибольшая скорость включения кальция в скелет отмечается в периоды интенсивного роста ребенка — с 1 года до 3 лет, с 5 до 6 и с 11 до 15 лет. Именно в эти возрастные периоды наиболее важен адекватный прием кальция,

**O.V. Osipenko<sup>1</sup>, I.V. Vakhlova<sup>1</sup>, Ye.B. Trifonova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Yekaterinburg<sup>2</sup> V.D. Chaklin Ural Scientific Institute of Traumatology and Orthopedics, Yekaterinburg

## Clinical and laboratory signs of calcium deficiency in adolescents

*The article presents the results of a study of mineral metabolism in healthy children of pre- and pubertal age. Factors leading to the disorders of bone tissue mineralization and parameters of physical development of children are analyzed. Authors describe the results of study of bone remodeling and mineral density of bone tissue biochemical markers in adolescents of 10–15 years old.*

**Key words:** children, pubertal age, mineral density of bone tissue, osteopenia, sport.

который ведет к увеличению размеров скелета и длины тела в целом [4]. По результатам разных исследований известно, что полностью обеспечены пищевым кальцием из молочных продуктов только около 10% детей в возрасте от 5 до 17 лет [5, 6]. Профилактическое применение препаратов, содержащих кальций и витамин D<sub>3</sub>, в частности препарата «Кальцинова» у детей в возрасте 5–6 лет, оказывает нормализующее влияние на минеральный обмен, состояние опорно-двигательного аппарата и эмали зубов. По мнению ряда исследователей, применение препарата «Кальцинова» у детей, начиная с 2-летнего возраста, представляет собой один из методов серьезной профилактики возможного гипокальциемического состояния у детей в период пубертата [4, 7, 8]. Таким образом, дети, имеющие адекватную пищевую нагрузку кальцием в период «полуростового» скачка смогут реализовать в дальнейшем генетическую программу накопления пиковой костной массы и достичь наибольшего вытяжения в период пубертата. Известно, что пиковая костная масса на 30–40% нарастает в период полового созревания. В то же время и в пубертатном периоде есть возрастные различия по накоплению минерала в кости. Так, известно, что максимальный прирост показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне кальциевой дотации происходит именно у детей в возрасте 12–13 лет в отличие от возрастных групп 10–11 и 15–16 лет [9].

При возникновении тенденции к снижению уровня кальция в крови высвобождающийся из подвергающихся рассасыванию участков кости кальций поступает в кровоток, восполняя временно возникший дефицит. На фоне дефицита остеогенных микронутриентов этот процесс может идти по пути разрежения костной ткани и снижения ее качества (остеопения) [10]. Исследование остеопении в детском возрасте — сложная задача, обусловленная высокой скоростью обновления кости, динамическим изменением МПКТ, высокими темпами линейного роста, значительной распространенностью факторов риска [2]. Для оценки состояния минерального обмена используется определение основных физиологических констант в биологических жидкостях — кальция, фосфора, ионизированного кальция, которому принадлежит наибольшая физиологическая роль в поддержании кальциевого гомеостаза; а также — биохимических маркеров формирования и резорбции кости, характеризующих соответственно функции остеобластов и остеокластов.

К маркерам формирования кости относят остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные фрагменты проколлагена I типа, костный изофермент щелочной фосфатазы, которая локализована главным образом в остеобластах и принимает непосредственное участие в образовании коллагена и ядер кристаллизации костной ткани. В растущем организме костная щелочная фосфатаза должна составлять не менее 80–90% от уровня тканевой фосфатазы. К маркерам резорбции кости относят пиридинолин, дезоксипиридинолин, карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, оксипролин, галактозилосилизин, кислую фосфатазу, проникающие в биологические жидкости из зон резорбции. Метаболиты коллагена в виде оксипролина, присутствуя в биологических жидкостях, отражают в основном метаболизм костного коллагена. По данным многих исследователей, именно коллаген кости является основным источником оксипролина мочи [3]. Кроме того, с помощью остеоденситометрии проводится оценка основных показателей МПКТ.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей минерального обмена и формирования МПКТ у детей в возрасте 10–15 лет или в пубертатном периоде развития.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки обследованы 105 практически здоровых детей (63 девочки и 44 мальчика) в возрасте 10–15 лет — учащихся общеобразовательных школ г. Екатеринбурга. Обследование было направлено на выявление факторов риска формирования остеопенического синдрома и включало оценку физического развития ребенка, его осанки и состояния свода стопы, исследование биохимических показателей минерального обмена с определением маркеров костеобразования и костной резорбции, оценку МПКТ.

Влияние интенсивности физической нагрузки на показатели минерального обмена анализировали в 2 группах: основную группу составили 29 детей, имевших профессиональные физические нагрузки (фигурное катание, хоккей), контрольную — 44 подростка с уровнем спортивной нагрузки в рамках программы общеобразовательной школы. Была также проведена оценка минерального обмена в 2 возрастных группах: 1-ю составили 45 детей в возрасте 10–12 лет, 2-ю — 29 детей в возрасте 13–15 лет.

Для выполнения 1-го этапа исследований были разработаны анкеты, с помощью которых анализировали суточный рацион питания и потребление детьми продуктов — источников пищевого кальция; уровень физической активности; наличие и частоту переломов. В процессе работы использовалась медицинская документация — школьные медицинские и амбулаторные карты (форма № 112).

Оценку физического развития проводили путем интегральной непараметрической оценки антропометрических показателей с применением центильных региональных стандартов [11]. Определяли уровень биологической зрелости (на основании показателей длины тела, зубной формулы) и морфофункциональный статус (отношение массы тела к его длине, оценка жировотложения и развития мышечной системы). Оценивали пропорциональность телосложения с определением соотношения высоты головы и длины тела, расположения средней точки тела, расчета индекса Эрисмана (разность окружности груди и половиной длины тела). Вид осанки определяли методом соматоскопии, для исследования свода стопы применяли плантографию в скрининг-модификации для массовых осмотров по методике А.В. Сидоровой [11], оценку плантографии проводили по методике В.А. Ярлова-Яраленца и соавт. [11].

Лабораторное исследование минерального обмена выполнено у 74 детей; оно включало определение маркеров костеобразования и костной резорбции. Исследовали содержание общего и ионизированного кальция, фосфора сыворотки крови, из маркеров костного формирования — тканевую и костную щелочную фосфатазу; из маркеров костной резорбции — гидроксипролин и кислую фосфатазу сыворотки крови, суточную экскрецию оксипролина с мочой. Рассчитывали индексы оксипролин/креатинин суточной мочи, соотношение тканевая щелочная фосфатаза/кислая фосфатаза (маркер формирования кости/маркер резорбции кости).

Оценку МПКТ (в г/см<sup>2</sup>) проводили методом 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) в поясничном (L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>) отделе позвоночника на приборе «LUNAR DPX-A». Полученные данные сравнили с референтной базой, поставляемой с программным обеспечением прибора. Кроме того, учитывали интегральный показатель — Z-score, который характеризует МПКТ обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же пола и выражается в единицах стандартного отклонения (SD). Нормальной считали МПКТ при Z-score > -1 SD, пониженной (остеопения) —

при величине Z-score < -1 SD и > -2,5 SD, остеопороз диагностировали при Z-score < -2,5 SD. Показатель МПКТ оценивался в соответствии с методологией клинической оценки костной массы, разработанной Л. А. Щеплягиной и соавт. [12].

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде средних арифметических значений  $\pm$  среднеквадратичная ошибка; достоверность результатов рассчитывалась по критерию Стьюдента для независимых групп; при непараметрическом распределении — по критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для установления взаимосвязей использовали корреляционный анализ Пирсона (ранговый анализ Спирмена для переменных с непараметрическим распределением). Для оценки эффективности лечебно-профилактического воздействия использованы методы эпидемиологической статистики с расчетом значимости снижения абсолютного риска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение анамнеза показало, что у 55% школьников в ежедневном рационе питания отсутствовали молочные продукты (молоко, сыр, творог, кисломолочные продукты, являющиеся основными источниками кальция), 2/3 детей (68%) не принимали, даже периодически, препараты витаминов и минералов. Ежедневные физические упражнения в достаточном объеме выполняли 50% школьников. У 1/3 подростков (31%) в анамнезе имели место переломы, при этом у мальчиков — в 2 раза реже, чем у девочек (соответственно в 38 и 69% случаев). У большинства подростков перечисленные факторы сочетались, что определяло высокий риск нарушения минерального обмена и, соответственно, развития остеопенического синдрома. Таким образом, анамнестические данные свидетельствовали об отсутствии условий для накопления оптимальной пиковой костной массы к концу пубертатного периода.

Оценка физического развития показала, что масса тела школьников в среднем составила  $43,4 \pm 1,1$  кг (диапазон 25–74 кг), рост —  $155,2 \pm 1,2$  см (131,5–180,0 см), окружность грудной клетки —  $73,2 \pm 0,8$  см (57,5–90,5 см). У 15 (14%) детей длина тела была ниже значений 25 перцентиля, чуть более чем у половины (58%) соответствовала значениям 25–75 перцентиля; у 29 (28%) — она была выше 75 перцентиля. У 68% детей масса тела соответствовала его длине, т.е. был определен гармоничный морфофункциональный статус, у 20% детей — дисгармоничный, в том числе у 11% — за счет дефицита массы тела. Резко дисгармоничный статус в связи с выраженным дефицитом или избытком массы тела был установлен в 13 (12%) случаях.

Оценка темпа роста зубов как одного из критериев биологической зрелости показала своевременный темп прорезывания зубов у 92 (88%) школьников, его отставание отмечено у 13 (12%) детей. В 75 (71%) случаях выявлены

кариес и его последствия, у 12 (11%) — диспластичный рост зубов. Таким образом, только у 1/3 подростков (31%) были здоровые зубы при своевременном темпе их прорезывания.

В целом физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту у 58% обследованных, опережающее развитие отмечено у 28%, отставание (за счет низкого роста и запоздалого темпа прорезывания зубов) — у 14% подростков.

При исследовании пропорциональности развития по совокупности измеряемых признаков лишь у 17 (16%) детей установлено пропорциональное развитие. Наиболее выраженные отклонения прослеживались в отношении индекса Эрисмана: более чем у половины детей (57%) отмечены резко отрицательные его значения, что является отражением вступления ребенка в период 2-го ростового скачка (табл. 1).

Метод соматоскопии опорно-двигательного аппарата позволил обнаружить ряд патологических изменений со стороны костно-суставной и мышечной системы. Так, у 51 (49%) школьника выявлен разный уровень расположения плеч и ключиц, у 56 (53%) — разный уровень расположения сосков, у 54 (51%) — деформации грудной клетки. Асимметричность треугольников талии при осмотре была отмечена у 92 (88%) детей; умеренное отставание лопаток зафиксировано в 62 (59%) случаях. При осмотре детей сбоку в 11 (10%) случаях имела место сглаженность физиологических изгибов позвоночника в грудопоясничном отделе. Изменение хода дуги с уклоном вправо или влево отмечено в 73 (70%) случаях; сутулость была выявлена у 18 (17%) детей. Сколиотическая осанка отмечена у 45 (43%) школьников, сутулая осанка — у 5 (5%), выпрямленная — у 10 (9%), сочетанные нарушения осанки — у 23 (22%), легкие ее изменения — у 21% детей. Следовательно, практически у 80% детей имелись изменения со стороны опорно-двигательного аппарата. Необходимо отметить, что в школьных медицинских картах диагностики, свидетельствующие о наличии сколиоза и плоскостопия, встречались реже: сколиоз был диагностирован в 31% случаев, нарушение осанки — в 26%, плоскостопие — у 24% школьников.

Минеральный обмен исследован у 74 подростков (табл. 2). Выявлено, что средние значения общего и ионизированного кальция в сыворотке крови находились на уровне нижних границ нормативных показателей. Среднее значение фосфора сыворотки крови равнялось  $1,30 \pm 0,04$  ммоль/л, что с учетом нормативных показателей можно трактовать и как нормальный, и как пониженный уровень [13, 14]. Содержание тканевой щелочной фосфатазы оставалось в пределах нормы, а ее костного изофермента — снижено. Суточная экскреция минералов с мочой также была ниже нормативных показателей: кальция — в 1,5 раза, фосфора — в 2 раза.

Этот факт можно объяснить с двух позиций. С одной стороны, низкая суточная экскреция кальция наблюда-

Таблица 1. Основные признаки пропорциональности у детей в возрасте 10–15 лет

| Число детей<br>n = 105 | Признаки пропорциональности          |                    |       |                                 |                 |                    |      |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------|---------------------------------|-----------------|--------------------|------|
|                        | соотношение высота головы/длина тела |                    |       | средняя точка тела              | индекс Эрисмана |                    |      |
|                        | > 1/6                                | 1/7–1/8<br>(норма) | < 1/9 | уровень лобкового<br>сочленения | > -1            | -1 – -3<br>(норма) | < -3 |
| Абс.                   | 11                                   | 85                 | 9     | 105                             | 21              | 24                 | 59   |
| %                      | 10,5                                 | 80,9               | 8,6   | 100                             | 20,2            | 23,1               | 56,7 |

# Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



**препарат кальция с фруктовыми вкусами,  
разработанный специально для детей**



**Когда рекомендуется принимать таблетки  
Кальцинова?**

- детям в период роста и развития
- детям, не употребляющим молока и молочных продуктов
- как дополнение к рациону питания для укрепления и защиты зубов



**Какая рекомендуемая доза таблеток  
Кальцинова?**

- дети от 3 до 4 лет:  
1 таблетка в сутки – профилактическая,  
2-3 таблетки в сутки – терапевтическая
- дети от 4 лет:  
2 таблетки в сутки – профилактическая,  
4-5 таблеток в сутки – терапевтическая

Таблетки Кальцинова имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, клубники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток.  
Регистр. свид. МЗ РФ П №015024/01 от 11.01.2009.

**Представительство в РФ**

123022, г. Москва  
ул. 2-я Звенигородская,  
д. 13, стр. 41, эт. 5  
Тел.: (495) 739 6600  
Факс: (495) 739 6601  
E-mail: info@krka.ru  
www.krka.ru



ется при адаптации организма к дефициту кальция путем увеличения его всасывания в кишечнике и уменьшения почечной экскреции [15]. С другой стороны, снижение экскреции минералов обусловлено недостаточным их потреблением с пищей. По данным П.В. Новикова [14], при умеренном потреблении кальция с пищей его экскреция с мочой снижается до 0,05–0,15 г/сут, при низком потреблении — до 0,005–0,04 г/сут. Среднее значение в суточной моче оксипролина, маркера костной резорбции, соответствовало норме, но было ближе к нижнему пороговому значению.

Мы рассчитывали соотношение уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы, которое косвенно может являться отражением степени равновесия между синтетической функцией остеобластов и разрушающей (резорбирующей) функцией остеокластов. По нашим данным, в норме это соотношение составляет от 33,6 до 50,0; снижение показателя < 33,6 свидетельствует о замедлении процессов костеобразования, повышение > 50,0 — об активации костеобразования. Кроме того, одним из показателей, характеризующих костную резорбцию, может являться соотношение содержания в суточной моче оксипролина и креатинина, составившее, по нашим данным, в среднем  $95,9 \pm 5,6$  мкг на 1 г креатинина. Повышение индекса оксипролин/креатинин суточной мочи свидетельствует об активации процессов резорбции костной ткани и, соответственно, о снижении интенсивности остеосинтеза.

Анализ отдельно взятых характеристик костного обмена показал, что у 21 (28%) обследованного имела умеренная гипокальциемия (2,0–2,2 ммоль/л кальция сыворотки), у 4 (5%) — выраженная гипокальциемия (< 2,0 ммоль/л). Пониженный уровень ионизированного кальция (< 1,22 ммоль/л) имел место у 42 (57%) школьников. Сочетание пониженного уровня общего и ионизированного кальция выявлено у 18 (24%) детей. У 17 (23%) обследованных было повышено содержание тканевой щелочной фосфатазы, но только у 6 (8%) подростков отмечен нормальный уровень ее костного изофермента (80–90% от общего содержания щелочной фосфатазы), у остальных детей содержание костного изофермента щелочной фосфатазы было снижено. Соответственно у 29 (39%) детей соотношение уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы было < 33,6, что свидетельствовало о замедлении процессов костеобразования. Выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ) между изученными формами щелочной фосфатазы и ионизированным кальцием. Увеличение активности фосфатаз при одновременном снижении уровня кальция в сыворотке крови указывает на повышение активности остеобластов, а значит, на высокую потребность в кальции. В то же время суточная экскреция кальция с мочой была понижена более чем у половины детей (54%), а фосфора — практически у всех (97%). Высокий уровень кислой фосфатазы (> 2,5 Ед/л) выявлен у 20 (27%) обследованных. Содержание оксипролина мочи было снижено в 42% случаев, что также говорит о низкой скорости костного метаболизма.

В целом минеральный обмен у практически здоровых школьников в возрасте 10–15 лет чаще характеризовался умеренно выраженной гипокальциемией, выраженной гипокальциемией и гипофосфатемией, а также низкими показателями остеосинтеза (уровня костного изофермента щелочной фосфатазы, соотношения уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы), что косвенно свидетельствовало о замедлении процессов костного ремоделирования.

При оценке МПКТ ( $n = 66$ ), проводившейся методом денситометрии, анализировали интегральный показате-

Таблица 2. Показатели костного ремоделирования у подростков в возрасте 10–15 лет (n = 74)

| Показатели                                                    | Собственные данные   | Норма, пределы колебаний                                       |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|
| Основные физиологические константы                            |                      |                                                                |
| Кальций общий сыворотки крови, ммоль/л                        | 2,19 ± 0,02          | 2,2–2,8 [14]                                                   |
| Кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л               | 1,17 ± 0,01          | 1,22–1,37 [14]                                                 |
| Фосфор сыворотки крови, ммоль/л                               | 1,30 ± 0,04          | 0,7–1,6 [10]; 1,45–1,78 [17]                                   |
| Кальций мочи, г/сут                                           | 0,075 ± 0,004        | 0,1–0,2; до 6 мг/кг/сут [14]<br>(в среднем до 0,18–0,30 г/сут) |
| Фосфор мочи, г/сут                                            | 0,450 ± 0,022        | 0,6–1,2; 30 мг/кг/сут [14]<br>(в среднем 0,9–1,5 г/сут)        |
| Маркеры костеобразования                                      |                      |                                                                |
| ЩФ, Ед/л                                                      | 224 ± 10             | 150–290                                                        |
| Костный изофермент ЩФ, Ед/л                                   | 76 ± 8               | Не ниже 80–90% от уровня ЩФ                                    |
| Соотношение ЩФ/КФ                                             | 33,6–50,0 (выведена) |                                                                |
| Маркеры костной резорбции                                     |                      |                                                                |
| КФ сыворотки крови, Ед/л                                      | 2,3 ± 0,2            | 2,0–2,4 (выведена)                                             |
| Гидроксипролин крови, мкг/мл                                  | 4,70 ± 0,24          | 1,01–2,49                                                      |
| Оксипролин мочи, мг/сут                                       | 71 ± 4               | 63–180 [18]                                                    |
| Индекс оксипролин/креатинин в суточной моче, мкг/г креатинина | 96 ± 6               | 25–150                                                         |

Примечание.  
ЩФ — щелочная фосфатаза; КФ — кислая фосфатаза (здесь и в табл. 4, 5).

тель Z-score и собственно показатель МПКТ (BMD, bone mineral density). По значениям Z-score установлено, что у 79% детей была нормальная МПКТ, у 20% — пониженная или остеопения и у 1 ребенка — остеопороз. Таким образом, практически у каждого пятого ребенка из обследуемой возрастной группы обнаружено нарушение формирования костной ткани. Среднее значение BMD составило 0,876 ± 0,002 г/см<sup>2</sup>. Коррекция с учетом значений BMD привела к сокращению на 15% частоты встречаемости остеопении, полученной при использовании референтной базы прибора (Z-score). Вместе с тем, применяя стандартизованные по росту показатели BMD, остеопения была обнаружена еще у 14 (21%) детей. Таким образом, в целом можно говорить о снижении МПКТ у 25 (38%) обследованных подростков (табл. 3). Анализ взаимосвязей выявил положительную корреляцию значений BMD и длины тела ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), свидетельствующую о более высоких значениях костной плотности у детей высокого роста. Была установлена положительная связь ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ) между суточной экскрецией кальция и фосфора с мочой и показателями МПКТ, что указывало на уменьшение экскреции

кальция и фосфора на фоне ухудшения состояния минеральной плотности костной ткани. Это свидетельствует о максимальной утилизации кальция и одновременно нарастающем его дефиците в организме. В то же время активируются процессы резорбции, на что указывает отрицательная связь ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,05$ ) между показателем BMD и маркером костной резорбции — индексом отношения оксипролин/креатинин. Анализ показателей костного ремоделирования и костной плотности у подростков в зависимости от интенсивности физической нагрузки выявил значимые различия в уровне ионизированного кальция и фосфора сыворотки крови, кислой фосфатазы и индекса соотношения уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы (табл. 4). У детей-спортсменов содержание ионизированного кальция находилось на нижней границе нормы и было достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,006$ ). Напротив, уровень неорганического фосфора в сыворотке крови был выше у детей, не занимавшихся спортом, что, вероятно, связано с интенсивными физическими нагрузками, испытываемыми детьми-спортсменами.

Таблица 3. Показатели МПКТ у подростков в возрасте 10–15 лет (n = 66)

| Z-score, абс. (%)   |           | BMD, г/см <sup>2</sup> |                                                                      |
|---------------------|-----------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Z > -1 SD           | 52 (78,8) | Собственные данные     | Норма [9]                                                            |
| -2,5 SD < Z < -1 SD | 13 (19,7) | 0,876 ± 0,002          | 12 лет (девочки) — 0,788 ± 0,010<br>13 лет (девочки) — 0,743 ± 0,070 |
| Z < -2,5 SD         | 1 (1,5)   |                        | 13 лет (мальчики) — 0,856 ± 0,040                                    |

Кроме того, у обследованных основной группы уровень кислой фосфатазы оказался достоверно более высоким, а среднее значение индекса соотношения уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы — более низким, чем в контрольной группе. Выявленные изменения у детей-спортсменов характеризуют высокую степень напряженности минерального обмена с преобладанием процессов костной резорбции. Как известно, фракция ионизированного кальция является наиболее жестко регулируемой для осуществления физиологических процессов. Поддержание необходимого количества ионизированного кальция в сыворотке крови сопровождается параллельным процессом резорбции костной ткани [14, 16]. В условиях низкого поступления кальция с пищей при интенсивной физической работе этот процесс приобретает патологическую направленность с последующим замедлением костеобразования и формированием остеопении. Сравнительный анализ показателей минерального обмена у детей в пре- и пубертатном периоде выявил изменения, свидетельствующие о более высокой активности процессов остеосинтеза у детей в препубертате или в возрасте 10–12 лет (табл. 5). Маркеры костеобразования (уровень щелочной фосфатазы и ее костного изофермента) были достоверно выше у детей данной возрастной группы, чем у детей 13–15 лет. Аналогичной оказалась тенденция в изменении индекса соотношения уровней тканевой щелочной фосфатазы и кислой фосфатазы: значительно более высокий уровень у детей 1-й группы. При этом отмечено, что показатель BMD был существенно более низким в препубертатном возрасте ( $p = 0,008$ ), чем у обследованных, уже вступивших в период полового созревания. Это может свидетельствовать о том, что у подростков, готовящихся вступить в пубертат, пиковая

костная масса еще не выросла, но начинается период активного костеобразования. По мнению Д.Е. Шилина и соавт. [16], за 9 мес до пика пубертата наблюдается максимальный уровень костного изофермента щелочной фосфатазы, что можно расценивать как признак подготовки к вступлению в пубертат и росту скачку. Это позволяет определить возраст 10–12 лет как один из самых «благодарных» и ответственных периодов в жизни ребенка, поскольку он сопровождается эффективной утилизацией и метаболизмом поступающего в организм кальция. С этой точки зрения, упущение вопросов кальциевого обеспечения в данном возрасте является одним из значимых факторов риска формирования остеопении, а впоследствии и остеопороза. Таким образом, для детей в пре- и пубертатном периоде характерна высокая распространенность факторов риска нарушения минерального обмена и развития остеопенического синдрома в виде гиподинамии, отсутствия в рационе питания продуктов — источников пищевого кальция, а также витаминно-минеральной профилактики. Более чем у половины детей в возрасте 10–15 лет установлены отклонения в физическом развитии, что в ряде случаев может быть обусловлено их вступлением в период 2-го ростового сдвига. У всех обследуемых обнаружены изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, у большинства сформировались патологические виды осанки. Минеральный обмен у практически здоровых школьников в возрасте 10–15 лет характеризуется гипокальциемией, гипокальциурией и гипофосфатурией, низкими биохимическими маркерами костеобразования, что является отражением замедления процессов костного ремоделирования. У значительной части детей (около 40%) в возрасте 10–15 лет имеются инструментально

**Таблица 4.** Показатели костного ремоделирования у подростков с разной физической активностью

| Показатели                                      | Основная группа<br>(спортсмены, $n = 29$ ) | Контрольная группа,<br>( $n = 44$ ) | $p$   |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| <b>Основные физиологические константы</b>       |                                            |                                     |       |
| Кальций общий сыворотки крови, ммоль/л          | $2,19 \pm 0,02$                            | $2,19 \pm 0,03$                     | нд    |
| Кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л | $1,20 \pm 0,02$                            | $1,14 \pm 0,02$                     | 0,006 |
| Фосфор сыворотки крови, ммоль/л                 | $1,10 \pm 0,04$                            | $1,30 \pm 0,05$                     | 0,002 |
| Кальций мочи, г/сут                             | $0,078 \pm 0,007$                          | $0,072 \pm 0,005$                   | нд    |
| Фосфор мочи, г/сут                              | $0,46 \pm 0,005$                           | $0,45 \pm 0,002$                    | нд    |
| <b>Маркеры костеобразования</b>                 |                                            |                                     |       |
| ЩФ, Ед/л                                        | $204,7 \pm 17,3$                           | $227,8 \pm 13,2$                    | нд    |
| Костный изофермент ЩФ, Ед/л                     | $69,9 \pm 17,2$                            | $78,5 \pm 8,6$                      | нд    |
| Отношение ЩФ/КФ                                 | $28,3 \pm 4,8$                             | $60,0 \pm 11,0$                     | 0,001 |
| <b>Маркеры костной резорбции</b>                |                                            |                                     |       |
| КФ сыворотки крови, Ед/л                        | $2,9 \pm 0,4$                              | $1,8 \pm 0,1$                       | 0,001 |
| Гидроксипролин крови, мкг/мл                    | $4,70 \pm 0,33$                            | $4,4 \pm 0,3$                       | нд    |
| Оксипролин мочи, мг/сут                         | $64,1 \pm 6,4$                             | $72,6 \pm 4,3$                      | нд    |
| <b>Показатель костной плотности</b>             |                                            |                                     |       |
| BMD, г/см <sup>2</sup>                          | $0,906 \pm 0,003$                          | $0,853 \pm 0,002$                   | нд    |

Примечание.

нд — не достоверно ( $p > 0,05$ ; здесь и в табл. 5).

Таблица 5. Показатели костного ремоделирования у подростков разного возраста

| Показатели                                      | 1-я группа<br>(10–12 лет, n = 45) | 2-я группа<br>(13–15 лет, n = 29) | p     |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| <b>Основные физиологические константы</b>       |                                   |                                   |       |
| Кальций сыворотки крови, ммоль/л                | 2,19 ± 0,02                       | 2,19 ± 0,03                       | нд    |
| Кальций ионизированный сыворотки крови, ммоль/л | 1,15 ± 0,01                       | 1,20 ± 0,03                       | нд    |
| Фосфор сыворотки крови, ммоль/л                 | 1,30 ± 0,05                       | 1,20 ± 0,06                       | нд    |
| Кальций мочи, г/сут                             | 0,073 ± 0,004                     | 0,070 ± 0,008                     | нд    |
| Фосфор мочи, г/сут                              | 0,44 ± 0,03                       | 0,39 ± 0,03                       | нд    |
| <b>Маркеры костеобразования</b>                 |                                   |                                   |       |
| ЩФ, Ед/л                                        | 249,1 ± 11,4                      | 174,4 ± 16,6                      | 0,001 |
| Костный изофермент ЩФ, Ед/л                     | 91,4 ± 12,4                       | 51,2 ± 7,0                        | 0,01  |
| Отношение ЩФ/КФ                                 | 57,0 ± 11,2                       | 34,8 ± 6,8                        | нд    |
| <b>Маркеры костной резорбции</b>                |                                   |                                   |       |
| КФ сыворотки крови, Ед/л                        | 2,2 ± 0,2                         | 2,3 ± 0,3                         | нд    |
| Гидроксипролин крови, мкг/мл                    | 4,5 ± 0,3                         | 4,4 ± 0,4                         | нд    |
| Оксипролин мочи, мг/сут                         | 72,1 ± 4,3                        | 56,1 ± 5,9                        | нд    |
| <b>Показатель костной плотности</b>             |                                   |                                   |       |
| BMD, г/см <sup>2</sup>                          | 0,833 ± 0,02                      | 0,947 ± 0,03                      | 0,001 |

подтвержденные признаки остеопении. Установлено, что нарастание активности процессов костной резорбции у подростков сопровождается ухудшением показателей МПКТ. В условиях низкого обеспечения кальцием (за счет поступления с пищей) занятия спортом, интенсивные физические нагрузки у подростков являются фактором

риска формирования остеопении. Для возраста 10–12 лет характерна более высокая активность процессов остеосинтеза, чем для периода с 13 до 15 лет, что определяет препубертат как один из самых критических с точки зрения перспективы формирования остеопении периодов и требует адекватного кальциевого обеспечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Денисов-Никольский Ю. И., Миронов С. П., Омеляненко Н. П. и др. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопорозологии. — М.: Типография «Новости», 2005. — 336 с.
- Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. — М., 2003. — С. 89–90.
- Шилин Д. Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиций профилактики остеопении и переломов // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 50–56.
- Арсеньева Е. Н., Круглова И. В., Моисеева Т. Ю. и др. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса «Кальцинова» у детей дошкольного возраста // Российский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 3. — С. 118–120.
- Шилин Д. Е. Молоко как источник кальция в питании современных детей и подростков // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 68–72.
- Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Марченко Т. К. и др. Эффективность применения питьевого йогурта «Растишка» у дошкольников // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 4. — С. 49–51.
- Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников // Cosilium medicum. Педиатрия. — 2007. — № 1. — С. 80–83.
- Костылева М. Н. Место препаратов, содержащих кальций, в профилактике гипокальциемии у детей (обзор литературы) // Российский медицинский журнал. Доступно на: [http://www.rmj.ru/articles\\_6252.htm](http://www.rmj.ru/articles_6252.htm).
- Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики. — М.: НЦЗД, 2005.
- Громова О. А. Дефицит кальция — ситуация поправимая. — НСМ. — РСЦ МиМ ЮНЕСКО.
- Санникова Н. Е., Насыбулина Г. М. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет: Метод. рекомендации. — Екатеринбург, 2001.
- Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Круглова И. В. и др. Клиническая оценка костной массы у детей // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С. 79–84.
- Коровина Н. А., Творогова Т. М., Гаврюшова Л. П. и др. Критерии безопасности применения препаратов кальция для профилактики остеопении у подростков // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 81–86.
- Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. — М.: Трида, 2006. — 336 с.
- Рожинская Л. Я. Руководство по остеопорозу. — М., 2003. — С. 262–283.
- Шилин Д. Е., Спиричев В. Б. Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной, плода, ребенка // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — № 2. — С. 26–32.
- Назимова М. В., Мясгина О. А. Состояние костной ткани и кальцийрегулирующие гормоны у детей и подростков Санкт-Петербурга // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 5. — С. 48–49.
- Энциклопедия лабораторных тестов. Доступно на: <http://www.medtrust.ru/pls/biblioteka/books/labtests?tid=199>.

Е.Р. Мескина, Л.В. Феклисова, А.Ю. Ушакова, Л.В. Пожалостина, Е.И. Лиханская

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

# Терапевтические возможности функциональной смеси, содержащей лактулозу, у детей первого года жизни с инфекционным энтероколитом и дисбиозом кишечника

## Контактная информация:

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

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: (499) 268-22-90

Статья поступила: 08.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Проведено исследование эффективности пребиотической дозы лактулозы, содержащейся в 200–400 мл молочной смеси «Бифидус», в питании детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии. Проведено катamnестическое наблюдение с исследованием микрофлоры фекалий. Установлено повышение частоты (на 29%) стойкой нормализации стула у детей, получавших смесь «Бифидус» в течение 1–1,5 мес, в сравнении с детьми, получавшими смеси без пребиотических субстанций ( $p = 0,048$ ). Кроме того, отмечено статистически значимое нарастание числа облигатных популяций микробов в кишечнике детей, находившихся на грудном вскармливании или получавших смесь с лактулозой. Указанные изменения наблюдались на фоне исчезновения симптомов воспалительного процесса в кишечнике. У детей, получавших смесь с лактулозой, отмечено восстановление микробиоценоза и снижение частоты пролиферации условно-патогенных грамотрицательных бактерий.

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

Лечение и реабилитация детей первого года жизни с диарейными заболеваниями представляет трудную задачу для педиатров из-за недостаточной эффективности имеющихся диагностических и терапевтических возможностей. Зачастую микробиологический дисбаланс

негативно сказывается на функциональном состоянии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ребенка и является фактором, поддерживающим длительный воспалительный процесс в кишечнике [1]. Поэтому поиск щадящих, но достаточно эффективных методов коррекции микро-

Ye.R. Meskina, L.V. Feklisova, A.Yu. Ushakova, L.V. Pozhalostina, Ye.I. Likhanskaya

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Clinical Institute

## Therapeutic opportunities of functional compound, containing lactulose, in infants under first year of life with infectional enterocolitis and intestinal disbiosis

This trial studied effectiveness of prebiotic dose of lactulose in 200–400 ml of milk compound «Bifidus», in nutrition of infants under first year old, hospitalized with infectional enterocolitis. Catamnestic observation of patients with diagnostics of faecal microflora showed increase of rate (on 29%) of durable stool normalization in children, whose nutrition contained of «Bifidus» compound during 1–1.5 months, compared to children, receiving compounds without prebiotic substances ( $p = 0.048$ ). Besides, statistically significant increase of obligate populations of microbes in intestine of children, receiving breast feeding or lactulose-containing compound was detected. Such changes were revealed on the basis of stopping the symptoms of intestinal inflammatory process. Children, receiving compound with lactulose, showed restoration of micro biocenosis and decrease of rate of proliferation of opportunistic gram-negative pathogens.

**Key words:** children under first year old, infectional enterocolitis, intestinal microflora, lactulose.

экологических нарушений оправдан и может способствовать повышению успеха терапии.

В последние годы внимание исследователей и клиницистов привлекают так называемые пребиотические субстанции, которые путем селективной стимуляции роста и метаболической активности микробиоты оказывают позитивное влияние на ее состояние [1–4]. Среди них ведущие позиции занимают олигосахара, используемые в качестве лекарственных препаратов или в составе продуктов питания и, в частности, формул (смесей) искусственных заменителей грудного молока [5–8]. В основном изучены бифидогенное и профилактическое влияние фрукто- и галактоолигосахаридов.

Еще одним субстратом для сахаролитических бактерий является лактулоза. При ее применении зарегистрированы сокращение воспалительного процесса, восстановление иммунологического статуса слизистой кишечника, уменьшение уровня потенциально патогенных аминов и другие эффекты [9–13]. Применение лактулозы не приводит к возникновению негативных эффектов даже при длительном использовании [11, 12]. В педиатрической практике в качестве препарата лактулоза использовалась в основном для лечения функциональных запоров, дисбиоза кишечника и реже — в терапии острых кишечных инфекций, в том числе вирусной природы [12–14].

Представляет интерес изучение эффективности лактулозы у детей первого года жизни с диареей, в том числе инфекционной природы. Оптимальным в педиатрической практике является возможность включения данного ингредиента в состав искусственных заменителей грудного молока. Примером такой комбинации является формула смеси «Бифидус», соответствующая современным стандартам детского энтерального питания и содержащая в составе углеводного компонента лактулозу в дозе 0,9 г на 100 мл готового продукта. Белковый компонент этой смеси по качеству и количеству (13 г/л) приближен к белку грудного молока. Смесь обогащена  $\alpha$ -лактальбумином, что позволило увеличить содержание триптофана и цистеина, а также длинноцепочечными жирными полиненасыщенными кислотами  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 классов. В формуле достигнуто оптимальное соотношение уровней линолевой кислоты и  $\alpha$ -линоленовой (7,6 : 1), оптимизирован уровень железа, снижено содержание уровня фосфора (соотношение кальций/фосфор составляет 2 : 1). Ранее эффективность смеси «Бифидус» была продемонстрирована на примере детей первого года жизни с функциональными запорами и дисбиозом кишечника [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинического эффекта функциональной сбалансированной смеси, содержащей пребиотические дозы лактулозы в реабилитационном периоде после перенесенной инвазивной диареи.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное исследование включались дети, госпитализированные в стационар с энтероколитом инфекционной этиологии, находящиеся на грудном или искусственном (смешанном) вскармливании с использованием смесей, необогащенных пребиотическими субстанциями и пробиотическими бактериями. Исследование проведено в течение 2007–2008 гг. В конечном итоге в исследование было включено 78 детей в возрасте от 25 дней до 10 мес, в том числе 56 (72%) детей первого

полугодия жизни, госпитализированных в инфекционный стационар с острой кишечной инфекцией.

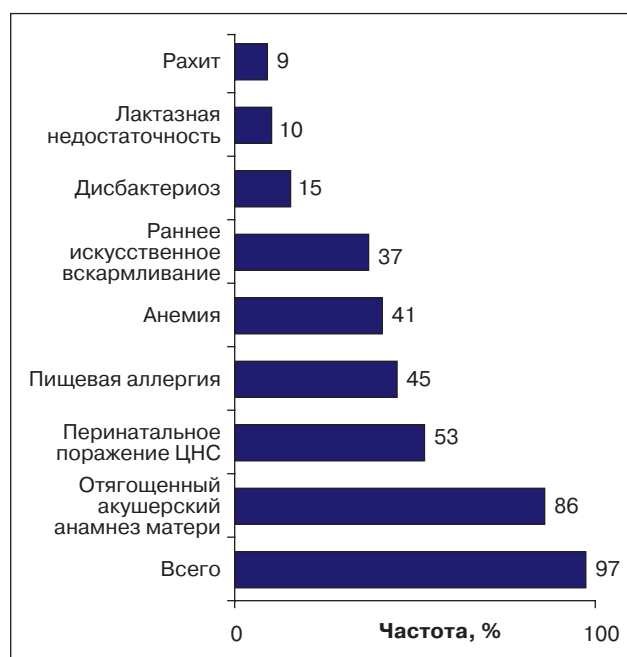
При поступлении у детей имелись клиничко-лабораторные признаки (критерии диагностики по Н.В. Воротынцевой, Л.Н. Мазанковой [16]) гастроэнтероколита (77%) или энтероколита (23%) (слизь в стуле у 100%, гемоколит в 60% случаях), синдром общей интоксикации был отмечен в 53% случаев. В анамнезе у 59 (76%) детей ранее уже регистрировались те или иные кишечные расстройства, в том числе: жидкий стул — у 42 (54%), запор — у 25 (32%), колики — у 20 (26%). У 30 (39%) пациентов хотя бы один из указанных симптомов отмечался уже с первых дней жизни. Впервые возникший энтероколит был выявлен у 34 (44%) детей, в остальных случаях дети были госпитализированы в связи с ухудшением или возобновлением кишечных расстройств. У последних основными причинами госпитализации были появления симптомов интоксикации и/или гемоколита.

Анализ анамнестических данных у наблюдавшихся пациентов свидетельствовал, что заболевание протекало на фоне крайне неблагоприятного преморбидного состояния (рис. 1).

Обращает на себя внимание высокая частота отягощенного акушерского анамнеза матери, железодефицитной анемии и перинатального гипоксического поражения ЦНС, что, несомненно, оказало негативное влияние на состояние противоинфекционной резистентности детей. 8 (13%) пациентов родились недоношенными, у 12 (15%) регистрировалась конъюгационная желтуха до 3–6 нед жизни. В целом у большинства (63%) отмечено сочетание от 3 до 6 отягощающих преморбидных факторов. У 10 (13%) детей, несмотря на их возраст, уже отмечались в анамнезе указания на стационарное лечение, 15 (19%) пациентов ранее получали антибактериальную терапию.

При бактериологическом обследовании из фекалий выделялись *Salmonella enteritidis* (5 случаев), *S. newport* (1), *S. infantis* (1), *S. virhov* (1) или условно-патогенные микро-

Рис. 1. Частота регистрации отягощающих преморбидных факторов



организмы на субдоминирующем или доминирующем уровнях — *Staphylococcus aureus* (9), *Klebsiella spp.* (9), *Enterobacter spp.* (4), *Citrobacter spp.* (4), *Proteus sp.* (1), *Escherichia coli* с лактозонегативными и гемолизующими свойствами (12), а также различные ассоциации условно-патогенных микробов (в 12 случаях). С учетом характера стула и данных микробиологического обследования, у 51 (65%) больного с высокой долей вероятности можно было судить об этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии инфекционной диареи. У 25 (32%) детей в фекалиях в реакциях латекс-агглютинации и непрямой гемагглютинации обнаруживались антигены ротавирусов, что свидетельствовало о смешанном вирусно-бактериальном инфекционном процессе. Сальмонеллез был подтвержден у 8 (10%) больных, энтероколит, обусловленный условно-патогенной микрофлорой, — у 34 (44%), микстротавирусная инфекция (в сочетании с условно-патогенными микроорганизмами) — у 17 (22%) детей. У 8 (10%) больных на фоне энтероколита (гемоколита) удалось обнаружить ротавирусы в фекалиях без идентификации бактериальных патогенов. В 11 (14%) случаях возбудители заболевания не были установлены. Среди сопутствующих заболеваний регистрировались: ОРВИ — у 36 (46%), atopический дерматит в стадии обострения — у 19 (25%), кандидоз кожи и слизистых — у 9 (12%), пиелонефрит — у 6 (8%), гнойно-воспалительные заболевания — у 3 (4%) детей. У большинства пациентов (68%) энтероколит протекал на фоне сопутствующих заболеваний.

Дети получали энтеральную (90%, в основном аминокислоты, реже — нифуроксазид) и парентеральную (цефалоспорины III поколения в 19% случаях) антибактериальную терапию, патогенетическое лечение с оральной (100%) или, при необходимости, парентеральной (23%) регидратацией, смектит диоктаэдрический (100%), Аципол (100%). Детям, находившимся на искусственном или смешанном вскармливании ( $n = 28$ ), в питание

включали смесь «Бифидус» по общепринятым правилам, начиная с 60 мл в сутки с постепенным увеличением объема до 200–300 мл в сутки. Дети данной группы получали смесь «Бифидус» в течение 4–6 нед и после выписки из стационара. В ходе проведения исследования возникла необходимость рациональной коррекции состава питания детей, и поэтому в ряде случаев (39%) объем смеси увеличивали от 400 до 800 мл в сутки (с учетом возраста и/или наличия запора). Группы сравнения включали детей, находившихся на грудном ( $n = 30$ ) или искусственном/смешанном ( $n = 20$ ) вскармливании, не получавших смеси, содержащие пребиотические субстанции и/или пробиотические бактерии. Группы были сопоставимы между собой по возрасту ( $4,3 \pm 0,5$ ,  $4,5 \pm 0,6$  и  $4,4 \pm 0,7$  мес, соответственно), клиническим характеристикам (табл. 1), включая сроки начала лечения (на  $3,3 \pm 0,4$ ,  $3,7 \pm 0,6$ ,  $3,3 \pm 0,5$  день болезни, соответственно).

Наблюдение за детьми проводили в течение 20–55 дней после выписки из стационара. В катамнезе наблюдалось 26, 25 и 20 детей из групп сравнения, так как 2 ребенка из основной и 5 — из групп сравнения выбыли из исследования. Пациенты обследовались дважды — в остром периоде болезни в стационаре и после катамнестического наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения в катамнезе не различалась (в среднем составила  $35 \pm 3$ ,  $31 \pm 2$ ,  $36 \pm 5$  дней, соответственно). Комплекс обследования включал осмотр с оценкой массы тела и характера стула, копрологическое и микробиологическое исследование фекалий. Задачей катамнестического наблюдения являлось сравнение клинико-лабораторных данных, полученных при наблюдении за пациентами 3 групп в течение 4–6 нед.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программ Microsoft Excel 2003 и Биостатистика. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значе-

**Таблица 1.** Частота регистрации основных клинических признаков в сравниваемых группах больных

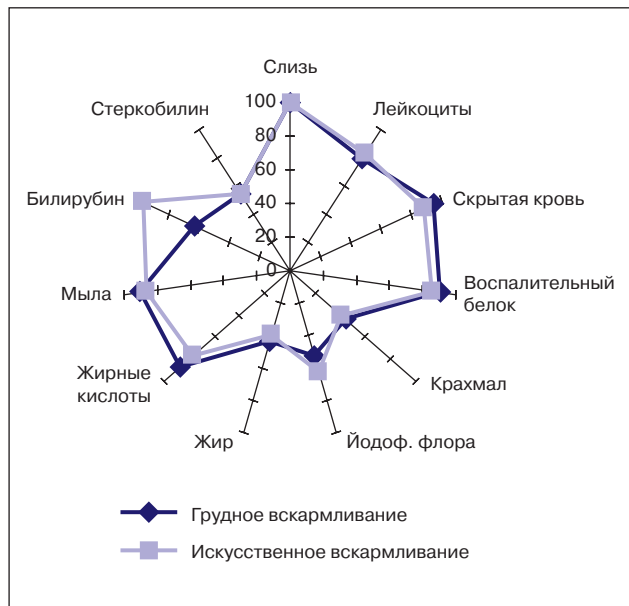
| Клинические признаки                         | «Бифидус»<br>( $n = 28$ ), абс. (%) | Грудное вскармливание<br>( $n = 30$ ), абс. (%) | Другие смеси<br>( $n = 20$ ), абс. (%) |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Среднетяжелая форма болезни                  | 28 (100)                            | 30 (100)                                        | 20 (100)                               |
| Отягощенное преморбидное состояние           | 27 (96)                             | 29 (97)                                         | 20 (100)                               |
| Сопутствующие заболевания:                   |                                     |                                                 |                                        |
| отсутствуют                                  | 8 (29)                              | 10 (33)                                         | 7 (35)                                 |
| ОРВИ                                         | 13 (46)                             | 16 (53)                                         | 7 (35)                                 |
| атопический дерматит                         | 9 (32)                              | 5 (17)                                          | 5 (25)                                 |
| пиелонефрит                                  | 2 (7)                               | 2 (7)                                           | 2 (10)                                 |
| Наличие заболеваний в анамнезе, в том числе: |                                     |                                                 |                                        |
| ОРВИ                                         | 17 (61)                             | 12 (40)                                         | 11 (55)                                |
| кишечные расстройства                        | 11 (39)                             | 7 (23)                                          | 6 (30)                                 |
|                                              | 20 (71)                             | 24 (80)                                         | 15 (75)                                |
| Этиология ОКИ:                               |                                     |                                                 |                                        |
| неустановленная                              | 5 (18)                              | 4 (20)                                          | 2 (10)                                 |
| с участием УПМО                              | 13 (46)                             | 14 (47)                                         | 7 (35)                                 |
| сальмонеллез                                 | 3 (11)                              | 2 (7)                                           | 3 (15)                                 |
| микст-ротавирусная инфекция                  | 7 (25)                              | 10 (20)                                         | 8 (40)                                 |

Примечание.

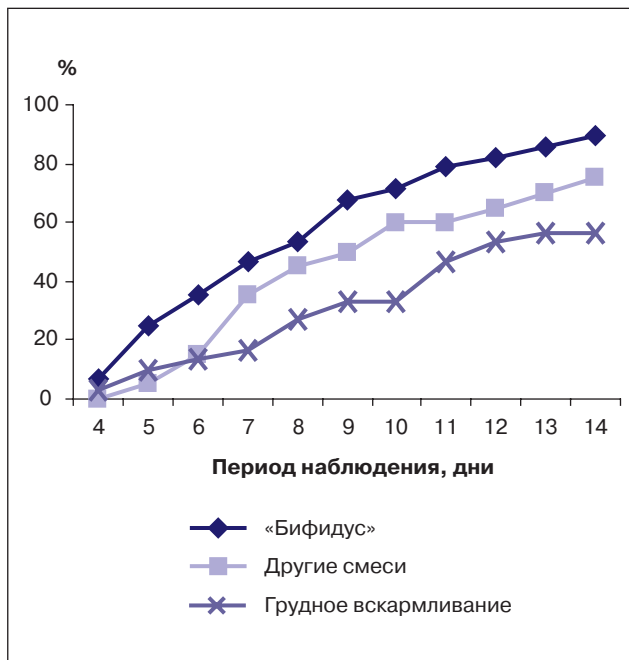
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ОКИ — острая кишечная инфекция;

УПМО — условно-патогенные микроорганизмы.

**Рис. 2.** Результаты копрологического обследования детей, находившихся на искусственном и грудном вскармливании в остром периоде инфекционного энтероколита



**Рис. 3.** Доля детей с нормальным стулом по дням лечения



ния  $\pm$  стандартная ошибка, дискретные признаки в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). При нормальном распределении совокупностей для анализа количественных признаков использованы критерий Стьюдента (независимые переменные, 2 группы), парный критерий Стьюдента (зависимые переменные), дисперсионный анализ (сравнение 3 групп). При сравнении качественных признаков использован критерий  $\chi^2$  Фишера. В случаях если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы с вычислением критериев Манна–Уитни (сравнение независимых переменных 2 групп), Крускала–Уоллиса (3 группы),

Уилкоксона (зависимые переменные). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинической картины показал, что в анамнезе детей, находящихся на грудном вскармливании, чаще (77 против 40% в группе детей, получавших искусственные смеси;  $p < 0,001$ ) отмечался жидкий стул, но реже — признаки запора (20 и 40%, соответственно;  $p < 0,10$ ). Дети на грудном вскармливании реже ранее лечились в стационаре (3 и 19%;  $p < 0,05$ ) или получали антибактериальную терапию (10 и 31%;  $p < 0,10$ ).

В остром периоде болезни копрологическое исследование не выявило существенной разницы между детьми, получавшими грудное молоко или его заменители. Исключением явилось обнаружение билирубина, чаще встречавшегося в фекалиях детей, находившихся на естественном вскармливании (96 против 63% у детей на искусственном вскармливании;  $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о более активной перистальтике кишечника (рис. 2). Признаки воспалительного процесса (слизь, воспалительный белок, лейкоциты в большом количестве) обнаруживались у подавляющего числа пациентов (84–100%). Вместе с тем у детей на искусственном вскармливании чаще отмечались нарушения пищеварения, связанные с более глубоким поражением тонкой кишки и дефицитом желчеотделения, поскольку энтерогенная (очень большое количество жирных кислот) и гепатогенная стеаторея (высокий уровень мыл при отсутствии жирных кислот, стеркобилина и билирубина; терминология по А.Ш. Бышевскому [17]) у них обнаруживались достоверно чаще, чем у сверстников, получавших грудное молоко (52 против 33% и 11% против 0, соответственно; в обоих случаях  $p < 0,05$ ). У детей на искусственном вскармливании чаще отмечалось нарушение восстановления билирубина в стеркобилин (дефицит стеркобилина при отсутствии билирубина, у 26 и 4%, соответственно;  $p < 0,01$ ), что может быть косвенным признаком микробиологических нарушений с дисбалансом анаэробов.

Наблюдение за пациентами в стационаре и в катамнезе позволило обнаружить разные сроки купирования симптомов токсикоза и эксикоза и статистическую разницу продолжительности кишечного синдрома между группами детей, получавших грудное молоко или смеси. Средние сроки нормализации стула и исчезновения патологических примесей в нем у детей, получавших грудное молоко, были более длительными, чем у детей на искусственном вскармливании, и не отличались в группах, получавших «Бифидус» или другие смеси (табл. 2). Изначально средняя частота стула в группах была сопоставима («Бифидус» —  $8,6 \pm 0,9$ , грудное вскармливание —  $6,9 \pm 0,6$  и другие смеси —  $8,7 \pm 0,8$  раз за сутки;  $df = 2$ ,  $p = 0,553$ ).

К 14-му дню лечения нормализация стула достигнута у 89% детей среди получавших «Бифидус», у 75% — другие смеси и только у 57% — на грудном вскармливании ( $df = 2$ ,  $p = 0,019$ ; рис. 3).

У некоторых детей не удалось достичь желаемой динамики стула в течение длительного времени (до 1 мес и более). Части из них пришлось поменять аципол на бифидосодержащий пробиотик (19% детей, получавших «Бифидус», 25% — другие смеси, 40% — грудное вскармливание) или назначить второй курс антибактериальной терапии (в 4, 20 и 13% случаев, соответственно). Причем детям, получавшим «Бифидус», дополни-

**Таблица 2.** Средняя продолжительность кишечного синдрома (в днях) в сравниваемых группах

| Симптомы                        | «Бифидус»,<br>n = 28 | Грудное вскармливание,<br>n = 30 | Другие смеси,<br>n = 20 | p     |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Нормализация стула              | 8,6 ± 0,7            | 12,2 ± 1,3                       | 9,7 ± 1,0               | 0,046 |
| Патологические примеси в стуле: |                      |                                  |                         |       |
| кровь                           | 2,6 ± 0,4            | 2,7 ± 0,6                        | 2,6 ± 0,5               | 0,983 |
| слизь                           | 6,6 ± 0,7            | 9,9 ± 1,5                        | 7,8 ± 1,1               | 0,05  |
| зеленое окрашивание             | 4,1 ± 0,7            | 6,4 ± 0,9                        | 4,2 ± 0,9               | 0,101 |
| обводнение                      | 5,3 ± 0,7            | 7,9 ± 0,9                        | 5,7 ± 0,6               | 0,031 |
| непереваренные комки            | 5,6 ± 0,9            | 6,2 ± 1,1                        | 6,2 ± 1,2               | 0,122 |
| Вздутие живота                  | 3,7 ± 0,4            | 4,5 ± 0,5                        | 3,7 ± 0,5               | 0,371 |
| Урчание                         | 3,0 ± 0,3            | 5,4 ± 0,5                        | 3,1 ± 0,6               | 0,001 |
| Колики                          | 2,4 ± 0,3            | 5,9 ± 0,8                        | 2,9 ± 0,4               | 0,122 |

*Примечание.*

В таблице продолжительность регистрации патологических примесей в стуле и его нормализация указана с учетом катamnестических данных.

тельный курс терапии требовался реже (23, 45 и 53%, соответственно;  $df = 2$ ,  $p = 0,017$ ).

Наблюдение в катamnезе показало, что несмотря на проводимое лечение, у некоторых детей нормализация стула не была устойчивой, и отмечалось ухудшение его характера, вплоть до возобновления гемоколита (у 15%, получавших «Бифидус», 45% — другие смеси, 40% — грудное молоко;  $df = 2$ ,  $p = 0,062$ ). Учитывая возраст детей и характер кишечных нарушений, лечение было возобновлено. Необходимо отметить, что наихудшую отдаленную динамику стула продемонстрировали дети, получавшие смеси без пребиотиков. У них характер стула был самым неустойчивым, и чаще всего требовалось назначение этиотропных saniрующих средств ( $df = 2$ ,  $p = 0,001$ ; рис. 4). Рисунок демонстрирует, что детей на грудном вскармливании в реабилитационном периоде после перенесенного энтероколита отличает отсутствие запоров (0 против 17% в группе детей, получавших смеси;  $p < 0,01$ ). В результате проведенных лечебных мероприятий нормализации стула у подавляющего большинства детей (за исключением 1) удалось достичь по истечению 2 мес.

У получавших «Бифидус» отмечена тенденция к лучшей прибавке массы тела за период наблюдения (в группе «Бифидус» —  $884 \pm 86$ , другие смеси  $676 \pm 91$ , грудное молоко  $613 \pm 115$  г;  $df = 2$ ,  $p = 0,124$ ).

При обследовании в катamnезе копрологические нарушения имели тенденцию к ликвидации (рис. 5). Рисунок демонстрирует более выраженные тенденции к купированию проявлений воспалительного процесса и менее существенные к восстановлению пищеварения во всех группах. Вместе с тем, через 4–6 нед наблюдения частота регистрации воспалительных изменений и обнаружения билирубина была наименьшей у получавших «Бифидус», что соответствует стабильной ликвидации диареи у большинства пациентов этой группы. Частота обнаружения у них стеркобилина в фекалиях занимает промежуточное положение между получавшими грудное молоко и другие смеси. Доля детей с энтерогенной стеатореей во всех группах уменьшилась почти вдвое, и статистически значимых отличий между группами обнаружено не было

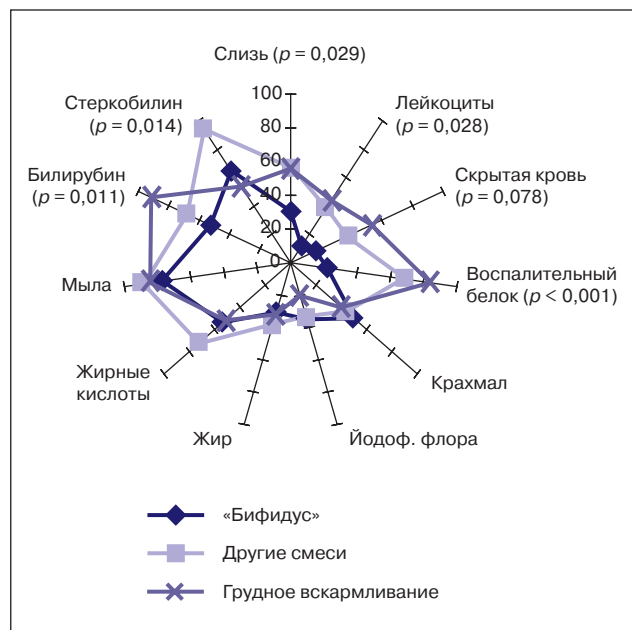
(«Бифидус» — 23%, грудное вскармливание — 20%, другие смеси — 34%;  $p > 0,05$ ). Не было достоверных различий и в частоте обнаружения гепатогенной стеатореи (у 8, 8 и 17% детей соответственно).

Поскольку лактулоза обладает осмотическим эффектом, достаточно объективным критерием его оценки может служить определение общего содержания углеводов в фекалиях. Особенно это важно у детей первого года жизни с высокой вероятностью развития вторичной лактазной недостаточности. Данные, представленные на рис. 6, свидетельствует, что в остром периоде

**Рис. 4.** Частота необходимости возобновления лечения в катamnезе



**Рис. 5.** Частота обнаружения копрологических показателей у детей в катмнезе



Примечание.

Значения p рассчитаны при сравнении 3 групп одновременно (при df = 2).

энтероколита у половины детей, получавших искусственное вскармливание, уровень углеводов в фекалиях был высоким. Но среди находившихся на грудном вскармливании частота обнаружения высокого содержания углеводов была заметно больше (77%;  $p = 0,033$ ). Причем среднее содержание углеводов у последних превышало 1% (грудное вскармливание —  $1,04 \pm 0,14\%$ , «Бифидус» —  $0,59 \pm 0,13\%$ , другие смеси —  $0,79 \pm 0,18\%$ ;  $df = 2$ ,  $p = 0,065$ ).

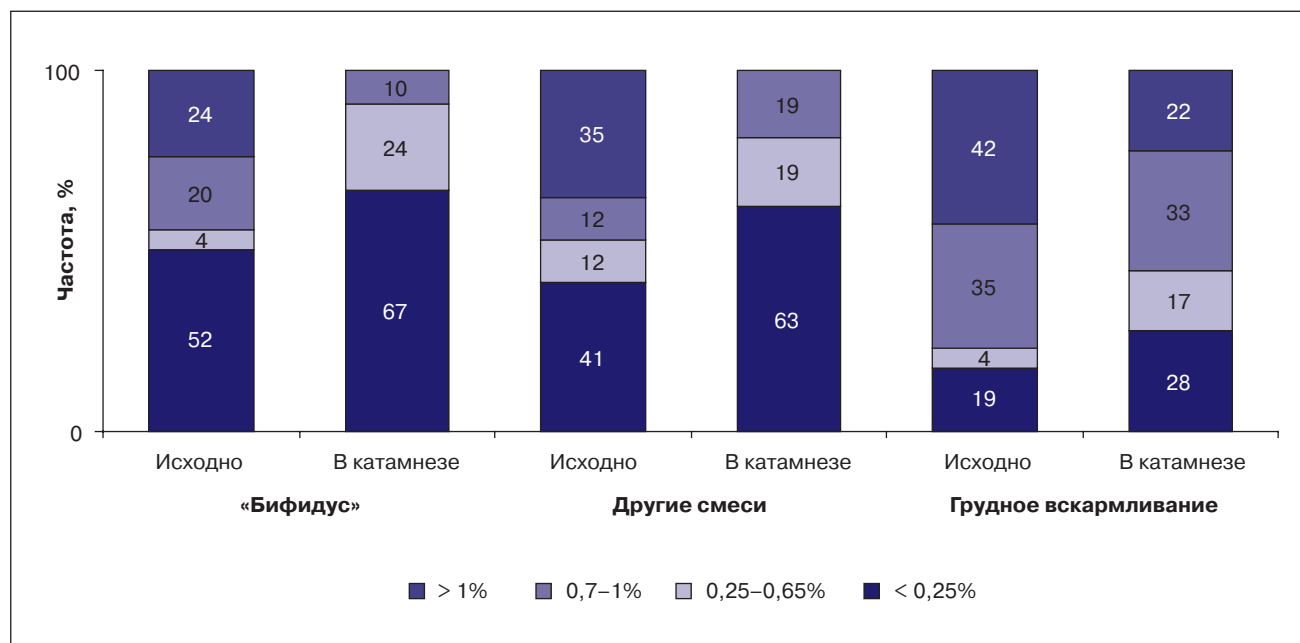
При обследовании в катмнезе установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение среднего содержания углеводов в фекалиях во всех группах, которое у детей, получавших заменители грудного молока, нормализовалось в отличие от получавших грудное молоко (грудное вскармливание —  $0,64 \pm 0,13\%$ , «Бифидус» —  $0,25 \pm 0,05\%$ , другие смеси —  $0,29 \pm 0,06\%$ ;  $p = 0,006$ ). Уровень углеводов в фекалиях, позволяющий определенно судить о наличии лактазной недостаточности [18], при повторном обследовании обнаруживался у 56, 10 и 19% детей, соответственно ( $p = 0,006$ ).

Смесь «Бифидус» хорошо переносилась больными, негативного влияния на течение гемоколита у наблюдавшихся детей не зарегистрировано. Обострение атопического дерматита при ее назначении отмечено только у 1 ребенка (4%). Однако необходимо заметить, что у него и при попытке кормления гипоаллергенной смесью отмечалось ухудшение кожных проявлений. И только смесь с высоким уровнем гидролиза белка способствовала ликвидации последних.

В остром периоде энтероколита микробиологическое исследование обнаружило совпадение качественно-количественных характеристик состояния микробиоты толстой кишки у детей, находившихся на грудном или искусственном вскармливании (включая средневыворочные количества облигатных бактерий). Дефицит эшерихий ( $< 7 \lg \text{КОЕ/г}$  [19]) выявлен у 25 и 19%, лактобактерий ( $< 6 \lg \text{КОЕ/г}$ ) — у 43 и 29%, бифидобактерий ( $< 9 \lg \text{КОЕ/г}$ ) — у 67 и 56% детей, соответственно (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Анализ микробиологических данных, полученных при повторном обследовании, продемонстрировал нарастание числа облигатных бактерий в фекалиях у детей, вскармливавшихся смесью «Бифидус» или грудным молоком (табл. 3). У детей вышеуказанных групп отмечен достоверно значимый суммарный прирост бифидо- и лактобактерий (рис. 7). Подтверждением активации облигатных анаэробов служили и более кислые значения pH фекалий

**Рис. 6.** Содержание углеводов в фекалиях детей с инфекционным энтероколитом в динамике наблюдения



# Уникальная смесь с лактулозой

## Bifidus

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

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

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

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

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



Реклама. Товар сертифицирован. Для медицинских работников

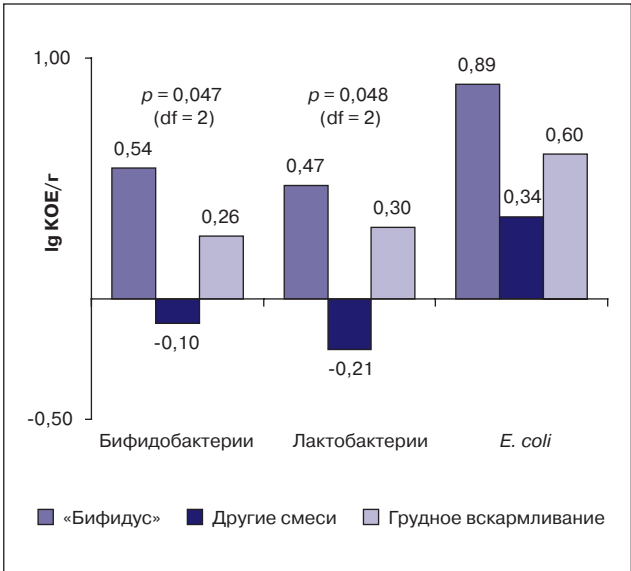
**Таблица 3.** Среднее количество облигатных бактерий в содержимом толстой кишки и pH фекалий у детей, получавших различное питание

| Облигатные бактерии                                | «Бифидус»,<br>n = 24     | Грудное вскармливание,<br>n = 23 | Другие смеси,<br>n = 20 | p              |
|----------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------|
| Количество облигатных бактерий, lg КОЕ/г           |                          |                                  |                         |                |
| <i>Bifidobacterium</i> :<br>исходно<br>в катамнезе | 8,2 ± 0,1<br>8,8 ± 0,1** | 8,1 ± 0,2<br>8,4 ± 0,1*          | 8,3 ± 0,2<br>8,2 ± 0,2  | 0,58<br>0,02   |
| <i>Lactobacillus</i> :<br>исходно<br>в катамнезе   | 5,7 ± 0,2<br>6,2 ± 0,1*  | 5,5 ± 0,1<br>5,8 ± 0,1*          | 5,8 ± 0,2<br>5,6 ± 0,2  | 0,202<br>0,016 |
| <i>E. coli</i> :<br>исходно<br>в катамнезе         | 7,6 ± 0,4<br>8,5 ± 0,1*  | 7,6 ± 0,2<br>8,3 ± 0,2*          | 7,6 ± 0,3<br>7,9 ± 0,3  | 0,983<br>0,09  |
| pH фекалий                                         |                          |                                  |                         |                |
| Исходно                                            | 6,02 ± 0,04              | 5,91 ± 0,10                      | 6,13 ± 0,23             | 0,773          |
| В катамнезе                                        | 5,91 ± 0,09              | 5,91 ± 0,12                      | 6,34 ± 0,16             | 0,032          |

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

(см. табл. 3). Отмечены статистически значимые различия в частоте дефицита одного или нескольких родов облигатных бактерий с самыми худшими показателями у детей, получавших смеси без пребиотиков ( $p = 0,007$ ; рис. 8). Вместе с тем, у последних после лечения зарегистрирована наименьшая частота встречаемости лактозонегативных (10 против 38% у получавших смесь «Бифидус» и 29% — грудное вскармливание;  $p = 0,055$ ) и гемолизинпродуцирующих эшерихий (30 против 67 и 44% соответственно;  $p = 0,061$ ) и наибольшая — других видов грамотрицательных энтеробактерий (65 против 42 и 35% соответственно;  $p = 0,07$ ). Качественно-количественная динамика стафилококков и грибов рода *Candida* в сравниваемых группах не различалась.

**Рис. 7.** Суммарный прирост содержания облигатных бактерий у детей с инфекционным энтероколитом, получавших различное питание



Необходимо отметить, что при повторном обследовании детей, получавших «Бифидус», умеренно сниженный уровень бифидобактерий (не менее 8 lg КОЕ/г) обнаружился только у тех (29%), которые получали смесь менее 4 нед или в суточной дозе менее 300 мл. Эти данные следует принимать во внимание при назначении суточного количества смеси детям с энтероколитом инфекционной этиологии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Настоящее исследование продемонстрировало трудности лечения и реабилитации детей первого года жизни, страдающих инфекционным энтероколитом, потребовавшим госпитализации. Отмечена недостаточная эффективность общепринятой терапии в достижении стойкой нормализации стула и компенсации дисбиотических нарушений. Эти трудности были обусловлены особенностями контингента больных, заключающимися в крайне неблагоприятном преморбидном состоянии и высокой вероятности фоновых функциональных нарушений пищеварительного тракта.

Использование функциональной смеси «Бифидус» в течение 1–1,5 мес позволило повысить отдаленные результаты комплексной терапии в сравнении с детьми, находившимися на вскармливании смесями без пребиотиков, на 29% ( $p = 0,049$ ), что подтверждалось ликвидацией копроцитоскопических признаков воспалительного процесса в кишечнике. Эффект лечения достигнут путем компенсации дисбиотических нарушений микробиоты кишечника.

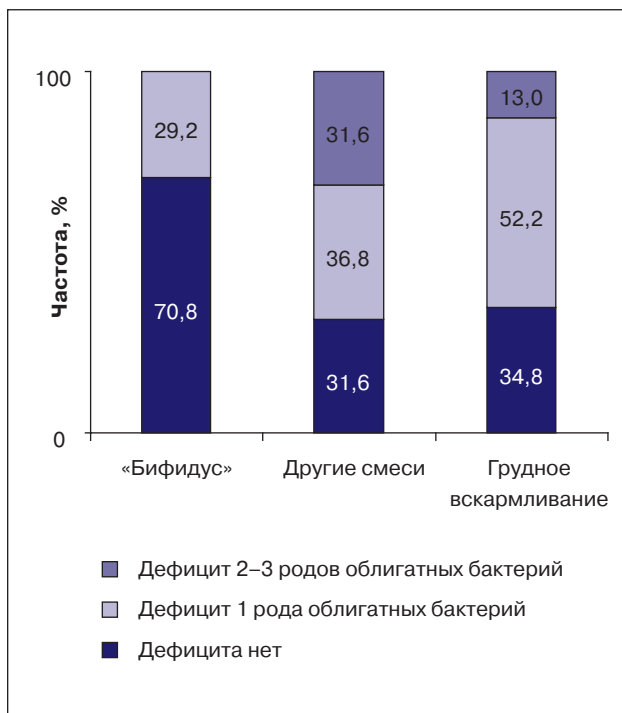
Данные о благоприятном влиянии смеси «Бифидус» на состояние собственной облигатной микрофлоры, полученные ранее, нашли подтверждение и у больных инфекционным энтероколитом. Качественно-количественная динамика бифидо- и лактобактерий на фоне низких уровней pH фекалий у детей, получавших «Бифидус», была сопоставима с находившимися на грудном вскармливании и оказалась лучшей в сравнении со вскармливанием смесями, не содержащими пребиотические субстанции.

Несмотря на наличие объективных критериев вторичной лактазной недостаточности у половины детей, получавших «Бифидус», не выявлено существенного значения пребиотической дозы лактулозы в формировании осмотического компонента диареи. Различий в сравнении с получавшими другие смеси не обнаружилось. Кроме того, полученные данные указывают на необходимость ферментативной коррекции синдрома мальабсорбции лактозы у ряда детей с инфекционным энтероколитом, находящихся на грудном вскармливании.

Настоящее исследование показало, что рациональное питание детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями ЖКТ может рассматриваться в качестве одного из важных методов лечения, существенно улучшающего его результаты. Полученные данные позволяют расширить сферу применения смеси «Бифидус» и использовать ее в новой области — комплексном лечении и реабилитации детей с инвазивными диареями инфекционной природы. У данного контингента пациентов целесообразно назначать смесь в суточной дозе 300–400 мл (при необходимости и более) в течение 4–6 нед.

Вероятный ответ на вопрос, почему у госпитализированных в стационар детей, находившихся на грудном вскармливании, регистрировались более длительные сроки нормализации стула, был получен при определении спектра короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях. Эти данные будут представлены в последующей публикации.

**Рис. 8.** Частота встречаемости дефицита облигатных бактерий у детей с инфекционным энтероколитом в катамнезе



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 415 с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: Руководство для врачей — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 300 с.
3. Fanaro S., Vigi V. Which role for prebiotics at weaning? // J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — V. 42 (Suppl. 3, Pt. 2). — P. 209–213.
4. Marteau P., Seksik P., Lepage P., Dore J. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics // Mini Rev. Med. Chem. — 2004. — V. 4, № 8. — P. 889–896.
5. Nakamura N., Gaskins H.R., Collier C.T. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — V. 75, № 4. — P. 1121–1128.
6. Fanaro S., Marten B., Bagna R. et al. Galacto-oligosaccharides are bifidogenic and safe at weaning: a double-blind randomized multicenter study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2009. — V. 48, № 1. — P. 82–87.
7. Ziegler E., Vanderhoof J.A., Petschow B. et al. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2007. — V. 44, № 3. — P. 359–364.
8. Grathwohl D. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first six months of life // J. Nutr. — 2007. — V. 137, № 11. — P. 2420–2424.
9. Manzanares W., Hardy G. The role of prebiotics and synbiotics in critically ill patients // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2008. — V. 11, № 6. — P. 782–789.
10. Sukhotnik I., Srugo I., Mogilner J.G. et al. Effect of lactulose on bacterial translocation and intestinal adaptation in a rat model of

- short bowel syndrome // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — V. 46, № 5. — P. 507–513.
11. De Preter V., Coopmans T., Rutgeerts P., Verbeke K. Influence of long-term administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii* on the colonic generation of phenolic compounds in healthy human subjects // J. Am. Coll. Nutr. — 2006. — V. 25, № 6. — P. 541–549.
12. Грибакин С.Г. Лактулоза в детском питании: пребиотик «со стажем» // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 46–52.
13. Родоман И.Е., Максимов В.И., Кузьменко Л.Г. и др. Применение лактулозы для коррекции микробиологических нарушений кишечника у детей // Журнал микробиол. эпидемиол. иммунол. — 2002. — № 1. — С. 68–69.
14. Zoppi G., Cinquetti M., Benini A. et al. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children // Current Therapeutic Reserch. — 2001. — V. 62, № 5. — P. 418–435.
15. Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В., Ефимов Б.Ф. и др. Пребиотические свойства адаптированной молочной смеси «Сэмпер Бифидус»: Клиническая оценка у детей первого года жизни // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 75–79.
16. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инекции у детей. — М.: Медицина, 2001. — С. 13–18.
17. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. — Екатеринбург, 1994. — 251 с.
18. Мазанкова Л.Н. Вторичный синдром лактазной недостаточности у детей. Методы диетотерапии и лечения. — М.: Nutricia, 2005. — 8 с.
19. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004–2003.

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, А.О. Лисицын, А.М. Чомахидзе, Р.В. Денисова, О.Л. Ломакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Оценка эффективности применения пробиотического комплекса у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом в условиях антибактериальной терапии

### Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 22.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье представлены данные о применении нового пробиотического комплекса, содержащего *Bifidobacterium* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, у детей с тяжелым ювенильным ревматоидным артритом в условиях антибактериальной терапии. Показано, что антибактериальная терапия в сочетании с пробиотиком не сопровождалась развитием диспепсических явлений, включая антибиотикассоциированную диарею, у 90% детей основной группы. Применение пробиотика у больных с развившейся диареей и другими диспепсическими расстройствами на фоне антибактериальной терапии в группе сравнения, позволило купировать все ее нежелательные явления в среднем к третьему дню от начала лечения. Результаты проведенного исследования дают основания рекомендовать назначение пробиотического комплекса в комбинации с антибактериальными препаратами широкого спектра действия детям с ювенильным ревматоидным артритом с целью предотвращения развития диспепсических расстройств.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, пробиотики, антибиотикассоциированная диарея.

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

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

## Effectiveness of probiotic therapy in patients with severe juvenile rheumatoid arthritis treated with antibiotics

The article presents the data on effectiveness of new form of probiotic medication, containing *Bifidobacterium* BB-12 and *Streptococcus thermophilus* TH-4, in children with severe rheumatoid arthritis treated with antibiotics. It was shown that antibacterial treatment combined with probiotics was not accompanied with dyspeptic symptoms, including antibiotic-associated diarrhea, in 90% of children from probiotic group. Administration of probiotic in patient with presenting diarrhea and other dyspeptic disorders, developed at the time of treatment with antibiotics, in following group resulted in stopping of its unfavorable effects in 3 days of treatment. The results of the study show that administration of probiotic medication in combination with wide spectrum antibiotics can be recommended in patients with juvenile rheumatoid arthritis for the purpose of dyspeptic disorders preventing.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, probiotics, antibiotic-associated diarrhea.

Ювенильный ревматоидный артрит — хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и частым развитием инвалидности у детей [1, 2].

В развитии болезни принимают участие наследственные и средовые факторы. Существует множество триггеров, запускающих ревматоидный процесс. Наиболее частыми являются вирусная или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция или переохлаждение и др. [1, 2].

Наиболее тяжело протекает системный вариант ювенильного ревматоидного артрита, характеризующийся наличием лихорадки, высыпаний, поражением внутренних органов с развитием полисерозита. Для лечения ювенильного ревматоидного артрита применяются иммунодепрессанты, их комбинации, а также биологические агенты [1, 2]. Иммуносупрессия нередко приводит к развитию инфекционных осложнений, в ряде случаев протекающих с наличием синдрома системного воспалительного ответа [3]. При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови у таких больных определяются нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромная анемия, а также повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина в сыворотке крови [3].

Развитие инфекционных осложнений у этого контингента больных является показанием для назначения 2, а иногда и 3 антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Применение антибиотиков у детей, особенно младшего возраста, получающих иммуносупрессивную терапию, может негативно влиять на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры, вызывать нарушение нормального течения физиологических процессов и тем самым приводить к развитию дисбактериоза кишечника. Антибактериальные препараты прямо подавляют жизнедеятельность кишечных микроорганизмов и существенно меняют «микробный пейзаж» желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4–6].

Микробиоценоз кишечника человека представлен более 500 видами микроорганизмов, причем в различных отделах ЖКТ их количество колеблется от  $10^3$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл. Наиболее многочисленными представителями микробного сообщества кишечника человека являются *Bifidobacterium sp.*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus sp.*, *Bacterioides sp.*, анаэробные стрептококки, *Clostridium sp.* и многие другие. Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта обеспечивают процессы переваривания и всасывания, трофику кишечника, антиинфекционную защиту, синтез витаминов и многое другое. Самыми многочисленными и наиболее хорошо изученными являются микроорганизмы толстой кишки, насчитывающие около  $10^{12}$  КОЕ/мл [6–11]. У детей дисбактериоз развивается достаточно быстро, что связано с ферментативной и иммунной незрелостью кишечника. Нарушение состава кишечной микрофлоры может способствовать повреждению энтероцитов и нарушению физиологических процессов в кишечнике, что приводит к повышению кишечной проницаемости для макромолекул, нарушению моторики, снижению защитных свойств слизистого барьера и созданию условий для развития патогенных микроорганизмов [10, 11].

Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанный с дисбактериозом, который развивается вследствие применения антибиотиков, в зарубежной литературе часто обозначают как анти-

биотикассоциированная диарея (*antibiotic associated diarrhea*) [6–11]. Частота ее развития, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39%. Факторами риска развития дисбактериоза являются возраст пациента (младше 6 и старше 65 лет), сопутствующие заболевания органов пищеварения, а также нарушение функции иммунной системы. Большинство современных антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя действие каждого из них имеет определенные особенности [6–11]. В частности, ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин лишь минимально подавляет активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов и способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. При этом большинство современных пенициллинов не способствуют размножению грибов и *C. difficile* [7].

Профилактика и коррекция антибиотикассоциированного дисбактериоза кишечника является достаточно трудной задачей, особенно у детей раннего возраста [11]. В лечении ассоциированного с антибиотиками дисбактериоза кишечника в настоящее время ключевую позицию занимают пробиотики — препараты, содержащие микроорганизмы, которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз. Основоположником концепции пробиотиков стал И. И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. В частности, он показал, что отдельные микроорганизмы способны угнетать рост холерного вибриона, а другие — наоборот, стимулировать. С тех пор было изучено большое число микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе пробиотических препаратов и продуктов питания, однако лишь немногие из них сегодня официально признаются таковыми [11, 12].

Эффективность пробиотиков обеспечивается прямым действием штаммов бактерий, входящих в их состав, опосредованным стимулирующим влиянием на местное кишечное звено иммунитета за счет активации синтеза IgA и эндогенного интерферона, а также восстановлением количественного и качественного состава микрофлоры кишечника [13, 14].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя пробиотических средств является Бифиформ (Ферросан А/С, Дания, Регистрационное удостоверение № П N013677/01 от 01.12.2006 г.). Препарат выпускается в форме кишечнорастворимых капсул с защитным кислотоустойчивым покрытием, зарегистрирован и применяется в России с 1996 г. Он содержит активные *B. bifidum longum* ATCC 15707 в количестве не менее  $10^7$  КОЕ/г и *Enterococcus faecium* SF-68 —  $10^7$  КОЕ/г, а также вспомогательные ингредиенты (глюкозу, молочно-кислую закваску, магния стеарат, лактулозу, камедь) [12–15].

Многолетняя практика применения штаммов микроорганизмов, содержащихся в пробиотике, для приема внутрь доказала их безвредность и безопасность. Пробиотический штамм *B. bifidum longum* включен в состав пробиотиков, биологически активных пищевых добавок, молочной продукции многих стран, в том числе и в России [17]. Меньше сведений о применении *E. faecium*; в состав отечественных пробиотиков он не входит. Из завершенных доклинических исследований известно, что транзитная колонизация кишечника *E. faecium* происходила в течение 24 ч и сохранялась в течение недели. Современные методы не выяви-

ли токсичного, мутагенного и канцерогенного действия штамма при кратковременном или продолжительном (1 мес) применении у мышей. В геноме бактерий методом полимеразной цепной реакции «островков патогенности» выявлено не было. Энтерококки обнаруживают в кишечнике человека в количествах  $10^5$ – $10^9$  КОЕ/г, но их удельный вес меньше, чем эшерихий. Они сбраживают углеводы с образованием в основном молочной кислоты, снижая pH кишечного содержимого до 4,2–4,6 [15–18]. В соответствии с данными многоцентровых клинических исследований, выполненных в Швейцарии и Италии, применение штамма *E. faecium* SF-68 обусловило статистически значимое снижение тяжести течения диареи у взрослых и детей [19]. В отечественной литературе также имеются данные о применении Бифиформа в капсулах для лечения острых кишечных инфекций различной этиологии у детей [15–19].

Дополнительное включение в препарат апатогенного энтерококка, колонизирующего в норме тонкий кишечник, в отличие от монокомпонентных бифидосодержащих пробиотиков позволяет оказывать положительное воздействие не только на функциональное состояние толстого, но и тонкого кишечника, особенно при наличии бродильной диспепсии и явлений метеоризма [19, 20].

В 2009 г. на отечественном фармацевтическом рынке была зарегистрирована новая биологически активная добавка к пище для профилактики и лечения дисбиоза кишечника у детей с первых дней жизни — Бифиформ Бэби (Ферросан А/С, Дания, Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.1295.2.09 от 13.02.2009). Важной особенностью этого препарата является то, что он разрешен к применению у детей с самого рождения и выпускается в жидкой форме во флаконах с пипеткой-дозатором. Необходимо отметить, что на сегодняшний день это единственный препарат, разрешенный к применению у детей с такого раннего возраста со специальной формой выпуска.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилась оценка эффективности препарата Бифиформ Бэби для профилактики и лечения диспепсических явлений, развивающихся на фоне антибактериальной терапии, у детей раннего, дошкольного и раннего школьного возраста, страдающих тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита и инфекционными осложнениями иммуносупрессивной терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 детей (20 мальчиков и 30 девочек) с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита и инфекционными осложнениями на фоне иммуносупрессивной терапии в возрасте от 7 мес до 7 лет.

Средний возраст больных составил  $3,1 \pm 1,1$  года (минимальный — 7 мес, максимальный — 7 лет). Средняя про-

должительность болезни —  $1,8 \pm 1,0$  год (минимальная — 6 нед, максимальная — 6 лет). Большинство пациентов заболело в раннем детском возрасте, средний возраст начала заболевания составил  $1,5 \pm 0,4$  года (минимальный — 7 мес, максимальный — 6,5 года) (табл. 1).

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов [1].

Заболевание у пациентов, включенных в исследование, протекало с полиартикулярным суставным синдромом, значительным нарушением функции суставов, высокими лабораторными показателями активности, системными проявлениями. Экстраартикулярные проявления включали фебрильную лихорадку, сыпь, кардит, гепатоспленомегалию (табл. 2).

При обследовании в клиническом анализе крови выявлялось значительное повышение лабораторных показателей активности: увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение сывороточной концентрации СРБ и IgG (см. табл. 2).

Высокая активность болезни, экстраартикулярные проявления являлись показанием для активной иммуносупрессивной терапии с применением 1–3 иммунодепрессантов, глюкокортикоидов и биологических агентов.

До начала проведения исследования все пациенты получали различные схемы иммуносупрессивной терапии. Двумя иммунодепрессантами лечились 50% детей, а комбинацией иммунодепрессантов с биологическими агентами — 40% больных (табл. 3).

У всех детей, включенных в исследование, на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии развились различные инфекционные осложнения, клинически проявлявшиеся поражением кожи (фурункулез, паронихии), ЛОР-органов (тонзиллит, аденоидит, отит), нижних дыхательных путей (острая пневмония), ЖКТ (эрозивные изменения, ассоциированные с *Helicobacter pylori*) и мочевыводящих путей (острая мочевиная инфекция) (табл. 4).

У 22 (44%) больных отмечалось развитие так называемого синдрома островоспалительного ответа, проявлявшегося фебрильной лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличением СОЭ до 50–80 мм/ч, гипохромной анемией, а также повышением концентрации СРБ и прокальцитонина в сыворотке крови  $> 2,0$  нг/мл (см. табл. 4).

Всем больным проводилось серологическое и бактериологическое обследование. При обследовании выявлялись маркеры различных видов инфекций в сыворотке крови и биологических средах (табл. 5).

Наиболее часто определялись антитела к бактериям кишечной группы в сыворотке крови, а также рост патогенной микрофлоры в отделяемом из носоглотки и зева. Антитела к хламидиям и микоплазмам в сыворотке крови, а также положительный уреазный тест на *H. pylori* встречались в меньшем проценте случаев. Положительными считались результаты исследований, при которых титр

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ювенильным ревматоидным артритом, включенных в исследование

| Показатель                       | Основная группа, n = 30             | Группа сравнения, n = 20             |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Мальчики/девочки, абс.           | 12/18                               | 8/12                                 |
| Возраст, годы                    | $2,8 \pm 0,9$ (от 7 мес до 7 лет)   | $4,2 \pm 0,7$ (от 1,5 до 4 лет)      |
| Возраст начала заболевания, годы | $1,3 \pm 0,4$ (от 6 мес до 6,5 лет) | $1,5 \pm 0,4$ (от 10 мес до 3,5 лет) |
| Длительность заболевания, годы   | $1,6 \pm 0,7$ (от 6 нед до 6 лет)   | $2,7 \pm 0,6$ (от 6 нед до 3,5 лет)  |

**Таблица 2.** Характер суставного синдрома и лабораторные показатели активности заболевания у больных ювенильным ревматоидным артритом

| Показатель                                    | Основная группа, n = 30 | Группа сравнения, n = 20 |
|-----------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Число припухших суставов, абс.                | 7,8 ± 1,0               | 3,2 ± 0,5                |
| Число болезненных суставов, абс.              | 7,4 ± 1,0               | 4,2 ± 0,5                |
| Индекс Ричи                                   | 9,4 ± 1,3               | 5,2 ± 0,6                |
| Число суставов с нарушением функции, абс.     | 10,8 ± 1,2              | 4,8 ± 0,6                |
| Число системных проявлений на одного больного | 3,2 ± 0,4               | 4,5 ± 0,5                |
| СОЭ, мм/ч                                     | 46,4 ± 4,4              | 37,3 ± 7,4               |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /мл               | 15,4 ± 2,1              | 9,4 ± 1,6*               |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /мл              | 795 ± 56                | 712 ± 38                 |
| Гемоглобин, г/л                               | 80 ± 5                  | 88 ± 4                   |
| IgG, мг%                                      | 1750 ± 211              | 1280 ± 107               |
| СРБ, мг%                                      | 15,4 ± 4,3              | 9,7 ± 2,0                |

Примечание.

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

**Таблица 3.** Характеристика иммуносупрессивной терапии, проводимой больным ювенильным ревматоидным артритом, на момент начала исследования

| Препарат (доза)                                                                                             | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Группа сравнения (n = 20), абс. (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Преднизолон <i>per os</i>                                                                                   | 12 (40)                            | 3 (15)                              |
| Метотрексат (15 мг/м <sup>2</sup> /нед) + Циклоспорин (4,0 мг/кг/сут)                                       | –                                  | 8 (40)                              |
| Метотрексат (50 мг/м <sup>2</sup> /нед) + Циклоспорин (4,5 мг/кг/сут)                                       | 8 (26)                             | 2 (40)                              |
| Метотрексат (50 мг/м <sup>2</sup> /нед)                                                                     | 4 (10)                             | 2 (40)                              |
| Метотрексат (15 мг/м <sup>2</sup> /нед) + Циклоспорин (4,5 мг/кг/сут) + Ритуксимаб (мг/м <sup>2</sup> /нед) | 11 (36)                            | –                                   |
| Инфликсимаб (7,0 мг/кг) + Метотрексат (15 мг/м <sup>2</sup> /нед)                                           | 7 (23)                             | 8 (40)                              |

**Таблица 4.** Клинические проявления инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии, у больных ювенильным ревматоидным артритом

| Показатель                                                                  | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Группа сравнения (n = 20), абс. (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Поражение кожи (фурункулез)                                                 | 3 (10)                             | 4 (20)                              |
| Поражение кожи (паронихий)                                                  | 7 (23)                             | 4 (20)                              |
| Тонзиллит                                                                   | 4 (13)                             | 4 (20)                              |
| Аденоидит                                                                   | 7 (23)                             | 3 (15)                              |
| Отит                                                                        | 3 (10)                             | 2 (10)                              |
| Острая пневмония                                                            | 4 (13)                             | 1 (5)                               |
| Инфекция мочевыводящих путей                                                | 2 (7)                              | 2 (10)                              |
| Эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ, ассоциированное с <i>H. pylori</i> | 4 (13)                             | 2 (10)                              |
| Синдром системного воспалительного ответа (сепсис)                          | 16 (53)                            | 4 (20)                              |

Таблица 5. Частота выявления маркеров инфекций в биологических средах у больных ювенильным ревматоидным артритом

| Показатель                                                                                               | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Группа сравнения (n = 20), абс. (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| АТ к бактериям кишечной группы в сыворотке крови (сальмонеллез, дизентерия, иерсиниоз, псевдотуберкулез) | 10 (33)                            | 13 (65)                             |
| АТ к хламидийной инфекции в сыворотке крови                                                              | 8 (26)                             | 5 (25)                              |
| АТ к микоплазмам в сыворотке крови                                                                       | 7 (23)                             | 3 (15)                              |
| АТ к пневмоцистам в сыворотке крови                                                                      | 10 (33)                            | –                                   |
| Рост патогенной микрофлоры в отделяемом из зева и носоглотки                                             | 5 (16)                             | 12 (60)                             |
| Положительный уреазный тест на <i>H. pylori</i>                                                          | 4 (13)                             | 2 (10)                              |

Примечание.  
Здесь и в табл. 6: АТ — антитела.

Таблица 6. Комбинация различных видов инфекционных агентов у больных ювенильным ревматоидным артритом

| Показатель                                                                        | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Группа сравнения, (n = 20), абс. (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| АТ к бактериям кишечной группы + рост патогенной флоры в отделяемом из носоглотки | 5 (16)                             | 10 (50)                              |
| АТ к бактериям кишечной группы + АТ к хламидиям в сыворотке крови                 | 3 (10)                             | 2 (10)                               |
| АТ к бактериям кишечной группы + положительный уреазный тест                      | 4 (13)                             | 3 (15)                               |
| АТ к хламидиям + рост патогенной флоры в отделяемом из носоглотки                 | 2 (6)                              | 2 (10)                               |
| АТ к микоплазмам и пневмоцистам в сыворотке крови                                 | 2 (6)                              | 2 (10)                               |

Таблица 7. Антибактериальные препараты, используемые у больных ювенильным ревматоидным артритом

| Препарат                     | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Группа сравнения (n = 20), абс. (%) |
|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Цефтриаксон                  | 15 (50)                            | 12 (60)                             |
| Амикацин                     | 10 (33)                            | 8 (40)                              |
| Нетилмицин                   | 7 (23)                             | 3 (15)                              |
| Амоксициллин                 | 2 (6)                              | 5 (25)                              |
| Азитромицин                  | 1 (4)                              | 4 (20)                              |
| Кларитромицин                | 10 (33)                            | 2 (10)                              |
| Триметоприм + Ко-тримоксазол | 5 (16)                             | –                                   |
| Меропенем                    | 7 (23)                             | 2 (10)                              |
| Сульбактам + Цефоперазон     | 5 (33)                             | –                                   |
| Линезалид                    | 3 (10)                             | –                                   |

антител в сыворотке крови был выше диагностического (см. табл. 5).  
У подавляющего большинства пациентов было выявлено сочетание различных видов инфекций (табл. 6). Почти у половины больных встречалось сочетание кишечной и носоглоточной инфекции, в меньшем проценте слу-

чаев — сочетание кишечной, хламидийной и геликобактерной инфекции.  
Всем детям с клиническими проявлениями и положительными результатами серологического и бактериологического обследования назначались антибактериальные препараты (табл. 7).

Больные были разделены на 2 группы. В основную группу включено 30 детей, которым в сочетании с антибиотиком назначался пробиотический препарат Бифиформ Бэби, содержащий *Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*, по 1 дозе в сутки перед приемом пищи на протяжении всего курса антибактериальной терапии.

В группу сравнения включено 20 детей, которые лечились антибиотиками без пробиотика.

Пациентам с синдромом островоспалительной реакции, положительным прокальцитонинным тестом ( $> 2,0$  нг/мл) назначались препараты из группы цефалоспоринов III и IV поколения (цефтриаксон, сульбактам + цефоперазон) и защищенных пенициллинов (амоксиклав + клавулановая кислота) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, нетилмицин). При сохраняющихся проявлениях активного инфекционного процесса применялись антибактериальные препараты из группы карбапенемов и линезалид. При выявлении признаков активной микоплазменной и хламидийной инфекций назначался антибактериальный препарат из группы макролидов — кларитромицин. Комбинированный препарат триметоприма и ко-тримоксазола назначался при выявлении маркеров пневмоцистной инфекции (табл. 7). У больных с гнойной инфекцией назначались преимущественно антибактериальные препараты из группы защищенных пенициллинов. Длительность антибактериальной терапии составляла от 14 до 21 дня, в среднем —  $17,5 \pm 0,5$  дня. Пациентам основной группы пробиотик назначался на весь курс антибактериальной терапии. В группе сравнения про-

биотик назначался в случае развития диспепсических явлений в той же дозе до окончания терапии антибиотиками.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по наличию следующих клинических проявлений диспепсии: тошноты, боли в животе, метеоризма, жидкого стула. Длительность наблюдения составила 24 дня.

При статистической обработке полученных результатов использована программа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Различия значений зависимых переменных (показатель до и после лечения) оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Связь количественных переменных анализировали с использованием теста Спирмена. Различия переменных считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что диспепсические расстройства развились у 2 (6%) пациентов основной группы и у 18 (90%) больных группы сравнения.

У больных, лечившихся пробиотиком в сочетании с антибиотиками, диспепсические явления проявились умеренными болями в животе, метеоризмом, тошнотой. Проявления были нетяжелыми, длительностью 1–2 дня, купировались на фоне планового приема пробиотика. Антибиотикассоциированная диарея не развивалась ни у одного пациента.

## НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Реклама



Производитель: Ферросан А/С, Дания  
Св. о гос. рег. №77.99.23.3.У1295.2.09 от 13.02.2009г.  
Биологически активная добавка.  
Не является лекарственным средством.

- **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

Ferrosan

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

ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ЭТИКЕТОЧНОЙ НАДПИСЬЮ

**Таблица 8.** Диспепсические расстройства у больных ювенильным ревматоидным артритом, возникшие на фоне антибактериальной терапии

| Показатель           | Основная группа (n = 30), абс. (%) | Контрольная группа (n = 20), абс. (%) |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| Боли в животе        | 2                                  | 10 (50)*                              |
| Метеоризм            | 1                                  | 8 (40)*                               |
| Тошнота              | 1                                  | 4 (20)*                               |
| Диарея (жидкий стул) | 0                                  | 7 (35)                                |

Примечание.

\*  $p < 0,001$  — по сравнению с показателем в основной группе.

В группе сравнения диспепсические явления появились через 1–2 сут после начала антибактериальной терапии. Они включали выраженные боли в животе, метеоризм, антибиотикассоциированную диарею у 40% (табл. 8). Развитие диспепсических явлений на фоне антибактериальной терапии явилось показанием для назначения пробиотика. Уже через сутки лечения у всех пациентов группы сравнения исчезли боли в животе и тошнота, стул нормализовался на вторые сутки от начала терапии. Препарат хорошо переносился больными, родители детей отметили удобную форму применения пробиотика в виде флакона-дозатора и кратность применения — 1 раз в сутки. Дети охотно принимали препарат в жидкой форме, это не приносило им никаких дополнительных неудобств,

что очень важно, особенно у пациентов младшей возрастной группы.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о том, что пробиотик, содержащий *Bifidobacterium BB-12*, *S. thermophilus TH-4*, является высокоэффективным средством для профилактики и лечения диспепсических расстройств у детей раннего, дошкольного и раннего школьного возраста, страдающих тяжелым ювенильным ревматоидным артритом, получающих антибиотики по поводу инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии. Препарат целесообразно назначать в комбинации с антибиотиками на весь период лечения для предотвращения развития дисбиоза кишечника и антибиотикассоциированной диареи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 359 с.
2. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г. и др. Реактивный артрит: Учебно-методическое пособие. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — 134 с.
3. Чомахидзе А.М., Алексеева Е.И., Прокальцитониновый тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 42–47.
4. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В. и др. Пробиотик Бифиформ — альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 36–40.
5. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. В.Ф. Учайкина. — М., 2003. — 34 с.
6. Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — Т. 2. — 1001 с.
7. Koll-Klais P., Mandar R., Leubar E. et al. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity // Oral. Microbiol. Immunol. — 2005. — V. 20, № 6. — P. 354–361.
8. Wunderlich P., Braun L., Fumagalli et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea // J. Int. Med. Res. — 1989. — V. 17, № 4. — P. 333–338.
9. Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии ОКИ у детей // Детские инфекции. — 2002. — № 1. — С. 32–37.
10. Новокшенов А.А., Нисевич Н.И., Гаспарян М.О. и др. Лечение острых кишечных инфекций у детей препаратами бифидумбактерин форте и пробиформ: Методическое пособие для врачей. — М., 2001. — 12 с.
11. Новокшенов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. и др. Биоценозсберегающая терапия инфекционных заболеваний кишечника у детей // Фарматека. — 2004. — Т. 13, № 90. — С. 85–88.
12. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В. и др. Пробиотик Бифиформ — альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии ОКИ у детей // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 36–40.
13. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. и др. Современные подходы к лечению ОКИ у детей // Педиатрия. — 1996. — № 3. — С. 49–54.
14. Учайкин В.Ф., Гаспарян М.О., Новокшенов А.А. и др. Пробиотики в комплексной терапии кишечных инфекций у детей // Биопрепараты. — 2001. — № 1. — С. 2–4.
15. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Энтеросорбция — эффективный метод этиопатогенетической терапии ОКИ у детей // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 39–43.
16. Ганина В.И. Научные и практические основы биотехнологии кисломолочных продуктов и препаратов с пробиотическими свойствами. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 48 с.
17. Климовицкая Е.Г. Клинико-бактериологическая и иммунологическая эффективность пробиотиков бифидумбактерин-форте и бифиформ при лечении острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2001. — 24 с.
18. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Бочкарева Н.М. и др. Мат. V Рос. конгр. детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». Москва, 4–6 XII. — М., 2006. — С. 177.
19. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Бочкарева Н. и др. Клинико-лабораторное контролируемое исследование эффективности пробиотика со штаммом Enterococcus faecium SF-68 в лечении детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом // Врач. — 2007. — № 8. — С. 57–60.
20. Антонова С.С., Ботвиньева В.В., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 88–91.

М.П. Костинов<sup>1</sup>, О.О. Магаршак<sup>1</sup>, Е.Г. Белоногова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

## Факты и суждения о пользе пневмококковой вакцины

### Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории вакцинопрофилактики ФГУЗ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Адрес: 105064, Москва, ул. Малый Казенный переулок, д. 5а, тел.: (495) 917-08-91

Статья поступила: 02.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье освещается проблема пневмококковых инфекций (пневмоний, менингитов, отитов) у детей и взрослых. Описаны современные возможности вакцинопрофилактики и значимость их использования для здравоохранения и общественного здоровья. Подробно рассмотрена перспектива и вопросы безопасности и эффективности применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины как основного средства профилактики пневмококковых инфекций, начиная с раннего детского возраста, в том числе и у детей групп риска (при бронхиальной астме, серповидно-клеточной анемии и т. п.).

**Ключевые слова:** дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина.

*Streptococcus pneumoniae* — это грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула является существенным фактором, определяющим вирулентность возбудителя и его способность вызывать инвазивную пневмококковую инфекцию. В зависимости от выявленных различий в составе этой капсулы в настоящее время различают примерно 90 серотипов пневмококка. С помощью молекулярных технологий возможна и дальнейшая дифференциация по клонам. Спектр преваляющих капсульных типов меняется в зависимости

от возраста, времени и географического региона, хотя общие серотипы постоянно обнаруживаются во всех странах мира. В мировых масштабах на долю примерно 20 серотипов приходится более 80% случаев инвазивной пневмококковой инфекции во всех возрастных группах; 13 наиболее часто встречающихся серотипов ответственны не менее, чем за 70–75% случаев инвазивной инфекции у детей.

Пневмококк является возбудителем 28–55% случаев гнойных отитов, 60% случаев синуситов, 79% случаев

M.P. Kostinov<sup>1</sup>, O.O. Magarshak<sup>1</sup>, Ye.G. Belonogova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Mechnikov Scientific Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

## Facts and opinions on usefulness of pneumococcal vaccine

The article describes the problem of pneumococcal infections (pneumonias, meningitis, otitis) in children and adults. The modern opportunities of vaccinoprophylaxis and its usefulness in public health service are shown. The perspectives and questions on safety and effectiveness of pneumococcal conjugated 7-valent vaccine as the basic method of pneumococcal infections prophylaxis in infants and children from risk groups (with bronchial asthma, sickle-cell anemia, etc.) are presented in details.

**Key words:** children, pneumococcal infection, vaccination, pneumococcal conjugated 7-valent vaccine.

бактериальных пневмоний у детей в возрасте 0–4 лет, 46% пневмоний у детей в возрасте 5–8 лет, 80% случаев скрытой бактериемии у детей в возрасте 0–5 лет [1, 2]. По экспертным оценкам, пневмококковыми менингитами в России заболевают 324 ребенка в год, пневмоний — около 39 тыс., пневмококковыми отитами — 713,5 тыс. детей, части из которых грозит развитие глухоты. В нашей стране пневмококк занимает по частоте третье место среди возбудителей менингитов после менингококка и гемофильной палочки типа *b*. Доля пневмококковых менингитов в разных городах России составляет от 5 до 20% [3]. Однако частота летальных исходов пневмококкового менингита и осложнений этого заболевания, приводящих к инвалидизации, значительно превышает аналогичные показатели по менингитам другой этиологии [4]. Так, уровень летальности при пневмококковом менингите у детей превышает 15%, что примерно в 7 раз выше, чем при менингококковом менингите В и С, и в 4 раза выше, чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой типа *b* [5]. Кроме того, у детей, перенесших пневмококковый менингит, риск развития отдаленных и тяжелых неврологических осложнений в 2 раза выше, чем у детей после Hib-менингита и менингококкового менингита [6]. По данным А.А. Вильниц, в Санкт-Петербурге в 2000–2004 гг. летальность от пневмококкового менингита составила 7,8%, а полное выздоровление наступило только в 61% случаев [7]. По данным британских авторов, при менингите, обусловленном пневмококковой инфекцией, умирает каждый шестой ребенок, половина выживших детей остаются инвалидами. Каждый шестой ребенок, выживший после пневмококкового менингита, впоследствии страдает задержкой психического развития, у каждого седьмого развивается эпилепсия или судорожные состояния, у 1 из 4 — тугоухость [8].

Нельзя не отметить роль пневмококков в развитии патологии ЛОР-органов. В России, согласно литературным данным, у детей при остром синусите доля *S. pneumoniae* составляет 30%, *Haemophilus influenzae* — 37,8%, около 10% случаев заболевания связано со смешанной инфекцией (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*). Острый гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, в большинстве своем вызывается пневмококками. При рецидивирующем остром синусите и обострении хронического синусита в амбулаторных условиях спектр и соотношение возбудителей не отличаются от таковых при остром синусите, однако вероятность присутствия резистентных штаммов типичных возбудителей более высока, чем в общей популяции. У 45% детей с острой пневмонией одновременно активизируются латентные синуситы, у детей с хроническими неспецифическими воспалительными процессами в легких синусит встречается в 43,2% случаев.

По данным О.В. Кытько, назофарингеальное носительство пневмококка в группе детей в возрасте 2–3 лет с рецидивирующими и хроническими риносинуситами составляло 43,8%, в группе детей в возрасте 4–7 лет — 33,3%, в группе детей в возрасте 8–12 лет — 27,9% [9]. Носительство одного типа пневмококка может продлиться от 1 до нескольких месяцев, затем микроорганизм элиминируется, что, однако, не препятствует колонизации другим типом пневмококка. Причем при колонизации новым штаммом *S. pneumoniae* у 15% детей в течение месяца развивается заболевание, чаще всего острый средний отит.

Поскольку инфицирование среднего уха и околоносовых пазух имеет риногенную природу, бактериальная флора, высеваемая при синусите и среднем отите, примерно одинакова. При исследовании пунктата верхнечелюстных пазух бактериальные возбудители были выделены в 76,7% случаев. Ведущим возбудителем являлся *S. pneumoniae*, который обнаружен у 48,7% пациентов, второе место занимала *H. influenzae* (19,6%) [10]. Не существует строгого соответствия между этиологией и клинической картиной заболевания. Однако следует отметить, что пневмококковые отиты и синуситы обычно протекают тяжелее, чаще приводят к развитию осложнений и не склонны к саморазрешению. Рецидивы острого среднего отита связаны с наличием инфекции в носоглотке даже по окончании лечения антибиотиком, и в большинстве случаев патогеном является *S. pneumoniae*.

Основными бактериальными возбудителями рецидивирующего бронхита и других хронических воспалительных заболеваний легких у детей являются такие микроорганизмы, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. По данным многочисленных российских исследований, пневмококк намного опережает другие возбудители по частоте выявления при воспалительных заболеваниях органов дыхания. В литературе имеются данные о триггерной роли пневмококков в обострениях бронхиальной астмы.

Согласно данным О.И. Голубцовой, *S. pneumoniae* был выделен из мокроты 45 (86,5%) из 52 детей, страдающих рецидивирующим бронхитом [11]. Причем в подавляющем большинстве случаев (69,9%) *S. pneumoniae* обнаруживали в ассоциации с другими бактериями, и только в 30,1% случаев выделяли *S. pneumoniae* в монокультуре. В другом исследовании *S. pneumoniae* (в ассоциации с *H. influenzae*) была выделена из мокроты 45 (57,7%) из 78 детей, страдающих хроническим воспалительным заболеванием легких [12]. Высеваемость пневмококков из мокроты детей с бронхиальной астмой может быть еще более высокой [13, 14].

Представленные данные показывают, что среди пациентов с воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей ведущим патогеном является *S. pneumoniae* с высокой степенью обсемененности. Вероятно, вакцинопрофилактика этой инфекции в раннем возрасте — у детей на первом году жизни — способствовала бы уменьшению частоты встречаемости и, как следствие, снижению его патогенных свойств. Так, исследования, проведенные в США с момента включения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины (ПКВ7) Превенар (Wyeth, США) в Национальный календарь прививок, показали снижение инвазивных пневмококковых заболеваний среди детей в возрасте до 5 лет на 77%, частоты обращений в больницу с пневмонией любой этиологии у детей в возрасте до 2 лет уменьшилась на 39% [15]. Наблюдение за вакцинированными детьми в течение 3,5 лет показало, что риск развития среднего отита уменьшился на 10–26%. Хотя эффективность ПКВ7 против острого среднего отита сравнительно невелика, с учетом того что острый средний отит является важным компонентом в структуре заболеваемости у детей в возрасте до 1 года (до 60% детей в возрасте до года переносят хотя бы 1 эпизод острого катарального отита), эффективность вакцинации может быть весьма существенной. Исследования, проведенные в Финляндии, по оценке эффективности применения

# 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.

Пожалуйста, смотрите инструкцию к препарату.

\*Торговая марка

ООО «Вайет»  
109004, Россия, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2  
Тел: +7 495 642 80 03 Факс: +7 495 641 16 15

**Wyeth**

пневмококковой конъюгированной вакцины с бактериологическим подтверждением пневмококкового генеза у детей раннего возраста показало снижение частоты острого среднего отита на 34%, а случаев заболевания, вызванных серотипами представленной вакцины, — на 57%. При этом общая эффективность (уменьшение заболеваемости острыми средними отитами независимо от этиологии) составила 6–7% [2].

Эффективность вакцины ПКВ7 в отношении риска развития пневмококковых менингитов в течение 2 лет после вакцинации детей до года в Гамбии составила 92% [16]. Пневмококковая вакцина может оказать существенное влияние на микробный пейзаж слизистых оболочек верхних дыхательных путей в сторону уменьшения частоты обсемененности *S. pneumoniae* и другими патогенами. Исследования, проведенные в России, показали, что в процессе вакцинации полисахаридной неконъюгированной вакциной происходит значительное снижение носительства *S. pneumoniae*. При микробиологическом исследовании отделяемого из носоглотки детей, страдающих рецидивирующими и хроническими риносинуситами, через год после вакцинации во всех возрастных группах выявлено статистически значимое снижение носительства пневмококка в 2,1 раза [9]. В ранние сроки после вакцинации уровень носительства пневмококка снизился в группе детей в возрасте 2–3 лет до 12,5%, 4–7 лет — до 11,9%, 8–12 лет — до 9,3%. Через год после проведения вакцинации при посевах отделяемого из носоглотки уровень носительства составлял у детей в возрасте 2–3 лет 18,8% (при исходном — 43,8%), 4–7 лет — 14,3% (исходно 33,3%), 8–12 лет — 16,3% (исходно 27,9%).

Аналогичные результаты получены при бактериологическом обследовании детей с хроническим воспалительным заболеванием легких через год после вакцинации против пневмококковой инфекции, где частота выделения пневмококка в мокроте составила 12%, а в 88% случаев отмечена элиминация возбудителя [12].

У детей с бронхиальной астмой после введения пневмококковой вакцины также отмечено существенное снижение частоты обнаружения *S. pneumoniae* в мокроте. Так, спустя год после моновакцинации 16 детей пневмококк высевали у 7 (58,3%) детей против 15 (93,8%) до вакцинации. При сочетанной вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа из 10 детей пневмококк в мокроте через год после вакцинации обнаружили в 2 (20%) случаях, тогда как исходно — в 9 (90%) [13].

Иммуногенность пневмококковых вакцин в профилактике различных форм заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, может отличаться. Так, после первичной иммунизации ПКВ7, состоящей из 3 доз на первом году жизни с последующей ревакцинацией на втором году, длительность иммунитета против инвазивных заболеваний, вызванных серотипами, входящими в состав вакцины, может сохраняться до 5-ти лет. Вероятно, уровень защищенности против *S. pneumoniae* зависит от исходного иммунного статуса ребенка и соблюдения сроков введения вакцины. Сочетание ПКВ7 с другими вакцинами Национального календаря прививок не влияет на уровень формирования поствакцинальных антител. Тем не менее ее клинико-эпидемиологический эффект наиболее выражен при раннем начале вакцинации в первые 2–3 мес жизни ребенка. Об условном уровне защиты против пневмококковой инфекции ведутся дискуссии, поскольку он является индивидуальным для каждого

серотипа и неодинаков при разных нозологических формах заболевания, вызванного *S. pneumoniae*.

О непрямом эффекте действия вакцины против пневмококковой инфекции свидетельствуют данные, полученные А.А. Рыжовым при вакцинации детей, страдающих хроническим воспалительным заболеванием легких [12]. Так, спустя год после вакцинации при бактериологическом обследовании мокроты пациентов, исходно имевших *S. pneumoniae* в ассоциации с *H. influenzae* в 100% случаев, частота выделения гемофильной палочки составила 40%, причем только в монокультуре. То есть, вероятно, за счет перекрестных реакций введение пневмококковой вакцины в 60% случаев сопровождается элиминацией *H. influenzae*. Хотя в литературе не удалось найти работ по перекрестной реакции после вакцинации ПКВ7, можно предположить, что в процессе вакцинации антитела формируются и к другим условным патогенам.

Кроме непосредственного воздействия ПКВ7 на заболеваемость различными формами пневмококковой инфекции среди привитых детей включение его в Национальные программы иммунизации привело к значимому снижению частоты пневмококковых заболеваний в невакцинированной популяции. Этот исходно непрогнозируемый не прямой (популяционный) эффект вакцинации обусловлен достоверным снижением уровня назофарингеального носительства пневмококка среди населения, в результате чего прерывается цепь передачи и дальнейшего распространения возбудителя в популяции. Иными словами, прививая младенцев, мы защищаем от пневмококковой инфекции всех членов его семьи. Универсальная вакцинация ПКВ7 (Превенаром) детей в США, Австралии и Канаде привела к снижению заболеваемости среди взрослых. В период 1998–2001 гг. частота инвазивной пневмококковой инфекции среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет снизилась на 32%, в возрастной категории от 40 до 64 лет — на 8% и на 18% среди пожилых людей старше 65 лет [2]. Обновленные данные указывают на то, что к 2003 г. частота инвазивной пневмококковой инфекции среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет снизилась на 41%, от 40 до 64 лет — на 20%, среди пожилых ( $\geq 65$  лет) — на 31% [18]. Доказательством группового эффекта среди невакцинированных детей являются исследования, проведенные в Северной Калифорнии, где уровень снижения общей пневмококковой заболеваемости был более значительным, чем процент вакцинированных детей [19]. В начале 2001 г. только 34% детей в возрасте до 5 лет получили 1 или более дозу ПКВ7 и только 14% детей были полностью вакцинированы. Несмотря на такой низкий охват, уровень заболеваемости, вызванный вакцинными серотипами, снизился к 2003–2004 гг. с 42–60 до 18 случаев на 10 тыс. населения в этой возрастной группе [18].

Нельзя исключить и другой механизм действия бактериальных пневмококковых вакцин, в том числе и ПКВ7, связанный с иммуномодулирующим действием их полисахаридных компонентов. В пользу этого свидетельствуют результаты исследований, проведенных в последние 10 лет в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, в которых был доказан терапевтический эффект неконъюгированной пневмококковой вакцины при включении ее в комплексное лечение больных с бронхитами и хроническим воспалительным заболеванием легких, бронхиальной астмой, сахарным диабетом, ревматическими заболеваниями, патологией почек [20–22]. Положительный эффект вакцинации проявляется в значительном снижении тяжести течения основного заболе-

вания, частоты рецидивов, уменьшении объема базисной терапии. Все это в конечном итоге влияет на качество жизни больных и способствует существенному снижению затрат на их лечение и реабилитацию [23–25].

Убедительный фармакоэкономический эффект в масштабах государства был отмечен после включения ПКВ7 в национальный проект вакцинации в США и ряде других стран [2, 18, 26].

Таким образом, внедрение вакцины Превенар (ПКВ7) в практику здравоохранения России может оказать

существенное влияние на эпидемиологию пневмококковой инфекции, состояние здоровья детей и взрослых. Возможность применения конъюгированной вакцины в раннем детском возрасте, особенно на первом году жизни, позволит значительно снизить частоту носительства пневмококков, персистенции инфекции и развития ее тяжелых инвазивных форм. При включении вакцины в Национальный календарь вакцинации можно ожидать выраженный фармако-экономический и медико-социальный эффект.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media // *NEJM*. — 2001. — V. 344, № 6. — P. 403–409.
2. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper // *Weekly epidemiological record*. — 2007. — № 12. — P. 93–104.
3. Tan T.Q., Mason E.O. Jr., Wald E.R. et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* // *Pediatrics*. — 2002. — V. 110, № 1. — P. 1–6.
4. Baraff L.J., Schriger D.L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993. — № 12. — P. 380–394.
5. Djuretic T., Ryan M.J., Miller E. et al. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England // *J. Infect.* — 1998. — № 37. — P. 54–58.
6. Laurichesse H., Grimaud O., Waight P. et al. Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995 // *Commun Dis. Public Health*. — 1998. — № 1. — P. 22–27.
7. Вильниц А.А., Иванова М.В., Скрипченко Н.В. и др. Современные клинические особенности пневмококковых и гемофильных менингитов у детей // *Эпидемиол. инфекц. бол.* — 2005. — № 3. — С. 56–58.
8. Козлов Р.С., Сиапя О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 33–47.
9. Кытько О.В. Вакцинопрофилактика рецидивирующих средних отитов, рецидивирующих и хронических риносинуситов у часто и длительно болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
10. Туровский А.Б. Терапия острого бактериального воспаления верхних дыхательных путей в амбулаторных условиях // *Справочник поликлинического врача*. — 2008. — № 4. — С. 53–56.
11. Голубцова О.И. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного применения препаратов «Пневмо 23» и «Аффинолейкин» у детей с рецидивирующим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2007. — 24 с.
12. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П. и др. Оценка влияния бактериальных вакцин «Pneumo 23» и «АКТ-ХИБ» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2005. — № 3. — С. 84–87.
13. Андреева Н.П. Влияние активной иммунизации против пневмококковой инфекции и гриппа на течение бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2007. — 24 с.
14. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П. и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо-23» детей с atopической бронхиальной астмой // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2005. — № 2. — С. 83–85.
15. Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000–2008 // *Weekly epidemiological record*. — 2008. — № 83. — P. 385–392.
16. Макинтош Э.Д., Шамшева О.В., Ртищев А.Ю. Стратегия лечения и профилактики пневмококкового менингита у детей // *Детские инфекции*. — 2008. — № 4. — С. 21–27.
17. Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program, Record of the Advisory Committee on Immunization Practices. — October 15–16 2003. Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines>.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998–2003 // *MMWR*. — 2005. — V. 54, № 36. — P. 893–897.
19. Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2004. — № 23. — P. 485–489.
20. Костинов М.П., Тарасова А.А. Способ профилактики острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом. Патент на изобретение № 2294757. — 2007.
21. Костинов М.П., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Волкова О.Н. Способ профилактики острых респираторных заболеваний в поствакцинальном периоде у детей, страдающих хроническим гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью. Патент на изобретение № 2325182. — 2008.
22. Тарасова А.А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Нижний Новгород, 2006. — 24 с.
23. Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Федосова Н.С. и др. Эффективность вакцины «Пневмо-23» у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. — 2006. — № 2. — С. 56–59.
24. Ament A., Fedson D.S., Christie P. et al. Pneumococcal vaccination and pneumonia: even a low level of clinical effectiveness is highly cost-effective // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — V. 33, № 12. — P. 2078–2079.
25. Mangtani P., Roberts J.A., Hall A.J. et al. An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in people aged over 64 years in a developed country setting // *Int. J. Epidemiol.* — 2005. — V. 34, № 3. — P. 565–574.
26. McIntosh E.D., Conway P., Willingham J. et al. Cost burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost effectiveness of prevention using a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Vaccine*. — 2003. — V. 21, № 19–20. — P. 2564–2572.

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Абатацепт — новые возможности терапии ювенильного идиопатического артрита

### 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: 01.07.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье представлен механизм действия абатацепта, обзор литературных данных клинических исследований оценки эффективности препарата у взрослых пациентов с ревматоидным артритом и результаты клинического рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности абатацепта при различных вариантах ювенильного идиопатического артрита. Анализ литературных данных показал, что абатацепт является новым перспективным препаратом для лечения ревматоидного артрита у взрослых и детей.

**Ключевые слова:** дети, ревматоидный артрит, абатацепт, лечение.

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

Ювенильный идиопатический артрит включает клинически гетерогенную группу артритов, с дебютом в возрасте до 16 лет и продолжительностью более 6 нед [1]. Это наиболее распространенное хроническое ревматическое заболевание, приводящее к значительному снижению качества жизни детей [1–3]. Ревматоидный артрит взрослых и ювенильный идиопатический артрит — это иммуноагрессивные заболевания, важную роль в раз-

витии которых играют как генетические, так и внешние факторы [2].

Лечение ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита включает противовоспалительные препараты и иммунодепрессанты [4]. Однако, у 50% детей достичь ремиссии болезни не удается [5]. Резистентность к терапии приводит к деструктивным изменениям в суставах, задержке роста и инвалидизации больных [5]. С началом применения биологических препаратов в ревматологии значительно улучшился прогноз этих тяжелых инвалидизирующих заболеваний [4]. Биологическая терапия — это комплекс лечебных мероприятий по реализации патогенетического принци-

Ye.I. Alekseeva, R.V. Denisova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova

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

## Abatacept — new opportunities in treatment of juvenile idiopathic arthritis

The article presents mechanism of action of abatacept, literature data on clinical studies of its effectiveness in adults with rheumatoid arthritis, and results of clinical randomized double-blinded placebo-controlled study of abatacept effectiveness in treatment of different types of juvenile idiopathic arthritis. The analysis of literature data showed that abatacept is new perspective medication for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and children.

**Key words:** children, rheumatoid arthritis, abatacept, treatment.

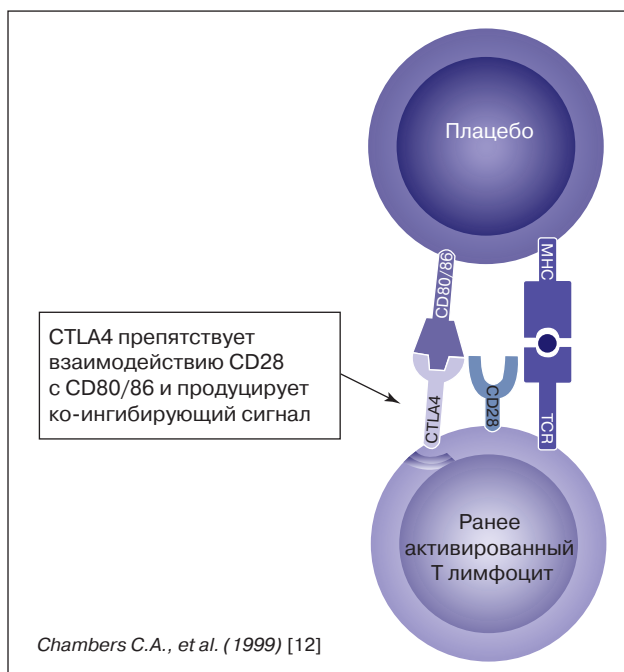
па лечения болезней с использованием лекарственных средств, блокирующих, заменяющих или имитирующих эффекты эндогенных биологически активных веществ. Биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, оказывают максимально избирательное действие на иммунную систему, позволяют устранить необходимое звено в патогенетической цепи заболевания и в минимальной степени затрагивают физиологические механизмы [6]. Мишенями для биологических агентов являются цитокины и их рецепторы, медиаторы повреждения, CD-молекулы, ко-стимулирующие и ко-ингибирующие молекулы.

### Роль ко-стимулирующих молекул в развитии ревматоидного артрита. Механизм действия абатацепта

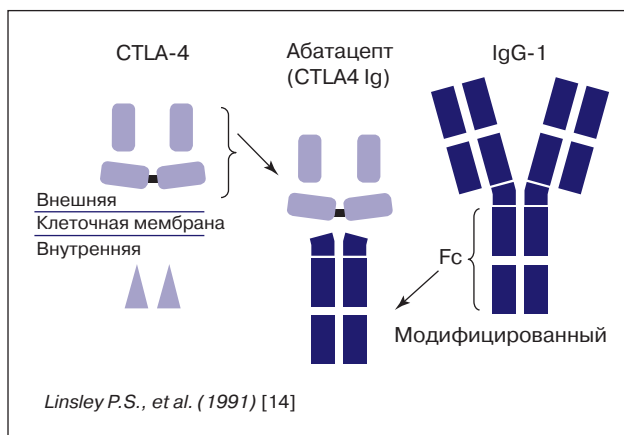
Известно, что Т лимфоциты играют фундаментальную роль в патогенезе ревматоидного артрита [7–11]. Активированные Т лимфоциты и другие клетки иммунной системы продуцируют провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества. Развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, воспаление синовиальной оболочки и разрушение суставов [10]. Поэтому одним из важных направлений в терапии ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита является подавление патологической активации Т лимфоцитов. Для полной активации Т лимфоцитов необходимо 2 сигнала от антигенпрезентирующей клетки. Один из них реализуется в процессе взаимодействия Т клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующихся на мембране антигенпрезентирующих клеток, а второй — за счет взаимодействия ко-стимулирующих рецепторов на Т лимфоцитах и соответствующих лигандов на антигенпрезентирующих клетках [8–11]. Существует несколько механизмов ко-стимуляции. Наиболее изученный ко-стимулирующий сигнал обеспечивается взаимодействием молекулы CD28 Т лимфоцитов и CD80/CD86 — на антигенпрезентирующих клетках. Активированные Т лимфоциты экспрессируют цитотоксический Т лимфоцит ассоциированный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; CTLA4). CTLA4 с более высокой avidностью связывается с CD80/CD86 и является эндогенным ингибитором ко-стимуляции Т лимфоцитов (рис. 1) [12].

Изучение механизма, ограничивающего неконтролируемую активацию Т клеток в процессе иммунного ответа, дало возможность разработать препарат абатацепт (Abatacept, Orencia, Bristol Myers Squibb). Абатацепт — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Важно отметить, что модифицированный Fc фрагмент очень слабо связывается с CD64 и не связывается с CD16 и CD32, что препятствует развитию антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, приводящей к цитолизу [13]. Как и нативный CTLA4, этот белок связывается с более высокой avidностью с CD80/CD86, чем с CD28, и блокирует активацию Т лимфоцитов (рис. 2) [14]. За счет угнетения активации и пролиферации Т лимфоцитов абатацепт уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов и аутоантител, не разрушая при этом Т лим-

**Рис. 1.** CTLA4 угнетает CD28-опосредованную активацию Т лимфоцитов



**Рис. 2.** Абатацепт (CTLA4Ig) — химерный белок, содержащий CTLA4 и модифицированный Fc-фрагмент IgG-1



фоциты и другие лейкоциты. Доклинические исследования показали, что абатацепт был эффективен при лечении коллагенового артрита у крыс [15].

### Эффективность абатацепта для лечения ревматоидного артрита

Эффективность и безопасность абатацепта исследовалась в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов в возрасте старше 18 лет с активным ревматоидным артритом, рефрактерным к одному из иммунодепрессантов и/или ингибитору фактора некроза (ФНО) α [16–30]. Представляют интерес исследования, посвященные изучению сравнительной эффективности различных дозовых режимов абатацепта. Так, во второй фазе клинического исследования, целью которого было определение максимально эффективной дозы препарата, 122 пациен-

та с активным ревматоидным артритом были рандомизированы на четыре группы: больные первой группы получали абатацепт в качестве монотерапии в дозе 0,5 мг/кг массы тела ( $n = 26$ ), второй группы — абатацепт в дозе 2 мг/кг массы тела ( $n = 32$ ), третьей группы — абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела ( $n = 32$ ), пациенты четвертой группы получали плацебо ( $n = 32$ ). Анализ результатов исследования показал, что терапия абатацептом в дозе 10 мг/кг массы тела была более эффективна по сравнению с другими дозами препарата и плацебо. Через 85 дней лечения 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) было зарегистрировано у 23%, 44% и 53% пациентов, лечившихся абатацептом в дозе 0,5 мг/кг, 2 мг/кг и 10 мг/кг массы тела, соответственно, и у 31% пациентов, получавших плацебо [17].

В фазе IIb другого исследования 339 пациентов с активным ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом, были рандомизированы на 3 группы: больные первой группы получали абатацепт в дозе 2 мг/кг массы тела ( $n = 115$ ), второй — в дозе 10 мг/кг массы тела ( $n = 105$ ) и третьей — плацебо в сочетании с метотрексатом ( $n = 119$ ). Через год терапии у пациентов, лечившихся абатацептом в дозе 10 мг/кг массы тела, было зафиксировано достоверное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов по сравнению с больными, получавшими плацебо: ACR20 было зарегистрировано у 62% и 36% больных ( $p < 0,001$ ), ACR50 — у 42% и 20% ( $p < 0,001$ ), ACR70 — у 21% и 8% пациентов ( $p = 0,003$ ), соответственно. Уменьшение выраженности симптомов ревматоидного артрита наблюдалось в обеих группах пациентов, получавших абатацепт. Однако, процент улучшения в группе больных, лечившихся абатацептом в дозе 10 мг/кг массы тела, был достоверно выше, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 2 мг/кг массы тела [15].

Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, показали, что абатацепт был наиболее эффективен в дозе 10 мг/кг массы тела.

В одном из исследований у больных, лечившихся абатацептом, определялись концентрации биологически активных веществ в крови. Было выявлено снижение сывороточной концентрации С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 6, растворимого рецептора к ИЛ 2, растворимого Е-селектина и внутриклеточной молекулы адгезии-1, что доказывает существенную роль Т лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита [31].

Представляет интерес исследование AIM по оценке эффективности абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом, рефрактерным к терапии метотрексатом [20]. По дизайну это было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, длительностью 1 год. Все 652 пациента с активным ревматоидным артритом, ранее не получавшие биологические агенты, были рандомизированы на 2 группы: больные первой группы получали абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела в сочетании с метотрексатом ( $n = 433$ ), пациенты второй группы — плацебо в сочетании с метотрексатом ( $n = 219$ ). Продолжительность болезни у больных первой группы составила 8,5 лет, у больных второй группы — 8,9 лет. Через год терапии 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов было зарегистрировано у 73% пациентов, лечившихся абата-

цептом, и у 40% больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ), 50% улучшение — у 48% и 18% ( $p < 0,001$ ), 70% улучшение — у 29% и 6% больных ( $p < 0,001$ ), соответственно. В этом исследовании было показано, что абатацепт также замедляет процесс костно-хрящевой деструкции, о чем свидетельствует тот факт, что у 50% больных, лечившихся абатацептом, было зарегистрировано улучшение по данным модифицированного теста Шарпа в сравнении с аналогичным показателем у пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,029$ ).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ATAIN проводилось изучение эффективности и безопасности абатацепта в дозе 10 мг/кг массы тела у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО  $\alpha$  [21]. Через 6 мес лечения 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов было зарегистрировано у 50% больных, лечившихся абатацептом, и у 19,5% пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ): 50% улучшение было достигнуто у 20 и 4% больных, 70% — у 10 и 1,5% пациентов ( $p = 0,003$ ), получавших абатацепт и плацебо, соответственно. Данные 18-месячной открытой фазы этого исследования свидетельствуют о длительном сохранении эффекта у больных, лечившихся абатацептом (ACR 20–56%). У больных группы плацебо, вошедших в открытую фазу исследования, выраженность симптомов заболевания уменьшилась.

Важно отметить, что в рамках данного исследования также проводилась оценка влияния терапии на показатели физического функционирования. Через 6 мес лечения улучшение индекса функциональной активности по данным опросника HAQ более чем на 0,8 балла было зарегистрировано у 20% пациентов, получавших абатацепт, и у 4,5% — плацебо ( $p < 0,001$ ). Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36. Через 6 мес оценка физического и психического здоровья у пациентов, лечившихся абатацептом, была достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных, получавших плацебо [21]. В открытой фазе исследования качество жизни у пациентов, продолжавших лечиться абатацептом, оставалось высоким. У больных, получавших плацебо в двойной слепой фазе исследования, этот показатель достоверно повысился после возобновления инфузий абатацепта. Интересные результаты были получены в исследовании, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности абатацепта и инфликсимаба (ATTEST) [23]. Больные с ревматоидным артритом были рандомизированы на 3 группы: пациенты первой группы получали абатацепт в дозе 10 мг/кг массы тела ( $n = 156$ ), больные второй группы — инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела ( $n = 165$ ), третьей группы — плацебо ( $n = 110$ ). Через 6 мес лечения показатели эффективности по критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) в группе пациентов, лечившихся абатацептом и инфликсимабом, были достоверно выше, чем у больных, получавших плацебо. Хороший ответ по критериям EULAR зарегистрирован у 20%, 22% и 11% пациентов, соответственно. Через 12 мес лечения отмечена определенная тенденция к более высокой эффективности и длительности сохранения эффекта у больных, лечившихся абатацептом, по сравнению с пациентами, лечившихся инфликсимабом. Так, у 19% больных, получавших

абатацепт, и у 12% — инфликсимаб, наблюдалась ремиссия болезни (DAS28 < 2,6). Однако, в группе пациентов, получавших инфликсимаб, не допускалось повышение дозы выше 3 мг/кг массы, что не позволяет сделать заключение о более высокой эффективности абатацепта по сравнению с инфликсимабом.

### **Безопасность и переносимость абатацепта у взрослых больных ревматоидным артритом**

Анализ результатов основных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности абатацепта при ревматоидном артрите свидетельствует о достаточно высокой безопасности препарата [32–33]. Частота нежелательных явлений и серьезных побочных реакций была сравнима в группах пациентов, получавших абатацепт и плацебо. Наиболее частые нежелательные явления такие, как головная боль, головокружение, повышение артериального давления, встречались у 1–2% пациентов. Острые трансфузионные реакции регистрировались в группе пациентов, лечившихся абатацептом, чаще, чем у больных из группы плацебо (9,8% и 6,7%, соответственно). Большинство реакций были средней тяжести, у 0,4% больных лечение абатацептом было прекращено из-за тяжелых трансфузионных реакций. В клинических исследованиях с плацебо-контролем риск развития инфекций и серьезных инфекций при применении абатацепта умеренно повышался по сравнению с плацебо: инфекции встречались в 23,2% и 19,5%, серьезные инфекции — 1,8% и 1% случаев, соответственно. Частота госпитализации по поводу инфекций в целом, и пневмонии в частности, у больных, лечившихся абатацептом, соответствовала ожидавшейся на основании данных о больных ревматоидным артритом, получавших не биологические иммунодепрессанты. В фазах двойного слепого контроля и за все периоды исследований в целом, частота выявления злокачественных новообразований была такой же, как в группе плацебо и в общей популяции больных, страдающих ревматоидным артритом, и ее основных подгруппах. Иммуногенность абатацепта оказалась низкой: среди 2237 больных, получавших абатацепт сроком до 3 лет, общая частота формирования антител к препарату составила 2,8%. Зависимость между формированием антител к абатацепту и развитием нежелательных явлений не наблюдалась [33].

В исследовании ASSURE, длительностью 1 год, безопасность абатацепта оценивалась в ситуации, максимально приближенной к реальной клинической практике [26]. В исследование были включены пациенты с различными коморбидными заболеваниями, включая сахарный диабет, бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, застойную сердечную недостаточность. В целом, частота нежелательных явлений у пациентов, лечившихся комбинированной терапией абатацептом и иммунодепрессантами (90%), не отличалось от аналогичного показателя у пациентов, получавших плацебо и иммунодепрессанты (87%). Частота тяжелых (12,8% и 12,2%) и очень тяжелых нежелательных явлений (16% и 15%) также была сходной. Прерывание лечения из-за нежелательных явлений имело место у 5,4% пациентов, лечившихся абатацептом, и у 4,1% в контрольной группе. Частота инфекционных осложнений составила 56% и 54,1%, включая тяжелые инфекции (2,9% и 1,9%),

соответственно. Развитие туберкулеза, ВИЧ-инфекции, гепатита В и С и цитомегаловирусной инфекции не отмечено. Частота злокачественных новообразований составила 3,5% в обеих группах.

Особый интерес представляет оценка риска развития туберкулезной инфекции. До включения в исследования все пациенты проходили скринирование в отношении туберкулезной инфекции. Пациенты с положительной туберкулиновой пробой и с активным туберкулезом в анамнезе в течение последних 3 лет до начала исследования в него не включались. Имеются сообщения о развитии только 2 случаев вероятного туберкулеза в группе больных, лечившихся абатацептом, и 1-го случая в группе плацебо. По данным экспериментальных исследований, абатацепт не ослабляет противотуберкулезный иммунитет у мышей C57BL/6 с хронической туберкулезной инфекцией [34].

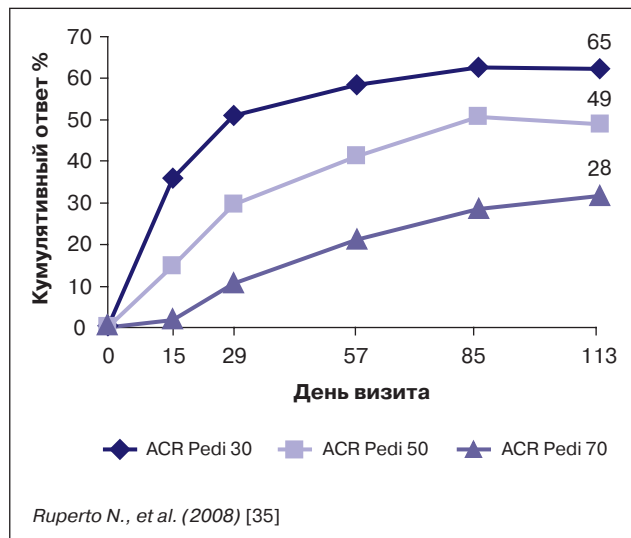
### **Эффективность и безопасность абатацепта**

#### **у больных ювенильным идиопатическим артритом**

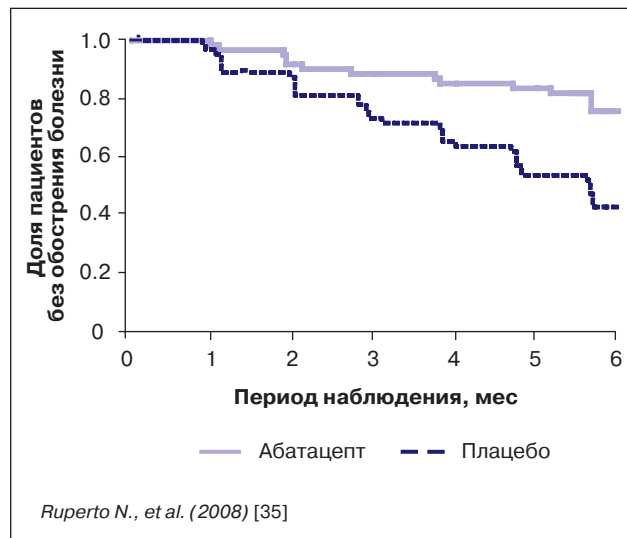
Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности абатацепта, в которое было включено 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с различными формами ювенильного идиопатического артрита (олигоартрит, полиартрит РФ– и РФ+, системный вариант без системных проявлений) [35]. Критериями включения в открытую фазу были неэффективность одного из иммунодепрессантов или биологического агента, наличие не менее 2 активных суставов и 2 суставов с нарушением функции при скрининге, а также поражение не менее 5 суставов в анамнезе. Критериями исключения были наличие системных проявлений болезни (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, плеврит, перикардит, синдром активации макрофагов), вакцинация в течение 3 мес до начала исследования, острая или хроническая бактериальная инфекция, частые острые или хронические бактериальные инфекции в анамнезе, необходимость в протезировании сустава во время исследования или протезирование более 5 суставов в анамнезе. Абатацепт вводился внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела, но не более 1000 мг, в течение 30 мин по схеме: 0-я, 2-я, 4-я нед и далее каждые 4 нед. Первую фазу исследования завершили 170 (90%) из 190 пациентов. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 мес) 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 123 (65%) пациентов, 50% улучшение (ACR Pedi 50) — у 95 (50%) детей и 70% улучшение (ACR Pedi 70) — у 54 (28%), 90% улучшение (ACR Pedi 90) — у 24 (13%) (рис. 3) [36]. Из 133 (70%) пациентов, ранее не лечившихся ингибиторами ФНО α, у 101 (76%) наблюдалось 30% и более улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов по сравнению с 22 (39%) из 57 детей, получавших анти-ФНО терапию.

В двойную слепую плацебоконтролируемую фазу из 190 детей было включено 122 ребенка, у которых было зарегистрировано 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов; из них 60 детей получали абатацепт и 62 ребенка — плацебо. Целью второй фазы являлось сравнение времени развития обострений у больных, лечившихся абатацептом и пла-

**Рис. 3.** Улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов через 4 мес в период открытой фазы исследования



**Рис. 4.** Сроки развития обострения заболевания у пациентов, получавших абатацепт и плацебо в слепой фазе исследования



цебо. Через 6 мес наблюдения доля детей с обострением, получавших абатацепт, была достоверно меньше, чем доля детей, лечившихся плацебо (20% и 53% в конце двойного слепого периода) (рис. 4) [36]. Показатели активности болезни несколько снизились или были стабильными в группе детей, лечившихся абатацептом, и ухудшились у пациентов в группе плацебо. Через 6 мес терапии 30% улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi 30) было зарегистрировано у 82% детей, лечившихся абатацептом в сравнении 69% детей, получавших плацебо. Согласно критериям ACR Pedi, 50, 70 и 90% улучшение было зарегистрировано у 77, 53 и 40% детей, получавших абатацепт. В группе детей, получавших плацебо, отмечалось

снижение уровня ответа в сравнении с аналогичным показателем на момент включения в двойную слепую фазу исследования (рис. 5) [36].

Необходимо отметить хорошую переносимость абатацепта. Частота развития нежелательных явлений в группе плацебо и абатацепта была одинаковой — у 55% и 62% пациентов. Постинфузионные реакции наблюдались у 4% больных в период открытой фазы и у 3% больных в группе абатацепта и в группе плацебо в двойной слепой период. В течение открытой фазы у 6 пациентов были зарегистрированы серьезные побочные реакции, не связанные с препаратом, и 1 случай лейкомии. Во время слепой фазы не зарегистрировано ни одного серьезного побочного эффекта у пациентов, лечившихся абатацептом.

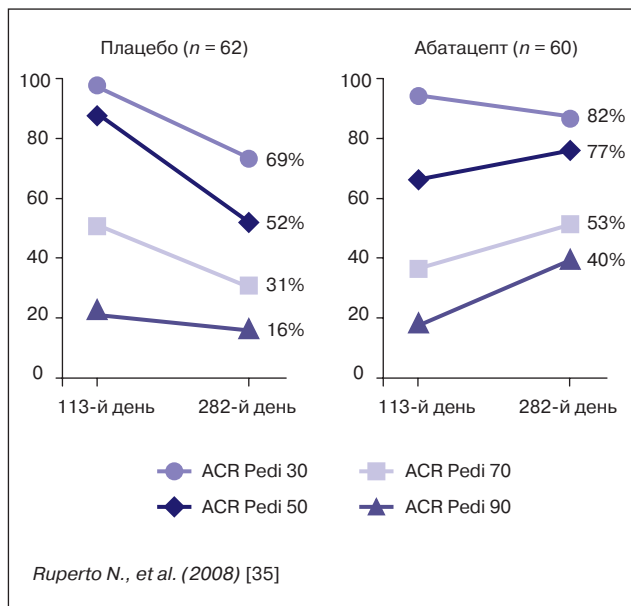
Лейкемия была диагностирована на 89 день исследования у мальчика с анемией. Анемия регистрировалась уже на момент включения в исследование. Прогрессирующее снижение уровня гемоглобина крови у пациента наблюдалось с 19-го дня двойной слепой фазы В.

В настоящее время продолжается открытая фаза исследования эффективности и безопасности абатацепта у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Также в литературе есть данные об эффективности абатацепта у 16-летней пациентки с псориатическим артритом, ассоциированным с увеитом. Через 18 мес лечения у девочки полностью купировались воспалительные изменения в оболочках глаза, улучшилась острота зрения, и, благодаря ремиссии суставного синдрома и увеита, удалось отменить сульфасалазин и снизить дозу циклоспорина [37].

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности абатацепта, свидетельствует о его эффективности и безопасности при лечении больных с ревматоидным артритом и детей с ювенильным идиопатическим артритом. Абатацепт является новым эффективным и хорошо переносимым биологическим препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости традиционных иммунодепрессантов и антагонистов ФНО  $\alpha$ .

**Рис. 5.** Показатели активности болезни по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов через 6 мес двойной слепой фазы исследования



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oliveira S., Ravelli A., Pistorio A. et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 57. — P. 35–43.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // *Lancet.* — 2007. — V. 369. — P. 767–778.
- Ruperto N., Levinson J.E., Ravelli A. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. I. Outcome status // *J. Rheumatol.* — 1997. — V. 24. — P. 945–951.
- Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // *JAMA.* — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
- Minden K., Kiessling U., Listing J. et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy // *J. Rheumatol.* — 2000. — V. 27, № 9. — P. 2256–2263.
- Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J. Biologic therapies for juvenile arthritis // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — V. 88, № 3. — P. 186–191.
- Smolen J.S., Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2003. — V. 2. — P. 473–488.
- Pettit A.R., Thomas R. Dendritic cells: the driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Immunol. Cell Biol.* — 1999. — V. 7. — P. 420–427.
- Bretscher P.A. A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — V. 96. — P. 85–90.
- Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344. — P. 907–916.
- Yamada A., Salama A.D., Sayegh M.H. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — V. 13. — P. 559–575.
- Chambers C.A., Allison J.P. CTLA-4 — the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* — 1999. — № 64. — P. 303–312.
- Davies P., Zhou L., Abraham R. Abatacept binds to the Fc receptor CD64 but does not mediate complement-dependent cytotoxicity or antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J. Rheumatol.* — 2007. — V. 34. — P. 280–289.
- Linsley P.S., Brady W., Urnes M. et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7 // *J. Exp. Med.* — 1991. — V. 174, № 3. — P. 561–569.
- Kremer J.M., Dougados M., Emery P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52. — P. 2263–2271.
- Webb L.M., Walmsley M.J., Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2 // *Eur. J. Immunol.* — 1996. — V. 26. — P. 2320–2328.
- Moreland L.W., Alten R., Bosch F. et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion // *Arthritis Rheum.* — 2002. — V. 46. — P. 1470–1479.
- Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1907–1915.
- Kremer J.M., Dougados M., Emery P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — V. 52. — P. 2263–2271.
- Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — V. 144. — P. 865–876.
- Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353. — P. 1114–1123.
- Schiff M.H., Pritchard C., Huffstutter J.E. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. Доступно на: <http://ard.bmj.com/cgi/rapidpdf/ard.2008.099218v1>.
- Schiff M., Keiserman M., Coddling C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — V. 67. — P. 1096–1103.
- Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate // *Arthritis Rheum.* — 2008. — V. 58. — P. 953–963.
- Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R. et al. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — V. 67. — P. 1084–1089.
- Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54. — P. 2807–2816.
- Weinblatt M., Schiff M., Goldman A. et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 228–234.
- Westhovens R., Robles M., Ximenes A.D. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. Доступно на: <http://ard.bmj.com/cgi/rapidpdf/ard.2008.101121v1>.
- Emery P., Durez P., Dougados M. et al. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA [OP-0130] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — V. 67, Suppl. II. — P. 89.
- Westhovens R., Kremer J., Moreland L. et al. Durable impact on disease activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated RA patients background methotrexate [FRI0171] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — V. 67, Suppl. II. — P. 341.
- Weisman M.H., Durez P., Hallegua D. et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2006. — V. 33. — P. 2162–2166.
- Sibilia J., Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2007. — V. 25, Suppl. 46. — P. 46–S56.
- Bristol-Myers Squibb: Summary of product characteristic. 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-PI-en.pdf>.
- Bigbee C.L., Gonchoroff D.G., Vratsanos G. et al. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice // *Arthritis Rheum.* — 2007. — V. 56. — P. 2557–2565.
- 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.
- Angeles-han S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis — a case report // *J. Rheumatol.* — 2008. — V. 35, № 9. — P. 1897–1898.

И.Ю. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

# Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи

## Контактная информация:

Смирнова Ирина Юрьевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (382 2) 51-36-96

Статья поступила: 06.04.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Эндогенно продуцируемый оксид азота оказывает разностороннее влияние на процессы, происходящие в коже, как в норме, так и при патологии. Конститутивные (нейрональная и эндотелиальная) и индуцибельная NO-синтазы, отвечающие за синтез оксида азота, образуют неодинаковое его количество, что, в конечном итоге, и определяет степень их участия в процессах репарации кожи, а также развитии таких ее заболеваний как псориаз, меланома, атопический дерматит.

**Ключевые слова:** кожа, оксид азота, NO-синтазы.

Оксид азота (NO) является важным фактором, опосредующим многие физиологические и патологические процессы, включая вазодилатацию, нейротрансмиссию, противомикробный, противоопухолевый ответ, контролирует пролиферацию клеток (гладкомышечные клетки сосудов, кератиноциты, фибробласты) [1, 2]. Данный метаболит продуцируется в различных тканях организма человека, в том числе и в коже. Экспрессия NO осуществляется большим числом резидентных и воспалительных клеток в результате окисления аминокислоты L-аргинина до L-цитруллина посредством фермента NO-синтазы (NOS), который имеет три изоформы: индуцибельную — iNOS и две конститутивных: нейрональную — nNOS и эндотелиальную — eNOS [4]. Все конститутивные (nNOS, eNOS) NOS образуют NO в низких концентрациях (пикомолярных) через несколько секунд после стимуляции рецепторов одним из медиаторов (ацетилхолином, брадикинином, гистамином и др.). Таким образом осуществляется базальная регуляция тонуса сосудов, нейротрансмиссия. Активация iNOS осу-

ществляется на уровне транскрипции и обеспечивает в тысячи раз большую продукцию NO, в сравнении с конститутивными NOS. Высокие концентрации данного метаболита участвуют в противоопухолевой, антимикробной защите, оказывают влияние на эозинофильное воспаление и образование свободных радикалов [5]. Клетки организма не имеют рецепторов к NO, которые опосредовали бы его действие. Данный метаболит может воздействовать прямо, как биологический медиатор, либо косвенно, образуя реактивные формы азота и кислорода. Прямой путь состоит, главным образом, во взаимодействии NO и гем-содержащих белков, таких как гуанилатциклаза, оксигемоглобин, цитохром P-450. Такой механизм действия обеспечивается работой конститутивных форм NOS. Непрямой путь действия NO реализуется при высоких концентрациях оксида азота, который образуется посредством iNOS, при этом образуются нитрозотиолы, пероксинитрит, индуцируется перекисное окисление липидов, повреждается цепь дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [4, 6].

I.Yu. Smirnova, L.M. Ogorodova, I.A. Deyev

Siberian State Medical University, Tomsk

## The role of nitric oxide in development of skin diseases

Endogenous nitric oxide (NO) influences on the processes taking place in skin by different ways as in norm, as in pathology. Constitutive (neuronal and endothelial) and inducible NO-syntases, responsible for NO synthesis, produce unequal volumes of it. This fact, finally, determine the degree of their participation in processes of skin reparation, and development of such diseases as psoriasis, melanoma, atopic dermatitis.

**Key words:** skin, nitric oxide, NO-syntases.

Постоянная экспрессия eNOS сосудистым эндотелием кожи обеспечивает продукцию NO для поддержания местного сосудистого тонуса. Экспрессия конститутивных NOS, необходимых для синтеза NO, участвующего в регуляции баланса пролиферация/гибель клеток, отмечена в кератиноцитах и меланоцитах [4].

Сегодня одним из наиболее изученных внешних активаторов экспрессии eNOS и nNOS в клетках кожи является ультрафиолетовое излучение, которое приводит к стимуляции меланогенеза и образованию эритемы [4]. Повышение экспрессии iNOS отмечается в различных клетках кожи под влиянием фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерферона (ИФН)  $\gamma$ , липополисахарида, интерлейкина (ИЛ) 8, ИЛ 1 $\beta$  при различных патологических процессах: воспалительных заболеваниях (псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит), опухолевом процессе, при заживлении ран [2, 4, 7]. Ингибиторами транскрипции iNOS являются различные экзогенные и эндогенные вещества, такие как ингибиторы кальциеврина (циклоспорин, такролимус, пимекролимус), глюкокортикоиды, циклофиллины, ретиноиды, простагландины, ИЛ 4 и ИЛ 10 [7, 8].

### Репаративные процессы в коже

Немаловажную роль в репаративных процессах кожи играет NO, обеспечивая межклеточные взаимодействия для таких клеток как макрофаги, фибробласты и кератиноциты [9]. Так, в исследовании на экспериментальных моделях отмечено, что в группе мышей, у которых нарушен синтез iNOS, заживление ран происходит намного медленнее, чем в контрольной. Одновременно с этим наблюдается более длительная репарация кожных повреждений при нарушении синтеза eNOS по сравнению с группой, дефицитной по iNOS [10]. Вероятно, малые количества NO в большей степени стимулируют пролиферацию клеток кожи, ускоряя тем самым процесс репарации.

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* отмечена повышенная экспрессия eNOS в эндотелиоцитах сосудов, прорастающих в репарирующие ткани. Результат этого исследования предполагает участие NO в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки эндотелиоцитов [11].

В фибробластах отмечается повышенная экспрессия iNOS, что приводит к образованию больших количеств NO, который стимулирует формирование коллагена [10]. При ингибировании активности iNOS замедляется аккумуляция коллагена, с чем связано торможение формирования механического каркаса раны и замедление репарации [12]. Другое влияние NO на фибробласты проявляется в его антипролиферативном действии, который наиболее выражен в тканях кожи. Отмечено, что увеличение митогенной активности фибробластов гипертрофированного кожного рубца ассоциируется со снижением активности eNOS [13].

Пролиферирующие кератиноциты, располагающиеся по краю раны, экспрессируют iNOS в большей степени, чем кератиноциты неповрежденных участков кожи. При этом образуется большое количество NO, что способствует их дифференцировке. Увеличение пролиферации происходит при низкой концентрации NO, которую обеспечивает активность конститутивных NOS. Этот регуляторный феномен реализуется при заживлении кожных повреждений [12].

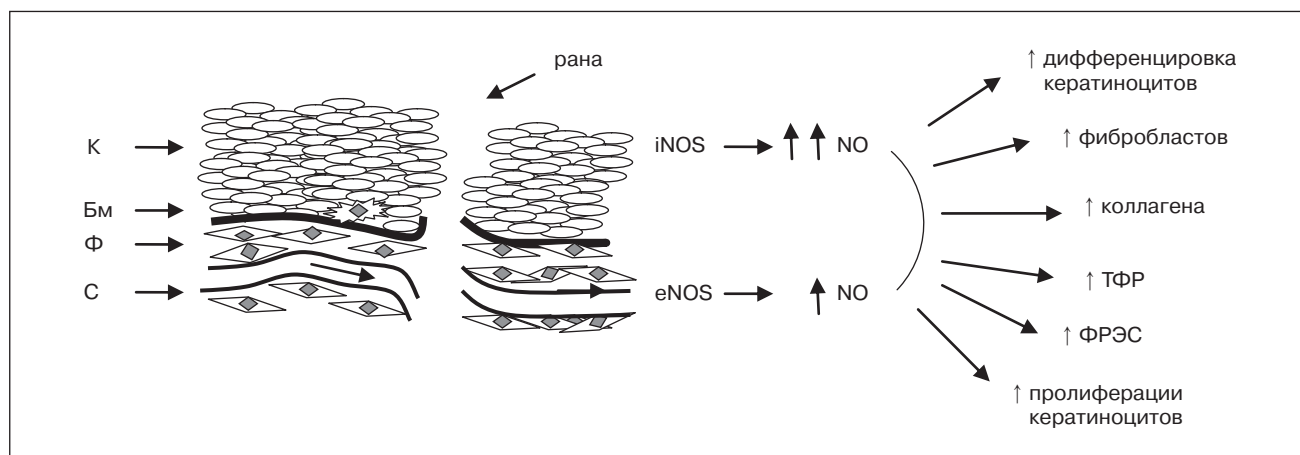
Таким образом, в процессе регенерации поврежденной кожи NO оказывает влияние на различные стороны репаративного процесса. Действие NO на пролиферирующие клетки определяет его концентрация, которая зависит от активности различных NOS (рис. 1).

### Псориаз

Эпидермальная гиперпролиферация при псориазе является следствием нарушения баланса между ростом и дифференцировкой кератиноцитов. В качестве потенциального регулятора этого процесса рассматривается NO, однако однозначно оценить имеющиеся научные данные относительно влияния NO на гиперпролиферацию кератиноцитов на сегодняшний день не представляется возможным [14].

Так, результаты, полученные G. Neeta и соавт. (2005), демонстрируют, что содержание NO в сыворотке крови больных псориазом позитивно коррелирует с активностью воспалительного процесса в коже, а неактивная фаза заболевания характеризуется низким уровнем NO. Эта же группа ученых установила, что NO стиму-

Рис. 1. Роль NO в репарации кожи



Примечание.

К — кератиноциты; Бм — базальная мембрана; Ф — фибробласты; С — сосуд; ТФР — трансформирующий фактор роста; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов.

лирует выработку эндотелиального ростового фактора эпителиальными клетками кожи, что способствует ангиогенезу и повышенной пролиферации кератиноцитов [15].

В другом исследовании (V. Krischel и соавт., 1998) было отмечено, что повышенная пролиферация кератиноцитов осуществляется при низких концентрациях NO [16]. Псориазные кератиноциты экспрессируют iNOS и потенциально способны синтезировать данный метаболит. Но точное количество NO, продуцируемое iNOS *in vivo*, определить сложно из-за наличия других изоформ NOS. Кроме того, присутствующие провоспалительные клетки также продуцируют оксид азота. Bruch-Gerharz D. и соавт., (2001) было проведено изучение экспрессии аргиназ, которые являются субстратными конкурентами NOS. Выявлена повышенная экспрессия аргиназы-I с коэкспрессией iNOS в клетках кожи, пораженных псориазным процессом. Так, авторы объясняют низкий уровень продукции NO кератиноцитами, и, следовательно, гиперкератоз кожи при псориазе [17]. Таким образом, эти данные противоречат результатам, полученным G. Neeta и соавт., что, возможно, объясняется более сложными взаимодействиями между NOS, клетками и различными цитокинами. Однако, влияние NO на пролиферацию кератиноцитов при псориазном поражении кожи — несомненно.

### Меланома кожи

В развитии злокачественной опухоли предполагается наличие нескольких механизмов влияния NO на ДНК: во-первых, формирование канцерогенных нитрозаминов; во-вторых, прямая модификация ДНК метаболитами оксида азота путем дезаминирования или нитрозации нуклеиновых оснований; в-третьих, ингибирование систем, отвечающих за репарацию ДНК. Кроме того, вследствие оксидативного стресса образуется пероксинитрит, который индуцирует разрывы в молекуле ДНК.

Непосредственный вклад NO в развитие рака является разносторонним и противоречивым. С одной стороны, NO является медиатором опухолевого роста, что проявляется в его способности переключить метаболизм арахидоновой кислоты на сторону синтеза простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>). Этот метаболит способен ограничивать противоопухолевую активность макрофагов. Кроме того, увеличивается сосудистая проницаемость и поступление веществ, необходимых для роста опухоли (глюкоза, кислород). Под влиянием NO активируется синтез фактора роста сосудистого эндотелия, поддерживающего ангиогенез, что улучшает васкуляризацию опухоли [19].

Одним из механизмов, способствующих развитию злокачественного процесса, является предотвращение лейкоцитарной инфильтрации. Образующийся в опухолевых клетках NO, предотвращает адгезию лейкоцитов в сосудах опухоли [22].

В исследовании *in vivo*, проведенном S. Mocellin и соавт. (2004), выявлено значительное увеличение продукции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) eNOS эндотелиальными клетками опухолевой ткани. При этом было выявлено, что чем выше экспрессия eNOS в ткани меланомы, тем чувствительнее эндотелий сосудов опухоли к противоопухолевому действию ФНО [27].

После цитокиновой стимуляции (ФНО  $\alpha$ , ИФН  $\gamma$ , липополисахарид, ИЛ 1 $\beta$ ) в клетках меланомы повышается экспрессия iNOS. Причем, чем агрессивнее процесс злокачественного роста, тем выше экспрессия iNOS. С другой стороны, при повышении экспрессии iNOS в клетках

меланомы *in vivo* отмечено уменьшение пролиферации клеток меланомы и их метастазирования [18]. Такие противоречивые данные можно объяснить разным количеством NO, образуемым различными опухолевыми клетками. Например, клетки меланомы генерируют NO в 10 раз больше, чем клетки аденокарциномы толстого кишечника. Таким образом, NO при меланоме оказывает в большей степени туморсупрессирующий эффект. Приведенные данные сопоставлены с работами K. Xie и S. Huang (1995), в которых выявлено, что повышенное содержание NO оказывает проапоптотическое действие на клетки меланомы [23].

Установлено, что в первичной опухоли экспрессия iNOS и содержание NO низкие, повышенная экспрессия iNOS и высокий уровень NO отмечен только в метастатических клетках меланомы. Это предполагает непосредственное участие NO в метастазировании опухоли. Исследование уровня нитритов в культуре клеток нормальных меланоцитов показало его значительно большее значение по сравнению с культурой клеток меланомы. Авторы объясняют эти результаты участием NO в процессах меланогенеза [21].

Таким образом, в развитии рака кожи NO играет неоднозначную роль (рис. 2), с одной стороны, способствует метастазированию, улучшает васкуляризацию опухоли, ограничивает лейкоцитарную инфильтрацию, с другой — повышает продукцию оксида азота, уменьшает рост злокачественных клеток. Кроме того, увеличение экспрессии eNOS сопряжено с противоопухолевой чувствительностью к ФНО, что может быть использовано для прогноза ответа на противоопухолевое лечение.

### Аллергические заболевания кожи

При аллергическом воспалении кожи стимулирующее влияние на синтез NO оказывает ИЛ 4, увеличивая экспрессию eNOS. Воздействие оксида азота на микроциркуляторное русло приводит к нарастанию экссудации и тканевого отека. При значительном повышении NO образуется пероксинитрит, который приводит к нарастанию эозинофильного воспаления, и, следовательно, к прогрессированию заболевания.

Иммуногистохимическое исследование пораженных участков кожи больных atopическим дерматитом (АтД) выявило экспрессию eNOS в эндотелии сосудов дермы. Кроме того, отмечается повышенная экспрессия iNOS в клетках пораженных участков кожи по сравнению с участками, не подверженными аллергическому воспалению [22]. Увеличение NO, образованное iNOS в эндотелии дермы и в периваскулярно расположенных клетках (макрофагах, фибробластах), приводит к вазодилатации при воспалении и изменениям иммунного ответа в коже (угнетение нейтрофильного ответа, увеличение числа Th-2 лимфоцитов) [24].

S. Taniuchi и соавт. (2002) установили, что степень поражения кожи у детей, больных АтД, значительно коррелирует с уровнем нитритов крови и числом эозинофилов в клиническом анализе крови. Под влиянием топических глюкокортикоидов обнаружено уменьшение уровня нитритов/нитратов в сыворотке крови [25]. Подобное исследование было проведено у взрослых пациентов, больных АтД, при этом авторы не обнаружили достоверных различий уровня нитритов в сыворотке крови и экспрессии iNOS у пациентов с обострением по сравнению с больными, находящимися в ремиссии, и контрольной группой [26].

Hamalainen M. и соавт. (2008) изучали влияние на продукцию NO одного из ингибиторов кальциневрина — пимекролимуса. Выявлено выраженное уменьше-

ние образования NO и экспрессии iNOS в макрофагах и фибробластах, активированных воспалительными стимулами [8]. Основным механизмом действия данного лекарственного средства является предотвращение антиген/IgE-опосредованного высвобождения цитокинов и медиаторов воспаления из Т лимфоцитов и тучных клеток, подавление синтеза ИЛ 4, ИЛ 10, ИФН  $\gamma$ . Низкая липофильность не позволяет препарату проникать через кожу, что ограничивает его системный эффект.

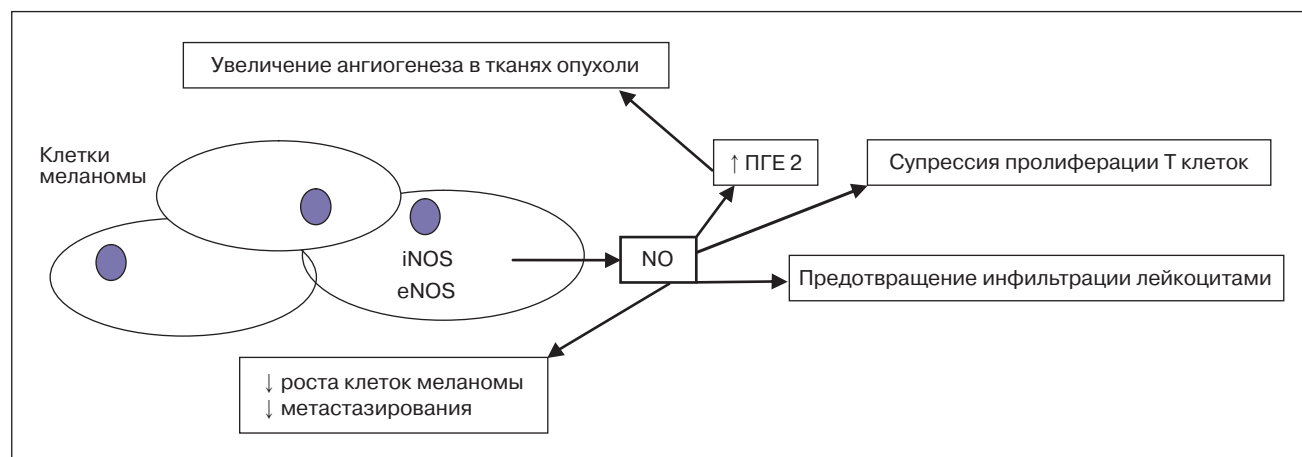
Другое аллергическое заболевание кожи — крапивница, — проявляется сосудистой и воспалительной реакцией кожи в ответ на аллерген. Обе эти реакции опосредует NO. Вовлеченная в развитие острой крапивницы IgE-зависимая активация тучных клеток кожи ведет к высвобождению ИЛ 4. Этот цитокин индуцирует высокоаффинные рецепторы IgE (CD23) кератиноцитов. Лигация рецептора CD23/Fc $\epsilon$ RII кератиноцитов является мощным индукционным стимулом для экспрессии iNOS, увеличи-

вающей количество NO, который, в свою очередь, повышает экспрессию ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$ . У здоровых пациентов мПНХ iNOS либо отсутствует, либо слабо позитивна [22]. Таким образом, при аллергическом воспалении кожи NO оказывает вазодилатирующее действие на сосуды дермы, участвует в поддержании эозинофильного воспаления как за счет образования одного из метаболитов — пероксинитрита, так и самостоятельно, угнетая Th1-ответ и увеличивая образование Th2 лимфоцитов (рис. 3).

### Заключение

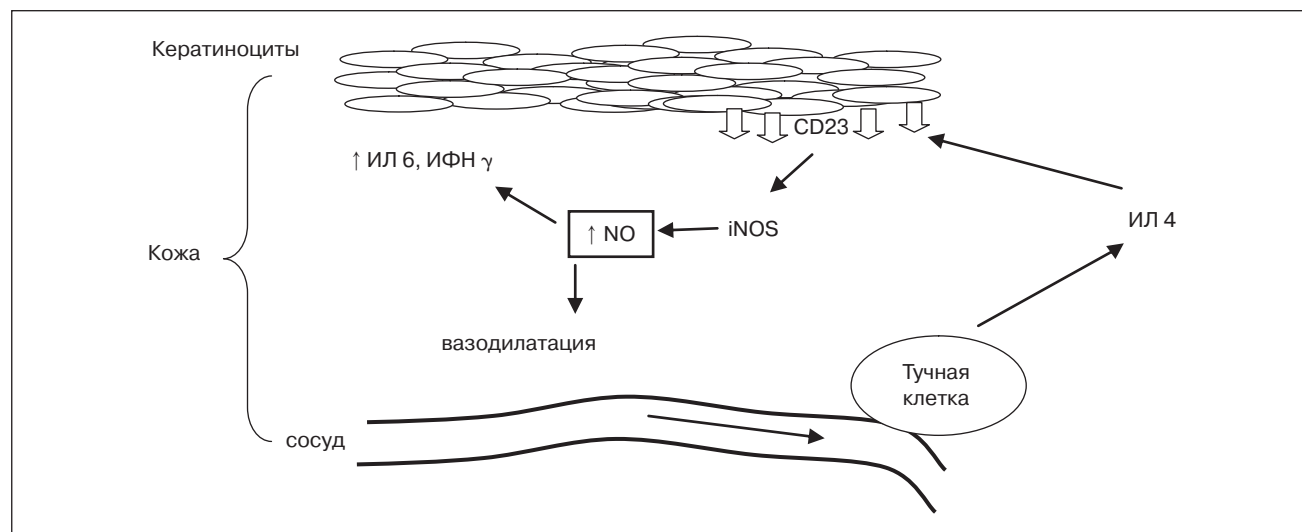
Таким образом, оксид азота является универсальной молекулой, участвующей в регуляции многих процессов в коже человека. Наличие нескольких изоформ NOS обуславливает образование различных концентраций оксида азота в различных условиях, разными типами клеток. Сложность механизмов, реализующих действие NO заключается в разнонаправленном действии NO в те-

**Рис. 2.** Роль NO в развитии меланомы



Примечание.  
ПГЕ2 — простагландин E2.

**Рис. 3.** Роль NO в развитии аллергических заболеваний кожи



нии патологических процессов. Регулирующим фактором является деятельность NO-синтаз, и, возможно, аргиназ, которая находится в сложных взаимодействиях с различными клетками и цитокинами.

Экспрессия конститутивных NOS необходима для функционирования кожи в норме для обеспечения распределения кровотока в дерме и поддержания баланса обновления и старения клеток кожи. Отсутствие экспрессии iNOS в физиологических условиях указывает на необходимость малых доз NO для поддержания баланса. Однако в различных патологических процессах нет однозначного положительного или отрицательного действия NO при его одинаковой концентрации. Например, при аллергическом воспалении высокое содержание NO способно поддерживать эозинофильное воспаление, отек тканей, с другой стороны — тормозит выделение гистамина тучными клетками.

Положительные эффекты оксида азота изучаются для возможного их использования с терапевтической целью. Например, местное применение глицирил тринитрата уменьшает проявления кожного лейшманиоза [28], а топическое воздействие доноров NO на экспериментальных моделях показало возможный протективный эффект в отношении отрицательного влияния ультрафиолетового излучения на клетки кожи, а также развития меланомы. При других болезнях, например, при АД необходимо уменьшать патологическое действие NO, используя топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальционеврина [8].

Дальнейшие исследования роли NO при различных заболеваниях кожи (псориаз, рак кожи, атопический дерматит, другие воспалительные процессы в коже) и репарации повреждений будут способствовать лучшему пониманию их патогенеза и поиску новых путей лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 6. — С. 15–18.
2. Bruch-Gerharz D., Kolb-Bachofen V., Ruzicka T. Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease // Arch. Dermatol. Res. — 1998. — № 2. — P. 643–651.
3. Michel Th., Feron O. Nitric Oxide Synthases: which, where, how, and why? // J. Clin. Invest. — 1997. — V. 100. — P. 2146–2152.
4. Cals-Grierson M.-M., Ormerod A.D. Nitric oxide function in the skin // Nitric oxide. — 2004. — № 10. — P. 179–193.
5. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B. et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system // Physiol. Rev. — 2004. — V. 84. — P. 731–765.
6. Nguen T., Branson D., Crespi C.L. et al. DNA damage and mutation in humane cells exposed to nitric oxide in vitro // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — V. 89. — P. 3030–3034.
7. Bruch-Gerharz D., Ruzicka T., Ruzicka T. et al. Nitric oxide in human skin: current status and future prospects // J. Invest. Dermatol. — 1998. — V. 110, № 1. — P. 80–89.
8. Hamalainen M., Korhonen R., Moilanen E. Calcineurin inhibitors down-regulate iNOS expression by destabilising mRNA // Int. Immunopharmacol. — 2008. — № 8. — P. 61–66.
9. Frank S., Kampfer H., Wetzler C. et al. Nitric oxide drives skin repair: Novel functions of an established mediator // Kidney International. — 2002. — V. 61. — P. 882–888.
10. Yamasaki K., Edington H.D., McClosky C. et al. Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer // J. Clin. Invest. — 1998. — V. 101. — P. 967–971.
11. Luo J.D., Chen A.F. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing // Act. Pharmacol. Sin. — 2005. — V. 26, № 3. — P. 59–64.
12. Schaffer M.R., Efron P.A., Thornton F.J. Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function // J. Immunol. — 1997. — V. 158. — P. 2375–2381.
13. Wang R., Ghahary A., Shen Y.J. Nitric oxide synthase expression and nitric oxide production are reduced in hypertrophic scar tissue and fibroblasts // J. Invest. Dermatol. — 1997. — V. 108. — P. 438–444.
14. Sirsjo A., Karlsson M., Gidlof A. et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes // J. Dermatol. — 1996. — V. 134. — P. 643–648.
15. Neeta G., Vasudha B., Dakshayani P. et al. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. — 2005. — V. 71, № 3. — P. 198–203.
16. Krischel V., Bruch-Gerharz D., Suschek C. et al. Biphasic effect of exogenous nitric oxide (NO) on proliferation and differentiation in skin-derived keratinocytes but not fibroblasts // J. Invest. Dermatol. — 1998. — V. 111. — P. 286–291.
17. Bruch-Gerharz D., Schnorr O., Suschek C. et al. Arginase 1 overexpression in psoriasis. Limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation // Amer. J. Pathol. — 2001. — V. 157. — P. 2375–2381.
18. Xei K., Dong Z., Fidler I.J. Activation of nitric oxide synthase gene for inhibition cancer metastasis // J. Leukoc. Biol. — 1996. — V. 59, № 5. — P. 797–803.
19. Wink D.A., Vodovotz Y., Laval J. et al. The multifaceted roles of nitric oxide // Carcinogenes. — 1998. — V. 19, № 5. — P. 711–721.
20. Wu N.Z., Klitzmen B., Dodge R. et al. Diminished leukocyte-endothelium interaction in tumor microvessels // Cancer Res. — 1992. — V. 52. — P. 4265–4268.
21. Fecker L.F., Eberle J., Orfanos C.E. et al. Inducible nitric oxide synthase is expressed in normal human melanocytes but not in melanoma cells in response to tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and lipopolysaccharide // J. Invest. Dermat. — 2002. — V. 118. — P. 1019–1025.
22. Becherel P.-A., Chosidow O., Goff L.L. et al. Inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression by human keratinocytes during acute urticaria // Molecular Medicine. — 1997. — V. 3, № 10. — P. 686–694.
23. Xie Q.W., Nathan C. The high-output nitric oxide pathway: role and regulation // J. Leukoc. Biol. — 1996. — V. 56. — P. 576–582.
24. Rowe A., Farrell A.M., Bunker C.B. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses // Br. J. Dermatol. — 1997. — V. 136, № 1. — P. 18–23.
25. Taniuchi S., Kojima T., Hara M. et al. Increased serum nitrate levels in infants with atopic dermatitis // Allergy. — 2001. — V. 56, № 7. — P. 693–695.
26. Guzik T.J., Adamek-Guzik T., Czerwińska-Mysik G. et al. Nitric oxide metabolite levels in children and adult patients with atopic eczema/dermatitis syndrome // Allergy. — 2002. — V. 57. — P. 856–857.
27. Mocellin S., Provenzano M., Rossi C.R. et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase expression by melanoma sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-driven cytotoxicity // Clin. Cancer Res. — 2004. — V. 10, № 10. — P. 6879–6886.
28. Chaudhuri C., Paul A.K., Acharia A. et al. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceril trinitrate: a double-blind, placebo-controlled trial Indian // J. Gastroenterol. — 2001. — V. 20. — P. 101–102.
29. Trikha P., Sharma N., Athar M. Nitroglycerin: a NO donor inhibits TPA-mediated tumor promotion in murine skin // Carcinogenes. — 2001. — V. 22. — P. 1207–1211.

П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

# Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 4

## 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: 09.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В лекции обсуждаются роль и механизмы реализации эффектов цитокинов как существенных и интегрирующих факторов системы неспецифической защиты организма; характеризуются основные классы цитокинов, их эффекты в норме и при развитии различных форм патологии; анализируются этиология, патогенез и проявления синдромов недостаточности системы иммунобиологического надзора организма, развивающихся в результате нарушения механизмов цитокинового контроля; приводится общее заключение по лекциям.

**Ключевые слова:** цитокины, врожденный иммунитет, синдромы недостаточности врожденного иммунитета.

95

## 1. Цитокины как компонент системы неспецифической резистентности организма и патологические синдромы, развивающиеся при их дефектах

Цитокины (от греч. *cyto* — клетка, *kinos* — движение) — вещества гликопротеидной или полипептидной природы. К ним относят белки, которые синтезируются преимущественно активированными клетками системы иммунобиологической защиты.

В небольших количествах цитокины могут образовывать практически все ядродержащие клетки. Взаимодействие цитокинов с клеткой стимулирует образование других цитокинов (цитокиновый каскад). Таким образом, они образуют сеть регуляторных белков, которым принадлежит ключевая роль в осуществлении реакций неспецифической защиты организма, и в особенности — воспаления.

Цитокины в качестве медиаторов межклеточных взаимодействий осуществляют связь между неспецифическими и специфическими (иммунными) механизмами

системы иммунобиологического надзора. Они играют важнейшую роль в реализации и регуляции как иммунных, так и неспецифических факторов резистентности организма.

Цитокины обеспечивают взаимодействие иммунной системы с нервной, эндокринной и кроветворной системами организма, способствуя их интегративному взаимодействию. Несмотря на многочисленность и разнообразие функций цитокинов, их объединяет в единую систему **ряд общих свойств:**

- **Отсутствие связи с антигенной специфичностью воздействующего фактора.** Биологическое действие цитокинов не опосредовано антигенными детерминантами. Они участвуют в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Однако без антигенной стимуляции иммунной системы или при отсутствии воспалительной реакции все цитокины, за исключением колониестимулирующих факторов, мало активны. При поликлональной активации иммунокомпетентных клеток

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

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

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

The lecture discuss the role and mechanisms of cytokines' effect realization as significant and integrating factors of nonspecific organism's defense system; it characterizes main cytokine's classes, its effects in normal state and in conditions of development of different disorders. Authors analyze etiology, pathogenesis, and signs of syndromes of organism's immunobiological surveillance insufficiency, developing as a result of cytokine's control mechanism disorder. The conclusion on lectures is presented.

**Key words:** cytokines, innate immunity, syndromes of innate immunity insufficiency.

цитокины образуются в больших количествах и оказывают системное действие.

- **Избыточность и взаимозаменяемость.** Доказано, что одни и те же цитокины синтезируются разными типами клеток в разных органах. В то же время, клетки одного типа продуцируют разные цитокины. Одни и те же цитокины обладают разнообразной функциональной активностью, а разные цитокины оказывают один и тот же эффект.
- **Взаимовлияние.** Цитокины способны усиливать или подавлять процесс выработки самих себя и других цитокинов.
- **Рецепторный механизм связывания с клеткой-мишенью.**
- **Дублирующий тип взаимодействия с клеткой-мишенью:** **аутокринный** — воздействие на клетку-продуцента; **паракринный** — на близко расположенные окружающие клетки, например, в очаге воспаления; **эндокринный** — в случае попадания достаточного количества в кровоток, воздействие на клетки, расположенные на расстоянии от клеток-продуцентов.
- **Механизмы воздействия на клетки-мишени.** Цитокины влияют на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней, изменяя экспрессию их генов. Наряду с **антиапоптозным** и **митогенным** эффектами они обладают способностью и **стимулировать апоптоз**.

Выбор направления воздействия на клетку во многом зависит от пути внутриклеточной передачи сигнала. Связывание цитокина с рецептором приводит к активации тирозинкиназ семейства JAK. Они, в свою очередь, активируют цитозольные белки, которые участвуют во внутриклеточной передаче сигнала: Shc — адапторный белок и белки STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) — передатчики сигнала и активаторы транскрипции. STAT связываются с субъединицами рецептора, фосфорилируются и перемещаются в ядро, передавая сигнал на ДНК, тем самым регулируя экспрессию генов.

Связывание с различными участками ДНК определяет направленность воздействия на клетки-мишени. В передаче сигнала от хемокинов участвуют G-белки. В зависимости от основной функциональной роли принято выделять 5 основных групп цитокинов:

- **Интерлейкины (ИЛ)** — обеспечивают взаимодействие между лейкоцитами.
- **Хемокины** — регулируют процесс миграции лейкоцитов и некоторых других клеток.
- **Интерфероны (ИФН)** — обладают противовирусной активностью.
- **Факторы некроза опухоли (ФНО)** — проявляют, в основном, цитотоксическую активность.
- **Факторы роста и дифференцировки:**
  - трансформирующий фактор роста (ТФР)  $\beta$ ;
  - полифункциональный фактор регуляции деления и созревания клеток;
  - колониестимулирующие факторы (КСФ) активируют рост и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза.

В настоящее время выделено и описано около 100 разновидностей отдельных цитокинов. Ниже особое внимание уделено цитокинам, играющим существенную роль в реакциях естественного (врожденного) иммунитета.

### 1.1. Участие цитокинов в реакциях системы неспецифической резистентности организма

К цитокинам, обеспечивающим эффекты неспецифической защиты, особенно воспаления и реакции острой

фазы организма, относят так называемые провоспалительные цитокины.

**Провоспалительные цитокины** участвуют в возникновении, развитии и завершении воспалительной реакции. Они вырабатываются преимущественно активированными макрофагами после их взаимодействия с патогенами с участием образраспознающих рецепторов (мембранными Toll-рецепторами).

Провоспалительные цитокины имеют многочисленные мишени и обладают многообразием эффектов. Интегральным результатом их деятельности является развитие всех компонентов воспаления, что обеспечивает развитие местных и общих признаков воспаления.

**Интерлейкины (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 17 и др.) и хемокины (ИЛ 8,  $\alpha$ - и  $\beta$ -хемокины, белки RANTES — белки «регуляции при активации»)** — особенно значимы в развитии воспаления.

**ИЛ 1** представлен семейством из трех типов молекул: ИЛ 1 $\alpha$ , ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 1Ra (антагонист рецептора ИЛ 1). ИЛ 1 $\alpha$  и ИЛ 1 $\beta$  синтезируются мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками, дендритными и эпителиальными клетками и др.

ИЛ 1 $\alpha$  существует преимущественно в мембраносвязанной форме, ИЛ 1 $\beta$  может находиться во внеклеточном пространстве. ИЛ 1 считается «лидером» среди провоспалительных цитокинов. Он проявляет широкий спектр местных и системных эффектов. К числу наиболее значимых относят экспрессию молекул адгезии, стимуляцию хемотаксиса; вазодилатацию; усиление синтеза белков острой фазы; развитие лихорадки (в качестве эндогенного пирогена), активацию гемопоэза благодаря способности усиливать выработку ряда колониестимулирующих факторов.

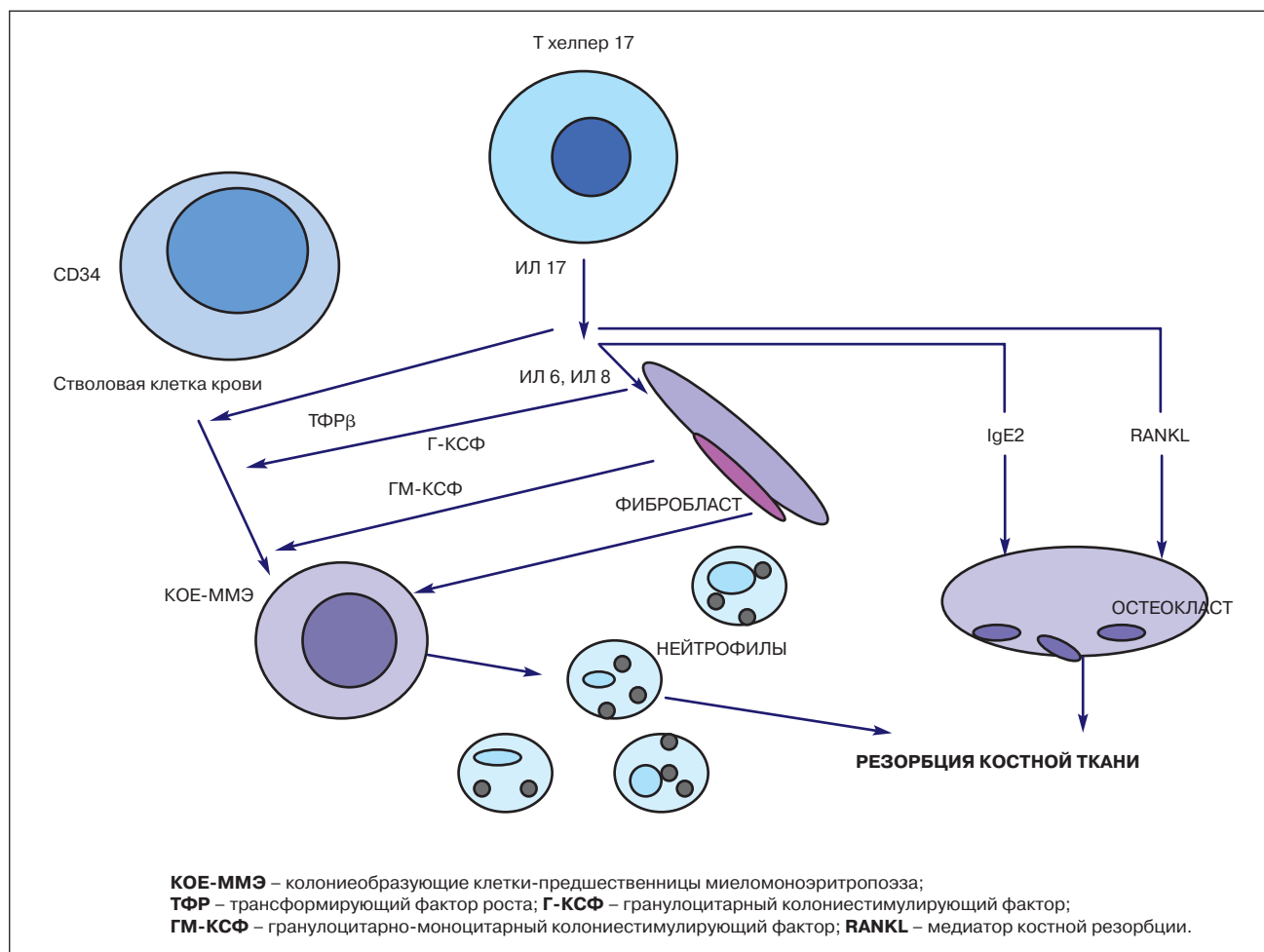
**ИЛ 6** синтезируется несколько позднее ИЛ 1 и ФНО  $\alpha$ , подавляя их образование. Он относится к цитокинам, участвующим на завершающих этапах воспаления. ИЛ 6 стимулирует синтез белков острой фазы гепатоцитами, пролиферацию и дифференцировку В лимфоцитов, активирует клетки-предшественники цитотоксических лимфоцитов. Он является костимулятором Т клеток, усиливает действие КСФ и ряда других интерлейкинов.

**ИЛ 17** у человека вырабатывается особой субпопуляцией активированных Т лимфоцитов, относящейся к CD4+ Т хелперам и получившей название Т хелперы 17 (см. рис.). Рецепторы к этому цитокину представлены в организме повсеместно. Их особенно много в селезенке и почках. ИЛ 17 стимулирует секрецию ИЛ 6, ИЛ 8, гранулоцитарно-макрофагального КСФ, простагландина (Pg) E2, ТФР  $\beta$ , моноцитарного хемоаттрактивного белка (MCP1) фибробластами, кератиноцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также экспрессию ICAM-1 и пролиферацию Т клеток. Он усиливает рост и дифференцировку нейтрофилов из стволовых клеток-предшественников (CD34+). ИЛ 17 обладает выраженным провоспалительным действием.

Стимуляция экспрессии ИЛ 17 многими сигнальными молекулами позволяет говорить о его участии и в иммунных реакциях организма. С ИЛ 17 связывают развитие аллергических и иммунных аутоагрессивных процессов (при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аллергическом дерматите, болезни Крона, язвенном колите, псориазе), остеопороза при ревматоидном артрите.

**Хемокины.** Это семейство низкомолекулярных белков, обладающих способностью индуцировать хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления. В зависимости от химической структуры (конфигурация 4 остатков цистеина в последовательности аминокислот) и функциональных

**Рис.** Активация синтеза провоспалительных цитокинов, образования нейтрофилов и остеокластов под влиянием ИЛ 17



особенностей хемокины подразделяются на субсемейства: α-хемокины, β-хемокины, γ-хемокины, δ-хемокины. Помимо хемотаксической активности, хемокины усиливают экспрессию молекул адгезии, принимают участие в ангиогенезе и вызывают дегрануляцию клеток.

**ИЛ 8** проявляет свойства хемоаттрактанта и относится к хемокинам. ИЛ 8 — низкомолекулярный цитокин, который продуцируется макрофагами, моноцитами, активированными эндотелиальными клетками, фибробластами, гепатоцитами. ИЛ 8 индуцирует хемотаксис нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов в очаг воспаления и выделение супероксидного радикала.

**Факторы некроза опухолей** (ФНО, TNF — tumor necrosis factors) получили свое название благодаря способности вызывать геморрагический некроз ряда опухолей у экспериментальных животных. ФНО представляет собой семейство цитокинов, состоящее из ФНО α (кахексина) и ФНО β (лимфотоксина). Основные продуценты ФНО α — это активированные мононуклеарные фагоциты, эндотелиальные клетки, NK клетки, активированные Т лимфоциты. ФНО β синтезируют активированные Т и В лимфоциты.

ФНО α в высокой концентрации вызывает «метаболическое» истощение (кахексию), участвует в развитии ДВС-синдрома и септического шока.

Цитокины семейства ФНО способны индуцировать апоптоз, продукцию ИЛ 1, ИЛ 6 и самого ФНО α; стимулировать процессы адгезии, активировать синтазу оксида азота, усиливая тем самым выработку активных метаболитов азота.

ФНО α способствует образованию антител и ко-стимуляции Т лимфоцитов, экспрессию МНС II класса на поверхности клеток, а также опухолевоассоциированных антигенов, способствуя таким образом развитию более интенсивного иммунного ответа на опухолевые клетки.

**Колониестимулирующие факторы** (ГМ-КСФ, Г-КСМ, М-КСМ) — группа цитокинов, которые участвуют в ранних реакциях системы иммунобиологического надзора, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток миелоидного ряда, активируют функции нейтрофилов и макрофагов, ингибируют их апоптоз. Под влиянием ГМ-КСФ и Г-КСМ развивается нейтрофильный лейкоцитоз — один из системных признаков воспаления.

**Противовоспалительные цитокины.** В регуляции воспаления принимают участие также и противовоспалительные цитокины (ИЛ 4, ИЛ 10, ТФР β). Они способствуют ограничению воспалительной реакции, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, и регулируют таким образом тяжесть повреждения тканей.

Деление на про- и противовоспалительные цитокины достаточно условно. Их биологические эффекты, непосредственно связанные с взаимозаменяемостью, способностью регулировать продукцию друг друга и к саморегуляции на разных стадиях патологического процесса, значительно сложнее. Так, функциональная активность ИЛ 4 и ИЛ 10 не ограничивается противовоспалительным действием. ИЛ 4 способствует хемотаксису, повышает цитотоксическую активность макрофагов, обладает противоопухолевой активностью. ИЛ 10, наряду с угнетением продукции цитокинов Т хелперами 1 типа и макро-

фагами, стимулирует синтез IgM и IgA, повышая антимикробную защиту.

ТФР  $\beta$  подавляют активность макрофагов и гемопоэз, снижает продукцию активных метаболитов азота и свободных радикалов, а также выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и моноцитами, но оказывает анаболическое действие, способствует заживлению ран, активирует синтез IgA.

Основные эффекты цитокинов, участвующих в воспалении и других реакциях неспецифической резистентности организма, приведены в таблице.

## 1.2. Участие интерферонов в реакциях систем неспецифической и специфической (иммунной) резистентности организма

Интерфероны (ИФН) — группа секреторных гликопротеинов, обладающих различными биологическими свойствами: антивирусным, противоопухолевым, радиопротективным, а также свойством регуляции эффективности иммунного ответа и неспецифических реакций организма.

Известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и функциональной активности, объединенные в два типа: ИФН I и II типа.

ИФН видоспецифичны. Каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует свои уникальные продукты, похожие по структуре и свойствам, но не проявляющие перекрёстного антивирусного эффекта (то есть активности в условиях организма другого вида).

**ИФН I типа** (ИФН  $\alpha$  и ИФН  $\beta$ ) различаются по химической структуре и клеткам-продуцентам, но обладают весьма сходными свойствами и механизмами действия.

**ИФН  $\alpha$**  (известно 24 подтипа, различающиеся по своей первичной структуре) синтезируются, главным образом, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, В лимфоцитами, а **ИФН  $\beta$**  — фибробластами и эпителиальными клетками. С клетками-продуцентами связано их название: ИФН  $\alpha$  — «лейкоцитарный», ИФН  $\beta$  — «фибробластный». В настоящее время считается, что основными продуцентами ИФН I типа являются лимфоидные дендритные клетки. По функциональным особенностям ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  практически идентичны. Их синтез индуцируется вирусами и опухолевыми клетками. Реализуют они свои биологические свойства через один и тот же рецептор.

**ИФН II типа** (ИФН  $\gamma$ , «иммунный») — продукт стимулированных Т лимфоцитов, NK клеток и, возможно, макрофагов. Активаторами образования этого цитокина, как и ИФН  $\alpha$  и  $\beta$ , но не в такой степени, служат вирусы и двуспиральная РНК, другие микроорганизмы, Т-клеточные митогены, многие иммуномодуляторы, соли тяжелых металлов.

Показано, что ИФН  $\gamma$  стимулирует активность Т лимфоцитов, макрофагов, NK клеток, усиливает экспрессию молекул МНС I и II классов, стимулирует образование Т хелперов 1 и поддерживает баланс между Т хелперами 1 и Т хелперами 2, участвует в регуляции апоптоза.

### Механизмы противовирусного действия интерферонов

ИФН II типа находится на первой линии противовирусной защиты организма. Он действует до того, как включаются иммунные антивирусные механизмы. ИФН II типа блокирует инвазию вируса в клетку и угнетает репродукцию различных типов вирусов, но не направлен против конкретных вирусов (т.е. он не обладает специфичностью действия; в то же время различные вирусы в разной степени чувствительны к ИФН).

ИФН блокирует процессы проникновения и/или репродукции вирусов. Торможение репродуктивных процессов при проникновении вируса в клетку обусловлено угнете-

нием трансляции вирусной мРНК. Основным биологический эффект ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  — подавление синтеза вирусных белков. Они способны воздействовать на другие этапы репродукции вирусных частиц, включая отпочковывание дочерних популяций.

«Антивирусное состояние» клетки развивается в течение нескольких часов после введения интерферонов или индукции их синтеза. При этом интерфероны не влияют на ранние этапы репликативного цикла (адсорбцию, пенетрацию и «раздевание» вирусов) — противовирусное действие проявляется даже при заражении клеток инфекционными РНК. ИФН не проникают в клетки, а взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами (ганглиозидами или аналогичными структурами, содержащими олигосахара). В результате связывания ИФН со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток происходит активация группы генов, локализованных в 21 хромосоме. Некоторые из этих генов кодируют образование продуктов с прямым антивирусным действием — протеинкиназы и олигоаденилатсинтетазы. Образование в инфицированной вирусом клетке 2'5'-олигоаденилатсинтетазы активирует клеточную эндорибонуклеазу, расщепляющую как клеточную, так и вирусную РНК.

ИФН индуцирует серинтреониновую киназу P1. Она фосфорилирует (и тем самым инактивирует) фактор eIF и подавляет транскрипцию клеточных и вирусных белков. ИФН способен активировать фосфодиэстеразу, которая расщепляет тРНК, препятствуя удлинению пептидных цепей. В результате синтезируемые ферменты тормозят образование вирусных белков или расщепляют образующиеся вирусные нуклеиновые кислоты.

Противовирусная активность ИФН может реализоваться через повышение устойчивости клеток к вирусам. Так, ИФН  $\alpha$  стимулирует синтез Мх-белков, которые взаимодействуя с компонентами РНК-полимеразного комплекса, повышают устойчивость клеток к РНК-содержащим вирусам.

Некоторые вирусы способны противостоять действию ИФН, блокируя синтез или подавляя активность индуцированных им белков.

ИФН  $\gamma$  способен проявлять антивирусный эффект. Он реализуется благодаря нескольким механизмам. Во-первых, активация интерфероном NO-синтазы приводит к повышению внутриклеточного содержания оксида азота, ингибирующего размножение вирусов. Во-вторых, ИФН  $\gamma$  активирует эффекторные функции NK клеток, Т лимфоцитов, моноцитов, тканевых макрофагов и гранулоцитов, проявляющих антителозависимую и антителонезависимую цитотоксичность. Кроме того, ИФН  $\gamma$  блокирует депротеинизацию («раздевание») вирусов, высвобождение зрелых вирусных частиц из клетки, а также нарушает метилирование вирусной РНК.

В смешанных культурах ИФН-чувствительных и ИФН-резистентных клеток «антивирусное состояние» чувствительных клеток распространяется и на популяции резистентных клеток. ИФН  $\gamma$  способен индуцировать апоптоз нормальных, инфицированных и трансформированных клеток.

### Механизмы противоопухолевого действия интерферонов

Противоопухолевое действие ИФН обеспечивает ряд механизмов.

- **Антипролиферативная активность** в отношении как опухолевых, так и нормальных клеток. Известно, что ИФН подавляет синтез РНК и протеинов, удлиняет время отдельных фаз клеточного цикла.

**Таблица.** Участие цитокинов в реакциях неспецифической резистентности организма

| Цитокины                                                                          | Основные клетки-продуценты                                                                                                | Эффекты цитокинов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ИЛ 1</b><br><br><b>ИЛ 1 α, β,</b><br><b>ИЛ 1Ra</b> (антагонист рецептора ИЛ 1) | Моноциты, макрофаги, НК клетки, эндотелиоциты, В лимфоциты, фибробласты, дендроциты, эпителиоциты, астроциты, синовиоциты | Экспрессия молекул адгезии; стимуляция хемотаксиса моноцитов, нейтрофилов; вазодилатация; усиление синтеза белков острой фазы; индукция лихорадки (эндогенный пироген), образования PgE2; активация Т и В лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов; стимуляция миелопоэза, секреции ФНО α, ИЛ 6, КСФ. Подавление противоопухолевого иммунитета. Потенцирование регенерации клеток. Связывание рецепторов ИЛ 1 и Т клеток. Баланс между ИЛ 1Ra и ИЛ 1 важен для защиты организма от инфекции |
| <b>ИЛ 6</b>                                                                       | Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, синовиоциты, остеокциты, Т и В лимфоциты                                           | Интенсификация синтеза белков острой фазы, эндогенных окислителей, экспрессии молекул адгезии; индукция лихорадки (эндогенный пироген); <i>противовоспалительное действие</i> путем угнетения выработки PgE2, ИЛ 1                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ИЛ 8</b>                                                                       | Макрофаги, моноциты, активированные эндотелиоциты, гепатоциты, фибробласты                                                | Хемоаттрактант для макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов; инициация ответа острой фазы; стимуляция ангиогенеза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ФНО α</b>                                                                      | Макрофаги, моноциты, Т и В лимфоциты, нейтрофилы, НК клетки, эндотелиоциты, астроциты                                     | Активация экспрессии молекул адгезии, выработки активных метаболитов азота, образования PgE2; индукция лихорадки и апоптоза; стимуляция гранулоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ФНО β</b>                                                                      | Гладкомышечные клетки, Т и В лимфоциты                                                                                    | Усиление секреции ИЛ 1, ИЛ 6, ГМ-КСФ; стимуляция ангиогенеза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>α-хемокины</b> (ИЛ 8 и др.)                                                    | Макрофаги, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты                                                                           | Активация хемотаксиса, дегрануляции нейтрофилов; усиление продукции эндогенных окислителей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>β-хемокины</b> (RANTES, MCP-1 и др.)                                           | Макрофаги, моноциты, фибробласты, эндотелиоциты                                                                           | Активация хемотаксиса моноцитов, эозинофилов, дегрануляции базофилов; пирогенное действие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>γ-хемокины</b> (α- и β-лимфотаксин)                                            | Т лимфоциты                                                                                                               | Регуляция дифференцировки лимфоцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>δ-хемокины</b> (фракталин)                                                     | Моноциты, эндотелиоциты, клетки микроглии                                                                                 | Стимуляция адгезии лейкоцитов к эндотелию; провоспалительный эффект в ткани мозга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ИФН α</b>                                                                      | Макрофаги, моноциты, нейтрофилы, В лимфоциты, дендритные клетки                                                           | Противовирусное и антипролиферативное действие; стимуляция НК клеток, экспрессии МНС I класса, молекул адгезии и опухолевых антигенов; активация Т лимфоцитов и макрофагов                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ИФН β</b>                                                                      | Фибробласты, макрофаги, эпителиальные клетки, дендритные клетки                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ИФН γ</b>                                                                      | Т лимфоциты, НК клетки                                                                                                    | Активация Т лимфоцитов, макрофагов, НК клеток; усиление образования оксида азота, внутриклеточного киллинга патогенов в фагоцитах, экспрессии молекул МНС I и II классов; противоопухолевое и противовирусное (менее выражено, чем у ИФН α и β) действие                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ГМ-КСФ</b>                                                                     | Фибробласты, активированные макрофаги, Т лимфоциты, эндотелиоциты                                                         | Стимуляция деления и дифференцировки миелоидных клеток, синтеза белков острой фазы; активация макрофагов, гранулоцитов, локальной пролиферации макрофагов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Г-КСМ</b>                                                                      | Активированные макрофаги, фибробласты, Т лимфоциты, эндотелиоциты                                                         | Стимуляция деления и дифференцировки гранулоцитов, активности нейтрофилов; угнетение апоптоза нейтрофилов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>М-КСМ</b>                                                                      | Активированные макрофаги, фибробласты, Т лимфоциты, эндотелиоциты                                                         | Стимуляция деления и дифференцировки моноцитов, активности макрофагов; угнетение апоптоза макрофагов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ИЛ 11</b>                                                                      | Фибробласты                                                                                                               | Стимуляция дифференцировки нейтрофилов, синтеза белков острой фазы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ИЛ 16</b>                                                                      | Т лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы                                                                                    | Потенцирование синтеза цитокинов, хемотаксиса Т клеток                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ИЛ 17</b>                                                                      | Т лимфоциты                                                                                                               | Потенцирование выработки ИЛ 6, ИЛ 8, ГМ-КСМ, ТФР β, PgE2 и экспрессии ICAM -1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ИЛ 4</b>                                                                       | Т хелперы 2 типа                                                                                                          | Подавление активизации макрофагов и синтеза ими ИЛ 1, ФНО, ИЛ 6; провоспалительное и противоопухолевое действие                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ИЛ 10</b>                                                                      | Т хелперы 2 типа, тучные клетки, макрофаги, В лимфоциты                                                                   | Снижение синтеза цитокинов Т хелперами 1 типа и провоспалительных цитокинов макрофагами; стимуляция синтеза IgM и IgA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ТФР β</b>                                                                      | Т лимфоциты, макрофаги, фибробласты, тромбоциты, эндотелиоциты                                                            | Снижение синтеза провоспалительных цитокинов, активных метаболитов азота и свободных радикалов; подавление гемопоэза, активности НК клеток, внутриклеточного киллинга в фагоцитах; стимуляция синтеза IgA и белков межклеточного матрикса                                                                                                                                                                                                                                              |

- *Ингибирование онкогенов* — механизм торможения канцерогенеза и опухолевой прогрессии.
- *Реверсия трансформированного фенотипа опухоли*, которая возникает благодаря стимуляции ИФН недифференцированных опухолевых клеток к созреванию.
- *Индукция апоптоза опухолевых клеток*. ИФН  $\gamma$  модулирует активность других цитокинов (например, ФНО), индуцирующих апоптоз опухолевых клеток.
- *Иммуномодулирующая активность ИФН*, направленная на стимуляцию противоопухолевого иммунитета, ИФН стимулирует активность NK клеток, проявляющих антителонезависимую цитотоксичность, и цитотоксических Т лимфоцитов, ответственных за антителозависимую цитотоксичность.

Усиление экспрессии молекул МНС II класса приводит к более эффективной презентации антигена.

- *Ингибирование ангиогенеза под влиянием ИФН*. Угнетает процесс сосудобразования, необходимый для роста опухолевой ткани.
- *Противовирусная активность* в отношении онковирсов.

### **Механизмы антибактериального действия интерферонов**

Выявленная в последние годы антибактериальная активность ИФН наиболее вероятно связана с его влиянием на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, то есть с повышением активности:

- фагоцитов;
- естественных киллеров;
- процесса синтеза иммуноглобулинов.

### **Механизмы иммуномодулирующего действия интерферонов**

Влияние ИФН на иммунную систему связывают с эффектами ИФН II типа. Иммуномодулирующее действие является приоритетной функцией ИФН  $\gamma$ . Однако ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  также способны влиять на активность именно специфического звена СИБН. ИФН  $\gamma$  повышает экспрессию молекул МНС I и II класса. ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  усиливают экспрессию антигенов I класса МНС. ИФН  $\gamma$  непосредственно влияют на дифференцировку Т и В лимфоцитов. Он ингибирует пролиферацию и усиливает активность цитолитических Т лимфоцитов, увеличивает число Т супрессоров. ИФН I и II типов способны стимулировать пролиферацию В лимфоцитов. Иммуномодулирующее влияние ИФН  $\alpha$  и  $\beta$  на гуморальный иммунный ответ выявлено для разных антигенов, в то время как эффект ИФН  $\gamma$  развивается только в ответ на действие Т-зависимых антигенов.

### **1.3. Роль цитокинов в развитии отдельных патологических синдромов**

Последствия для организма, связанные с выпадением функции отдельных цитокинов, в частности, провоспалительных, не столь значимы, вследствие избыточности цитокиновой сети, их взаимозаменяемости и дублирования функций.

Наиболее существенными являются нарушения со стороны иммунной системы, возникающие при дефектах рецепторов к цитокинам или нарушении механизмов внутриклеточной передачи сигнала.

Мутация гена, расположенного на X-хромосоме, приводит к дефекту общей  $\gamma$  — цепи рецепторов ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 7, ИЛ 9, ИЛ 15. Мутация гена тирозинкиназы JAK3, расположенного на 19 хромосоме, — к нарушению внутриклеточной передачи сигнала. Оба заболевания проявляются в форме тяжелого комбинированного иммунодефицита. Однако роль цитокинов в патологии

не ограничивается их участием в развитии воспаления и иммунопатологических процессов.

Цитокины участвуют в развитии патологии сердечно-сосудистой. Для хронической сердечной недостаточности и атерогенеза характерно повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО  $\alpha$  в сыворотке крови. Их влияние на сердечно-сосудистую систему складывается, по меньшей мере, из четырех основных компонентов: отрицательного инотропного действия, ремоделирования сердца, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической поперечнополосатой мускулатуры.

Участие цитокинов в развитии злокачественных новообразований связывают с ИЛ 6 и ИЛ 1. Имеются данные о том, что ИЛ 6 потенцирует рост миеломы, экспериментального рака шейки матки, почки, толстой кишки, молочной железы. Механизм проонкогенного действия ИЛ 6 связан с молекулами gp130, через которые передается сигнал от рецептора ИЛ 6. Чрезмерная активация gp130 способствует пролиферации злокачественных клеток и препятствует их апоптозу.

Повышение образования ИЛ 1 выявлено при гемобластозах (остром лимфобластном лейкозе, острым и хроническом миелолейкозе, миеломе). Канцерогенное действие может быть опосредованно через стимуляцию выработки ИЛ 6. ИЛ 1  $\alpha$  и  $\beta$ , которые продуцируются опухолевыми клетками, ингибируют экспрессию МНС II класса, нарушая реализацию противоопухолевой иммунной защиты. Роль цитокинов в отношении развития опухолевого процесса не однозначна. Наряду с указанным выше, ИЛ 1, ИЛ 2, ФНО  $\alpha$ , ИЛ 6, ИЛ 4, ИФН  $\alpha$ , возможно ИЛ 12 и ГМ-КСФ проявляют противоопухолевую активность. Участие цитокинов в противоопухолевых реакциях врожденного иммунитета основано, как минимум, на трех механизмах:

- *стимуляции естественной цитотоксичности NK клеток* в отношении опухолевых клеток;
- *усилении способности макрофагов распознавать опухолевые антигены;*
- *модуляции экспрессии опухолево-ассоциированных антигенов* на поверхности опухолевых клеток.

Ряд цитокинов применяется для лечения некоторых видов опухолей. Использование ИЛ 2 и ИФН  $\alpha$  в комплексной противоопухолевой терапии рекомендовано Управлением по контролю за продуктами и медикаментами (FDA) США. В России зарегистрированы препараты с подобным действием: ИЛ 2 (Пролейкин) и ИФН  $\alpha$  (Роферон, Интрон-А).

ИЛ 2 эффективен при раке почки, меланоме, лимфомах и некоторых лейкозах. Интерферон, помимо указанных форм, действует и в отношении саркомы Капоши, хронического миелолейкоза, лейкоза ворсистых клеток. Возможность использования других цитокинов в противоопухолевой и антивирусной терапии активно исследуется. В патогенезе ревматоидного артрита также отводится важная роль дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В тканях пораженных суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (ФНО  $\alpha$ , ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ГМ-КСФ, М-КСФ) и в значительно меньшей степени Т-клеточные цитокины (ИЛ 2, ИЛ 3, ИЛ 4, ИФН  $\gamma$ , ФНО  $\beta$ ).

Провоспалительные цитокины провоцируют развитие синовита, деструктивные поражения хряща и кости и внесуставные проявления заболевания. Среди них основная роль отводится ФНО  $\alpha$ . Он индуцирует продукцию других цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита.

Активация синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 8, ФНО  $\alpha$ ) лежит в основе системных проявлений ревматоидного артрита. ИЛ 6 регулирует трансформацию В лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию.

Возможно, ФНО  $\alpha$ , ИЛ 17 и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур. Кроме того, ИЛ 17 стимулирует выработку RANKL (лиганд семейства ФНО), который способен активировать остеокласты и усиливать костную резорбцию. Таким образом, ИЛ 17 в целом, вносит деструктивный вклад в развитие остеопороза при ревматоидном артрите (см. рис.).

Для хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная, желчнокаменная болезнь, панкреатит) независимо от пораженного органа характерно многократное увеличение в периферической крови уровней провоспалительных цитокинов, особенно на ранних сроках и на пике обострения, когда преобладают альтеративные и деструктивные процессы. В фазу регенераторно-восстановительных процессов возрастает уровень противовоспалительных цитокинов. При язвенной болезни нарушение продукции цитокинов способствует формированию язвы.

Цитокины являются факторами альтерации печени у пациентов с вирусными гепатитами В и С. При ВИЧ инфекции цитокины участвуют в репликации вируса иммунодефицита, как, впрочем, и при инфекции, вызванной вирусом герпеса шестого типа.

Нарушение процессов остеогенеза различного происхождения сочетается с выраженными изменениями продукции таких цитокинов, как ИЛ 1, ФНО, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17.

При рассеянном склерозе целый ряд цитокинов участвует в прогрессировании болезни, ухудшении проводимости сигнала по частично демиелинизированным нервным волокнам.

Дефект гена, кодирующего ТФР  $\beta$ , приводит к генерализованной септицемии.

Одной из функций цитокинов является их непосредственное участие в инициации процессов деструкции клеток путем апоптоза. ФНО  $\alpha$  участвует в ФНО-опосредованном апоптозе клеток при таких заболеваниях, как диабет и аутоиммунный тиреоидит, ИЛ 2 индуцирует синтез CD95L, тем самым принимая участие в CD95-опосредованном апоптозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система иммунобиологического надзора человека функционирует эффективно благодаря взаимодействию двух ее звеньев — неспецифического (врожденного иммунитета) и специфического (приобретенного или адаптивного) иммунитета.

Успехи последних лет в изучении факторов неспецифической резистентности организма (включая описание

рецепторных механизмов распознавания патогенного агента факторами системы врожденного иммунитета, открытие роли цитокинов в межклеточном взаимодействии, иммунорегуляции и при развитии различных форм патологии) показали существенную значимость факторов именно врожденного иммунитета в норме и при формировании ответа организма на воздействие патогенов, а также — в поддержании индивидуального и однородного клеточно-молекулярного состава организма.

Целостность анатомических барьеров (кожи и слизистой), продукты их секреции, бактерицидные факторы крови представляют собой первую линию неспецифической защиты организма. Основой неспецифического звена иммунобиологической защиты являются процессы воспаления и фагоцитоза. Факторы неспецифической резистентности организма обладают врожденными неклональными механизмами распознавания и элиминации патогенов. Постоянная готовность к распознаванию чужеродных агентов (вне зависимости от их антигенности и специфичности) представляет собой «естественную», а главное — быструю защиту от возбудителей инфекций, трансформированных и поврежденных клеток, аутоантигенов.

Значимость механизмов врожденного иммунитета в работе системы иммунобиологического надзора этим не ограничивается. Факторы врожденного иммунитета (PRR-рецепторы, цитокины и др.) участвуют в активации антигенпрезентирующих клеток, что приводит к активации, пролиферации и стимуляции функций Т и В лимфоцитов. В совокупности, врожденный иммунитет, благодаря действию своих эффекторных агентов, играет иницирующую и регулирующую роль в развитии специфических — иммунных реакций.

Недостаточность факторов неспецифической резистентности организма, которая может быть наследственной и/или приобретенной, лежит в основе самостоятельных нозологических форм или участвует в патогенезе ряда заболеваний. С дефектами факторов врожденного иммунитета связывают такие нерешенные проблемы, как высокая заболеваемость инфекционными болезнями, вызываемыми непатогенной микрофлорой или участие в патогенезе полиаллергических и псевдоаллергических состояний.

В настоящее время разработаны и применяются лекарственные препараты, созданные на основе цитокинов. Они используются для коррекции иммунного статуса при инфекционных и ряде системных заболеваниях, для стимуляции антибластного иммунитета, с целью профилактики осложнений при химио- и радиотерапии, для предупреждения осложнений при трансплантации органов и тканей.

Приведенные выше факты являются убедительным аргументом необходимости дальнейшей разработки проблем этиологии, патогенеза, алгоритмов диагностики, лечения и профилактики состояний, связанных с недостаточностью механизмов системы иммунобиологического надзора организма.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. — СПб.: Наука, 2006. — 261 с.
2. Литвицкий П.Ф. Патопизиология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 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.

Л.А. Торопова<sup>1</sup>, Т.В. Жуйкова<sup>1</sup>, Н.И. Марышева<sup>2</sup>, А.И. Николаева<sup>1</sup>, Ю.С. Майорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Детский сурдологический центр, Красноярск

## Опыт применения фенспирида в лечении детей с хроническим экссудативным средним отитом после тимпаностомии

### Контактная информация:

Торопова Людмила Афанасьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 220-16-25

Статья поступила: 03.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

102

Проведен анализ предрасполагающих факторов развития экссудативного среднего отита у 709 детей, состоящих на диспансерном учете у сурдолога. Показано, что доминирующим фактором риска нарушения функции слуховой трубы является гипертрофия глоточной миндалины (обнаружена у 69% детей). Кроме того, отмечено, что врачи детских поликлиник часто прибегают к консервативному лечению детей с хронической формой экссудативного среднего отита. Анализ результатов лечения 180 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с экссудативным средним отитом в условиях стационара показал, что комбинирование тимпаностомии с назначением фенспирида (Эреспал) позволяет добиться более выраженного снижения (в 1,3 раза) порога восприятия различных частот, чем у детей контрольной группы (лечение без фенспирида).

**Ключевые слова:** дети, экссудативный средний отит, тимпаностомия, фенспирид.

Кондуктивная и смешанная тугоухость в детском возрасте, по данным массовых обследований, в 3–7% случаев обусловлена экссудативным средним отитом, а у взрослых — хроническим отитом, распространенность которого составляет 15–20% [1]. Согласно данным литературы, пусковым механизмом развития патологии среднего уха является дисфункция слуховой трубы [2–5].

Слизистая оболочка слуховой трубы и барабанной полости, как и слизистая оболочка носа и носоглотки, имеет сходную структурно-функциональную систему. Она покрыта псевдомногослойным эпителием, основу которого составляют мерцательные клетки с многочисленными ресничками и бокаловидные клетки, выделяющие мукоидный секрет [6]. Цилиарная активность имеется

L.A. Toropova<sup>1</sup>, T.V. Zhuykova<sup>1</sup>, N.I. Marysheva<sup>2</sup>, A.I. Nikolayeva<sup>1</sup>, Yu.S. Mayorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Children's Audiological Center, Krasnoyarsk

## Experience of treatment with fenspiride in children with chronic exudative otitis media after tympanostomy

The trial presents the analysis of factors predisposing to exudative otitis media development in 709 children, needing regular audiologist's check-up. It was shown that dominating risk factor of auditory tube's function disorders is hypertrophy of palatine tonsil (it was detected in 69% of children). Besides, doctors from children's out-patient clinics often use conservative treatment in children with chronic exudative otitis media. Analysis of data obtained at the time of treatment of 180 hospitalized children under the age 1–17 years old with exudative otitis media showed that combination of tympanostomy with fenspiride (Erespal) allows achieving of more significant decrease (1.3 times low) audibility threshold of different oscillations than in children from control (treated without fenspiride).

**Key words:** children, exudative otitis media, tympanostomy, fenspiride.

# Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное  
противовоспалительное средство

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ Дети до 14 лет — сироп 2 мл/кг в день до 2 лет (до 10 кг) — 2-4 ч. л. в день старше 2 лет (более 10 кг) — 2-4 ст. л. в день



Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)  
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

в области круглого и овального окон, промонториальной стенки, в гипотимпануме и даже на внутренней стороне барабанной перепонки [7]. Поэтому, как в норме, так и при патологии, основным механизмом эвакуации содержимого из барабанной полости, обеспечивающим полноценную аэрацию полостей среднего уха, является мукоцилиарный клиренс.

В настоящее время тимпаностомия — один из распространенных и технически простых способов восстановления аэрации барабанной полости при лечении экссудативного среднего отита [3, 8–10]. Лечение хронического гнойного среднего отита предусматривает обязательное хирургическое вмешательство с целью санации и (при благоприятных условиях) выполнения одновременно или последовательно слухоулучшающих мероприятий [6]. Указанная операция чаще проводится на клинически «сухом» ухе. Однако, на остатках барабанной перепонки, по краям перфорации и в барабанной полости может присутствовать вязкая слизь, что характерно для отита с рецидивирующим течением. Кроме того, слизистая оболочка среднего уха, в том числе и слуховой трубы, может быть умеренно отечной и утолщенной с выраженной пленкой слизи на ее поверхности. Слизистая оболочка содержит множество секретирующих клеток: часто это сопровождается скоплением слизи в гипотимпануме [11, 12].

Эффективность реконструктивных операций на среднем ухе находится в прямой зависимости от состояния слуховой трубы. Для быстрого и полноценного восстановления ее функций многие авторы используют глюкокортикоиды [6, 12]. Однако, следует учитывать, что их прием может сопровождаться развитием побочных эффектов, в том числе угнетением мукоцилиарной активности мерцательного эпителия слизистой оболочки носа и слизистой оболочки среднего уха [6].

Удачным препаратом для восстановления физиологического состояния слизистой оболочки среднего уха, по нашему мнению, является фенспирид, который оказывает выраженное комплексное противовоспалительное действие: уменьшает отек и уровень секреции вязкой слизи, улучшает мукоцилиарный клиренс [13]. Эффективность фенспирида в отношении симптомов воспаления при хроническом среднем перфоративном отите в предоперационном периоде показана в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования [14].

**Таблица.** Предрасполагающие факторы развития дисфункции слуховой трубы

| Заболевания                       | Частота, абс. (%) |
|-----------------------------------|-------------------|
| Гипертрофия глоточной миндалины   | 488 (68,8)        |
| Хронический катаральный ринит     | 95 (13,4)         |
| Вазомоторный ринит                | 70 (9,9)          |
| Хронический аллергический ринит   | 11 (1,6)          |
| Хронический риносинусит           | 20 (2,8)          |
| Искривление носовой перегородки   | 13 (1,9)          |
| Состояние после уранопластики     | 8 (1,2)           |
| Расщелина твердого и мягкого неба | 3 (0,4)           |

По данным детского сурдологического центра г. Красноярска, у 709 детей с экссудативным средним отитом предрасполагающими факторами развития дисфункции слуховых труб чаще была гипертрофия глоточной миндалины, ее острое или хроническое воспаление (табл.). Пусковым механизмом развития экссудативного среднего отита чаще всего (97% обратившихся по поводу снижения слуха) являлось острое респираторное заболевание, что согласуется с данными других авторов [15].

Обследование включало тимпанометрию на импедансометре «Зодиак-901». Тимпанограмма типа С (смещенный влево пик максимального комплианса, свидетельствующий об отрицательном давлении в барабанной полости) была у 26%, типа В (отрицательное давление порой не считается — пологая кривая, отсутствие подвижности барабанной перепонки и наличие жидкости в барабанной полости) — у 74% детей. При аудиометрическом обследовании легкие кондуктивные изменения отмечены у 31% детей, кондуктивная тугоухость (за счет затруднения передачи звука) I степени — в 55% случаях. Смешанная форма тугоухости (затруднение передачи звука и его восприятия за счет поражения рецепторных клеток внутреннего уха) выявлена у 4% детей, все они имели тимпанограмму типа В.

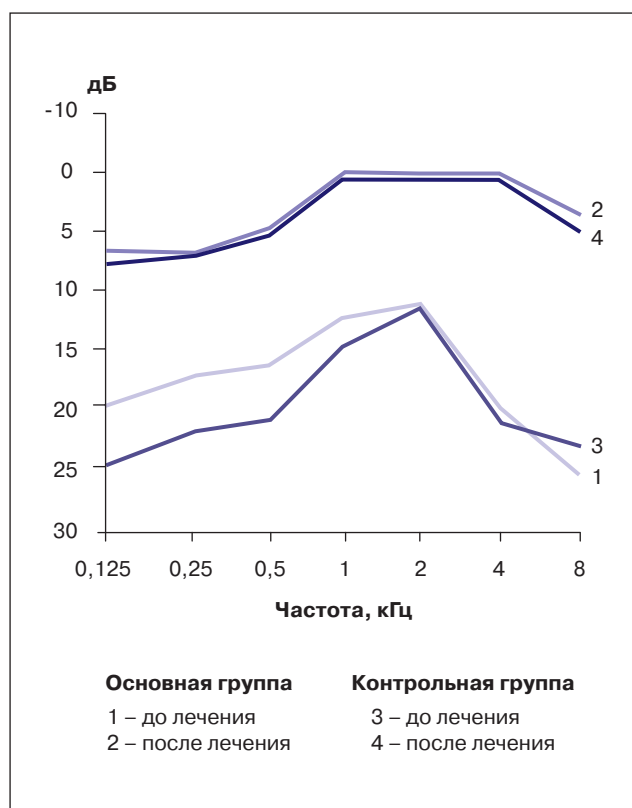
Для восстановления функций слуховых труб и улучшения слуха врачи использовали аденотомию (в 34,7% случаях), дренирование барабанных полостей (25,4%), повторное дренирование (1,4%), мириготомию (4,9%), консервативные методы лечения, направленные на санацию носа и носоглотки, а значит и на восстановление функций слуховых труб (29,8%). Кроме того, санация носа и носоглотки сочеталась с иглорефлексотерапией (2,2%), гипербарической оксигенацией (0,4%), гирудотерапией (0,6%), физиолечением (0,6%). Результаты лечения оценивались через 2 и 6 мес. Первый осмотр и обследование сурдолога после хирургического лечения проводился через 2 мес.

Ниже представлены результаты изучения эффективности применения фенспирида (Эреспал, Сервье, Франция) у детей (90 мальчиков и 90 девочек) с хроническим экссудативным средним отитом после тимпаностомии. Из них 11% составляли дети в возрасте от 1 года до 3 лет, 47% — от 3 до 7 лет, 42% — от 7 до 17 лет. Возрастно-половой и количественный состав основной группы (45 девочек и 45 мальчиков), получавшей фенспирид (2 мл сиропа на 1 кг массы тела) в послеоперационном периоде в течение 3 нед, и контрольной группы был одинаковым.

Во время мириготомии у детей с экссудативным средним отитом из барабанной полости чаще удаляли густой экссудат (жидкий — в 17,5%, густой и вязкий — в 82,5% случаев, что свидетельствовало о поздней диагностике заболевания); после чего устанавливали дренажную трубку KURZ (Германия). У 4 детей во время операции удалялся не только густой и вязкий экссудат, но и грануляции с медиальной поверхности барабанной перепонки. Этим детям лечение в условиях поликлиники (т.е. до включения в исследование) проводилось с использованием эндоурального электрофореза лидазы, что способствовало переходу экссудативной стадии в мукозно-гиперпластическую, для которой характерна гиперплазия слизистой оболочки с последующей облитерацией барабанной полости.

При бактериологическом исследовании отделяемого из барабанной полости микрофлоры не выявлено.

**Рис.** Состояние слуха у детей основной и контрольной групп до и после лечения



Длительность ношения дренажных трубок в среднем составила 4 мес (2 мес — в 17,1% случаях; 4 мес — 48,6%; 6 мес — 28,6%; свыше 6 мес — у 5,7% оперированных).

В результате лечения хронического экссудативного среднего отита отмечено улучшение слуха у детей обеих групп.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.В. Заболевания среднего уха. — М.: Медицина, 1988. — С. 146–180.
2. Антонян Р.Г. Результаты тимпанопластики в зависимости от состояния вентиляционной функции слуховой трубы при адгезивном среднем отите // V Всероссийский съезд оториноларингологов: Тез. докл. — Ижевск, 1984. — С. 278–280.
3. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А. Хирургическое лечение больных с экссудативным средним отитом // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 6. — С. 49–51.
4. Долгих В.Г. Слуховая труба и тимпанопластика // Вестник оториноларингологии. — 1984. — № 2. — С. 79–87.
5. Бакулина Л.С. Роль и место антиоксидантной терапии в комплексе лечения воспалительных заболеваний среднего уха // Российская оториноларингология. — 2008. — № 2. — С. 23–27.
6. Полякова С.Д., Попова Е.А. Мукоцилиарный транспорт как критерий эффективности применения топических глюкокортикостероидов в лечении аллергических ринитов и экссудативных средних отитов // Российская оториноларингология. — 2008. — № 3. — С. 95–98.
7. Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. и соавт. Новые подходы к консервативному лечению хронического гнойного среднего отита и принципы функциональной хирургии уха. Вопросы и ответы. — М., 2007. — С. 1–78.
8. Лебедев Ю.А. К вопросу о формах мастоидального воспаления при хроническом секреторном среднем отите //

У пациентов, получавших фенспирид, среднее снижение порога слуха составило 16,3 дБ, у детей контрольной группы — 13,5 дБ (см. рис.), в том числе, на высокие частоты — соответственно, 20,2 и 19,5 дБ.

У мальчиков обеих групп до лечения в большей степени был повышен порог восприятия высоких частот. После лечения слух улучшился (снизился порог восприятия) в основной группе на 18,1 дБ, в контрольной — на 14,0 дБ, в том числе, на высокие частоты снижение порога восприятия составило 23,0 и 19,6 дБ, соответственно.

У девочек контрольной группы смешанная тугоухость была выражена в большей степени, на высокие частоты пороги восприятия составляли 27 дБ, а у девочек основной группы — 22 дБ. Поэтому после лечения порог восприятия высоких частот у них снизился в среднем на 18,8 дБ, (в основной — на 13,8 дБ), однако средний прирост слуха в основной группе составил 10,9 дБ, а у девочек, не получавших фенспирид, — 7,0 дБ.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что выявление экссудативного среднего отита в большинстве случаев осуществляется на поздних стадиях — около 75% обследованных имели тимпанограмму типа В, более чем у 80% оперированных детей экссудат был густой и вязкий. Применение в лечении детей с экссудативным средним отитом препарата фенспирид (Эреспал) способствует большему (в 1,3 раза), чем у детей контрольной группы, снижению порогов восприятия слуха. Длительность ношения дренажных трубок не ограничивается конкретными сроками и может составлять от 2–3 до 12 мес, что определяется результатами клинического исследования (улучшение слуха и восстановление функций слуховой трубы). Следует с осторожностью прибегать к проведению эндоурального электрофореза при закрытой барабанной полости, что не только способствует формированию густого и вязкого экссудата, но и образованию грануляций на медиальной поверхности барабанной перепонки.

Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. — СПб.: РИА-АМИ, 2001. — С. 91–94.

9. Саитина О.Ю. Совершенствование методов и тактики лечения экссудативного среднего отита // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 6. — С. 80–84.
10. Fgicsek M., Gubriel M. Long-term results of tube insertion in treating otitis media with effusion // Orv. Hetil. — 2000. — V. 141, № 22. — P. 1185–1187.
11. Меланьин В.Д., Хоров О.Г. Принципы лечения неосложненных форм эпи- и мезотимпанита // Вестник оториноларингологии. — 1999. — № 4. — С. 8–11.
12. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. В 4 т. Т. 1. Подходы, мирингопластика, оссикулопластика и тимпанопластика / Под ред. А.В. Старохи. — Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004. — Т. 1. — 412 с.
13. Пискунов Г.З., Алексеевская О.А. Воздействие фенспирида на двигательную активность цилиарного аппарата после острого риносинусита // Российская ринология. — 2008. — № 2. — С. 45.
14. Fraysse B., Furia F. Value of fenspiride (pneumorel 80 mg) in the preoperative treatment of chronic seromucous otitis // Vie Med. — 1984. — V. 23, № 2. — P. 943–948.
15. Paradise J.L., Rockette H.E., Colborn D.K. et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh area infants: prevalence and risk factors during the two years of life // Pediatrics. — 1997. — № 99. — P. 318–333.

**С.И. Эрдес, Н.М. Леоневская**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

# Риниты у детей раннего возраста

**Контактная информация:**

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

**Адрес:** 119881, Москва, Большая Пироговская, д. 19, **тел.:** (499) 248-88-41

**Статья поступила:** 20.05.2009 г., **принята к печати:** 10.08.2009 г.

*В статье обсуждаются анатомо-физиологические особенности строения верхних дыхательных путей у детей раннего возраста, подчеркивается значимость их нормального функционирования для организма ребенка. Приводится российская рабочая классификация ринитов, используемая в педиатрической практике. Подробно обсуждены стадии и особенности течения ринитов у младенцев. Приводятся принципы лечения ринитов, а также современные подходы к лечению данной патологии.*

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, ринит, лечение.

**106**

Ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа — наиболее часто встречающаяся патология верхних дыхательных путей, которая может быть как самостоятельным заболеванием вирусной и бактериальной этиологии, так и симптомом различных инфекционных заболеваний (грипп, аденовирусная инфекция, парагрипп, менингококковая инфекция, корь, скарлатина, дифтерия) [1, 2]. Острый ринит может оказывать существенное влияние на физическую активность детей и их развитие, приобретать хроническое течение [3].

Полость носа играет значимую роль в поддержании гомеостаза дыхательных путей, выполняя дыхательную, защитную, резонаторную и обонятельную функции. Важность дыхания через нос заключается в формировании положительного и отрицательного давления в грудной и брюшной полостях. При дыхании через рот вдох становится менее глубоким, это ведет к уменьшению отрицательного давления в грудной клетке и, как следствие, нарушению гемодинамики головного мозга с ухудшением оттока венозной крови [1, 4, 5].

Слизистая оболочка носа играет роль защитного барьера для огромного количества потенциально вредных агентов окружающей среды. Эта способность реализуется за счет работы мукоцилиарного транспорта, который представлен физиологическим соотношением фракций золь/гель в составе носовой слизи, нормальной работой ресничек

назального эпителия, наличием секреторных иммуноглобулинов А, оптимальным клеточным составом слизистой оболочки полости носа [2].

В норме микроорганизмы адсорбируются на поверхности слизистой оболочки слизи, выделяемой секреторными клетками поверхностного эпителия и удаляются благодаря действию мерцательного эпителия. Воздействие патогенов, переохлаждение, нарушение адаптивных механизмов, вирулентность микробной флоры приводят к несостоятельности защитного барьера слизистой оболочки и развитию воспаления. Целостность слизистой оболочки нарушается, она становится проницаемой для вирусов и бактерий [4].

При развитии ринита имеет место клеточная инфильтрация, расширение кровеносных сосудов, отторжение эпителия. Локальная вазодилатация приводит к набуханию и гиперемии слизистой оболочки, особенно в области носовых раковин, с последующим резким нарушением носового дыхания, образованием обильных слизистых выделений из носа, чиханием, слезотечением, нередко развитием конъюнктивита. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель, особенно ночью; ему способствует сухость слизистой оболочки глотки при дыхании через рот, что приводит к распространению воспаления в нижележащие отделы респираторного тракта [2].

**S.I. Erdes, N.M. Leonovskaya**

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Rhinitis in infants

*The anatomic and physiological peculiarities of upper airways in infants are discussed in this article, and the necessity of its normal functioning in child's organism. Authors give Russian practical rhinitis classification, which is used in pediatric practice. The article gives a detailed description of stages and peculiarities of clinical course of rhinitis in infants, and also shows the principles of treatment and modern approaches to the therapy of patients with rhinitis.*

**Key words:** infants, rhinitis, treatment.

Необходимо отметить, что до настоящего времени не существует общепризнанной классификации ринитов. На конференции Российского общества ринологов в Уфе (1997) была предложена классификация, основанная на анализе этиологических факторов, клинических проявлений, риноскопических и морфологических данных [6]:

#### I. Острый ринит

1. Инфекционный:
  - а) специфический;
  - б) неспецифический.
2. Аллергический (сезонный).
3. Травматический.

#### II. Хронический ринит

1. Инфекционный.
2. Катаральный.
3. Аллергический (круглогодичный).
4. Вазомоторный.
5. Гипертрофический.
6. Атрофический.
7. Озена.

И.Б. Солдатовым (1990) предложена классификация, которой в настоящее время пользуется большинство отоларингологов, в том числе и детских [7, 8]:

1. Катаральный ринит.
2. Гипертрофический ринит:
  - а) ограниченный;
  - б) диффузный.
3. Атрофический ринит:
  - а) простой — ограниченный, диффузный;
  - б) зловонный насморк, или озена.
4. Вазомоторный ринит:
  - а) аллергическая форма;
  - б) нейровегетативная форма.

**Острым неспецифическим ринитом** обычно начинаются острые респираторные заболевания. В клиническом течении острого ринита выделяют 3 стадии: первая — сухого раздражения, вторая — серозных выделений и третья — слизисто-гнойных выделений [1, 3–5, 8].

**Первая стадия** — сухого раздражения слизистой оболочки продолжается от нескольких часов до 1–2 сут. Заболевание начинается остро с общего ухудшения состояния больного: повышается температура тела, появляется головная боль, отмечается ощущение жжения и царапания в носовой полости, изменяется тембр голоса (закрытая гнусавость), понижается обоняние, постепенно нарушается носовое дыхание. В этой стадии происходит инвазия и репликация вируса в эпителии слизистых носовых ходов. Риноскопически определяются гиперемия, сухость, набухание слизистой оболочки, сужение носовых ходов [1, 3–5, 8].

**Вторая стадия** — стадия серозных выделений (экссудации) характеризуется нарастанием воспалительного процесса. В этот период появляется обильное количество серозно-слизистого секрета. Отделяемое содержит соли, аммиак, биологически активные вещества и оказывает у детей раздражающее действие на кожу преддверия носа и верхней губы, проявляющееся в виде красноты и болезненных трещин, слезотечения, иногда конъюнктивита, ощущения щекотания в носу, чихания. Риноскопически определяется гиперемия слизистой оболочки, выраженный отек носовых раковин, суживающий, а иногда и полностью закрывающий просвет общего носового хода. При этом возможно полное нарушение носового дыхания. Характерно слезотечение за счет раздражения чувствительных рефлексогенных зон слизистой оболочки полости носа, чихание. Отек слизистой оболочки полости носа приводит к нарушению дренажа придаточных пазух носа и среднего уха, что создает благоприятные условия для

активизации условно-патогенной флоры и способствует развитию бактериальных осложнений [1, 3–5, 8].

**Третья стадия** — стадия слизисто-гнойных выделений наступает на 4–5-й день заболевания. Отделяемое становится мутным, затем желтоватым и зеленоватым. Это обусловлено наличием в нем лейкоцитов, эпителиальных клеток и муцина, резко выраженное затруднение дыхания, головная боль, общее недомогание. Риноскопически определяется уменьшение гиперемии слизистой оболочки полости носа, отека носовых раковин (особенно нижних), в носовых ходах наблюдается гнойное отделяемое [1, 3–5, 8]. Общая продолжительность острого инфекционного ринита обычно составляет 8–14 дней, хотя по разным причинам она может варьировать. Ринит может носить abortивный характер и прекратиться через 2–3 дня, если у ребенка общий и местный иммунитет не нарушен. У ослабленных детей (часто болеющих острой респираторной вирусной инфекцией — ОРВИ) при наличии хронических очагов инфекции острый ринит чаще имеет затяжной характер — до 3–4 нед [1, 3–5, 8].

#### Особенности ринитов у новорожденных и детей раннего возраста

Развитие ринита у детей раннего возраста имеет свои особенности, и к нему нужно относиться с особым вниманием [1]. Анатомо-физиологические особенности структур верхних отделов респираторного тракта детей раннего возраста, в том числе носоглотки, — незрелость ресничек, замкнутые полости, глубокие карманы, постоянная влажность и т.д., функциональная незрелость, особенно местных систем защиты, определяют их легкую ранимость при воздействии внешних инфекционных и(или) неинфекционных агентов, высокую частоту и интенсивность воспалительных заболеваний [3].

Острый ринит у детей грудного возраста обычно протекает как ринофарингит — воспалительный процесс часто распространяется на носоглотку, среднее ухо, гортань, трахею, бронхи, легкие [5]. У новорожденных и детей грудного возраста острый ринит всегда расценивают как системное заболевание, чреватое развитием тяжелых осложнений, иногда опасных для жизни ребенка. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекает заболевание, чаще с преобладанием общих симптомов и развитием осложнений [2]. Вследствие узости и малого вертикального размера носовой полости у новорожденных и детей раннего возраста даже небольшое набухание слизистой оболочки вызывает нарушение или прекращение носового дыхания. В связи с этим резко затрудняется или становится невозможным сосание, нарушается сон, ребенок становится беспокойным, теряет в весе, у него развивается диспепсия (рвота, жидкий стул), повышается температура. Ротовое дыхание приводит к аэрофагии с метеоризмом и еще большим затруднением дыхания, нарушением общего состояния ребенка. На первый план выступают симптомы общей интоксикации. По мере развития заболевания дыхание через нос прекращается, а дыхание через рот сопровождается заглатыванием воздуха. Нарушение дыхания может приводить к повышению внутричерепного давления и раздражению мозговых оболочек. Воспаление слизистой оболочки часто принимает генерализованный характер, распространяясь на носоглотку, глотку, гортань, трахею, бронхи, легкие, что приводит к развитию бронхопневмонии. Это требует проведения соответствующих терапевтических и профилактических мероприятий.

Одним из основных проявлений заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха является отек слизистой оболочки. В результате отека нарушается деятельность соустьев околоносовых пазух и слуховой трубы, что,

в свою очередь, запускает порочный круг патологических процессов в околоносовых пазухах и полости среднего уха: снижение парциального давления, увеличение отечности, появление транссудата, нарушение двигательной активности мерцательного эпителия [4].

Важнейшим фактором лечения острого ринита у грудных детей является восстановление носового дыхания, для чего необходимы:

- эвакуация слизи из каждой половины носа;
- регулярное проведение туалета носа; детям в возрасте до 2 лет рекомендуется использовать солевые растворы.

Туалет носа способствует очищению полости носа от слизистого или гнойного содержимого, аллергенов, а также увлажняет слизистую оболочку, восстанавливает функцию реснитчатого эпителия. В отечественных протоколах по лечению гриппа и других ОРВИ при заложенности носа у детей в возрасте до 6 мес рекомендовано увлажнять слизистую оболочку носа физиологическим раствором натрия хлорида. Физиологическим для полости носа является раствор, изотоничный носовой слизи, то есть 0,65–0,75%. Есть данные, что 0,9% раствор натрия хлорида может необратимо тормозить движение ресничек назального эпителия, при этом гипертонический раствор для полоскания носа при ОРВИ не уменьшает проявления ринита, а наоборот, увеличивает его продолжительность [9]. Туалет носа оказывает противовоспалительное действие, улучшает носовое дыхание (за счет механического раздражения окончаний тройничного нерва в полости носа, что способствует уменьшению отека), восстанавливает мукоцилиарный клиренс.

У младенцев, детей в возрасте до года и старше для ежедневной гигиены полости носа с целью сохранения защитных свойств слизистой оболочки в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха (возникающих при кондиционировании, центральном отоплении и др.), профилактики инфекционных заболеваний носа и носоглотки, после оперативных вмешательств, а также при острых и хронических простудных заболеваниях носа, придаточных пазух и носоглотки, также при аллергическом рините могут применяться капли для орошения полости носа Отривин Бэби (Новartis Консьюмер Хелс, Швейцария). Капли представляют собой стерильный раствор натрия хлорида 0,74%, содержащий также и натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогола глицерилтриолеат и воду очищенную. Уровень его pH близок к естественной секреторной жидкости слизистой носа. Отривин Бэби предназначен для увлажнения и очищения слизистой оболочки носа при сухости и раздражении во время простудных заболеваний, неблагоприятных условиях окружающей среды, а также для ежедневной гигиены полости носа. Капли способствуют поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки носа, разжижению слизи и облегчают ее удаление из носа, усиливая резистентность слизистой оболочки носа к болезнетворным бактериям и вирусам. Также капли способствуют удалению аллергенов со слизистой оболочки носа при аллергических ринитах. Для ликвидации слизистых выделений из носа у детей рекомендуется использование аспиратора Отривин Бэби со сменными насадками. Детям в возрасте до года и старше капли применяют интраназально по 2–4 промывания в каждый носовой ход ежедневно (при необходимости можно больше).

Терапия, направленная на уменьшение отека слизистых носа, не только купирует проявления насморка и улучшает самочувствие ребенка, но также снижает риск развития возможных осложнений. Для уменьшения насморка у детей раннего возраста комплекс Отривин Бэби может использоваться с местными противовоспалительными средствами (деконгестантами). Механизм их действия основан на акти-

вации  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов слизистой оболочки носа. Благодаря этому развивается локальный сосудосуживающий эффект, в результате чего уменьшаются гиперемия и отек слизистой, снижается уровень назальной секреции, восстанавливается отток слизи из параназальных синусов, улучшается аэрация среднего уха.

Преимуществами местной медикаментозной терапии в ринологии являются:

- непосредственный контакт препарата со слизистой оболочкой носа и носоглотки;
- возможность создания локально (в ткани) высокой концентрации средства при малой общей дозе препарата;
- минимальное системное действие или его отсутствие;
- простота и доступность методов введения (инстилляций, спрей, аэрозоли, аппликации, смазывания) [9].

В настоящее время к оптимальному топическому медикаментозному препарату предъявляются следующие основные требования: наличие значимого местного лечебного эффекта (этиотропного, патогенетического, симптоматического), отсутствие местного отрицательного или нежелательного действия (повреждающего, угнетающего, раздражающего) и отсутствие резорбтивного действия [10]. Назальными деконгестантами (от *congestion* — закупорка, застой) называют группу препаратов, вызывающих вазоконстрикцию сосудов слизистой оболочки полости носа.

Деконгестанты не рекомендуется применять длительными курсами, более 7 дней подряд. Не следует превышать указанные в аннотации дозы, особенно это касается препаратов в форме носовых капель, трудно поддающихся дозировке. При длительном приеме или превышении дозировки возможны следующие побочные и нежелательные эффекты назальных деконгестантов:

- проходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки;
- развитие синдрома «рикошета» (*rebound-syndrome*);
- развитие назальной гиперреактивности;
- угнетение секреторной функции и микроциркуляции, развитие атрофического ринита;
- системное симпатомиметическое действие (возбуждение, головная боль, бессонница, тошнота, сердцебиение, повышение артериального давления, тремор, повышение внутриглазного давления);
- аллергические реакции [9].

Среди топических сосудосуживающих средств наиболее часто используют имидазолины. Несмотря на сходный механизм действия, различные производные имидазолина имеют существенные различия, которые и определяют их клиническую эффективность. В зависимости от продолжительности антиконгестивного эффекта выделяют препараты короткого, среднего и длительного действия [11].

Особенно важны сосудосуживающие препараты у детей грудного возраста, у которых нарушение носового дыхания затрудняет процесс кормления грудью и повышает вероятность развития осложнений. Поэтому им рекомендуется перед кормлением закапывать сосудосуживающие капли. Топические сосудосуживающие средства воздействуют непосредственно на слизистую оболочку носа, вызывают сужение кровеносных сосудов, что приводит к снижению отека и гиперемии слизистой оболочки, снижают образование слизи и тем самым уменьшают насморк и заложенность носа, восстанавливают проходимость носовых ходов, отверстий пазух и евстахиевой трубы. Кратковременные курсы лечения топическими деконгестантами не приводят к функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа. Длительное же, более 10 дней, использование местных вазоконстрикторов может приводить к тахифилаксии, выраженному отеку слизистой оболочки носа и развитию лекарственного (медикаментоз-



Пользуясь идеями  
самой природы,  
поможем детским  
носикам дышать.

Пока Ваш малыш совсем маленький, он не может сам высморкать свой носик. И тогда ему на помощь приходит природа.

Мы создали систему ухода за детскими носиками *Отривин Бэби*. Эта новая серия простых в применении продуктов специально разработана для очищения заложенного носика малыша.

Аспиратор *Отривин Бэби*, подобно хоботу слоненка, нежно устранил заложенность и освободит носик малыша. А для лучшего результата перед применением Аспиратора *Отривин Бэби* увлажните носик с помощью капель для орошения *Отривин Бэби* с пингвинчиками.

Теперь Ваш малыш и Вы снова сможете вздохнуть свободно.



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

**Отривин  
Бэби**

Наслаждаясь дыханием

ного) ринита. Таким образом, короткие курсы лечения топическими деконгестантами можно применять для уменьшения степени заложенности носа и облегчения доставки других препаратов (например, эндоназальных кортикостероидов при аллергическом рините). Деконгестанты следует использовать с осторожностью у детей в возрасте до года, поскольку терапевтический интервал этих средств узок. Назначая деконгестанты, следует помнить, что относительная площадь слизистой оболочки носа у детей значительно больше, чем у взрослых. При попадании на слизистую оболочку носа грудного ребенка доза сосудосуживающего препарата (в расчете на единицу массы тела) значительно выше, чем при его применении у взрослого. Вследствие передозировки могут наблюдаться такие побочные явления, как повышение артериального давления, тремор, судороги. Именно поэтому сосудосуживающие препараты у детей, особенно младшего возраста, должны применяться с осторожностью и в минимальных дозах [5].

Одним из побочных эффектов при применении местных сосудосуживающих средств является «высушивание слизистой» оболочки носа. Оно, в свою очередь, может повлечь присоединение бактериальной инфекции. Поэтому перспективным является использование средств, которые наряду с действующим веществом содержат увлажняющие компоненты [9]. Они способствуют более равномерному распределению сосудосуживающего ингредиента на поверхности слизистой оболочки носа и, следовательно, более длительному лечебному эффекту.

Отривин — это лекарственная форма ксилометазолина с увлажняющими компонентами. Препарат содержит сорбитол, который обладает свойствами увлажнителя, нормализует уровень жидкости в слизистой, не допуская пересыхания и раздражения, оказывает смягчающее действие, и метилгидроксипропилцеллюлозу, усиливающую увлажняющий эффект за счет усиления вязкости раствора. Ксилометазолин снимает заложенность носа за счет сужения кровеносных сосудов слизистой, не раздражая ее и не нарушая функцию реснитчатого эпителия носоглотки. Он обладает продолжительным, до 12 ч, действием. Препарат выпускается в 2 формах: капли (0,05%) назначаются детям с грудного возраста до 6 лет. Применяются по 1–2 капли 2–3 раза в день в каждый носовой ход. Спрей дозированный (0,1%) рекомендуется использовать у взрослых и детей старше 6 лет. Применяется по 1 дозированному впрыску 2–3 раза в день в каждый носовой ход. К преимуществам спрея относятся: равномерное орошение слизистой носа, возможность достигать самых верхних участков носовой полости, четкие дозировки количества лекарства, экономичность [9].

В настоящее время в лечении ринитов у детей с успехом применяются комбинированные назальные деконгестанты. Их преимуществом является сочетание в одной лекарственной форме сосудосуживающего вещества с компонентами, осуществляющими противоаллергическое, муколитическое, противовоспалительное или антибактериальное действие. В состав комбинированного препарата Виброцил входят  $\alpha_1$ -адреномиметик фенилэфрин, который избирательно стимулирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы сосудистой стенки, кавернозных тел и слизистых желез, и диметиндена малеат, который блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы гистаминореактивных структур слизистой носа. И  $\alpha_1$ -, и  $\alpha_2$ -адреномиметики вызывают меньшую вазодилатацию и застой,  $\alpha_2$ -адреномиметики, кроме того, снижают кровоток в слизистой оболочке, что приводит к ее ишемии, атрофии и нарушению нормальной физиологической функции. Наоборот,  $\alpha_1$ -селективность означает противоотечный эффект без поражения функции слизистой оболочки носа. То есть  $\alpha_1$ -адреномиметик фенилэфрин при местном применении не приводит к морфологическому и функциональному повреждению слизистой оболочки носа даже при длительном применении [9]. Благодаря этому реализуются сосудосуживающий, противоотечный и противоаллергический эффекты. Препарат не вызывает уменьшения кровотока в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и, следовательно, в меньшей степени нарушает ее функции. Кроме того, препарат обладает естественным уровнем pH, соответствующим pH слизистой оболочки носа, и изотоничностью, не нарушая функции реснитчатого эпителия слизистой оболочки и не вызывая при отмене реактивную гиперемия, благодаря чему может применяться дольше других деконгестантов — до 2 нед. Продолжительность действия препарата, выпускаемого в виде капель, геля и спрея, до 6–7 ч. Капли разрешены к применению в любом возрасте, в том числе и у детей грудного возраста. Лекарство в форме геля или спрея показано пациентам с 6-летнего возраста. Назначение геля предпочтительно в случае сухости слизистой оболочки носа, наличии корочек в полости носа, состоянии после травмы носа или для предупреждения заложенности носа ночью. Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту заболевания, именно у детей раннего возраста они чреваты достаточно серьезными последствиями и осложнениями. Арсенал средств для лечения данной патологии сегодня достаточно велик. При лечении ринитов у детей раннего возраста необходимо подбирать оптимальные средства исходя из соображений максимальной эффективности, высокой безопасности, удобства применения и дозирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крюков А.И., Архангельская И.И. Острый ринит у детей // CONSILIUM MEDICUM. Приложение «Педиатрия». — 2004. — Т. 6, № 3. Доступно на: <http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr>.
2. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Назальные деконгестанты и солевые растворы для лечения ринитов у детей: безопасность и перспективы // Здоровье Украины. — 2006. — Т. 1, № 18. — С. 42–43.
3. Юлиш Е.И. Острый ринит у детей // Здоровье ребенка. — 2006. — Т. 1, № 1. Доступно на: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-207/article-226>.
4. Карпова Е.П. Острый ринит у детей // Российский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 22. — С. 1637–1641.
5. Радциг Е.Ю. Риниты у детей: классификация, диагностика и принципы лечения // Трудный пациент. — 2006. — № 10. — С. 38–40.
6. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. — М.: Миклош, 2002. — С. 75–78.
7. Солдатов И.Б. Лекции по отоларингологии: Учебное пособие. — М.: Медицина, 1990. — С. 149–158.
8. Ананьева С.В. Болезни уха, горла, носа. — Ростов н/Д.: Феникс, 2005. — С. 34–43. — (Медицина для Вас).
9. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов // Российская оториноларингология. — 2005. — Т. 6, № 19. Доступно на: <http://center.otolar.ru/science/journal.php>.
10. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) // Российская ринология. — 2000. — № 3. — С. 5–23.
11. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Общие вопросы ведения больных детей и наблюдение за здоровым ребенком. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра // CONSILIUM MEDICUM. Приложение «Педиатрия». — 2006. — Т. 8, № 1. Доступно на: <http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr>.

С.В. Талашова

Ярославская государственная медицинская академия

## Коррекция витаминно-минерального статуса у школьников в осенний период

### Контактная информация:

Талашова Светлана Вадимовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 32-80-05

Статья поступила: 27.04.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Несмотря на относительную простоту фармакологии витаминов, у врачей-педиатров возникают многочисленные вопросы и сложности при их назначении. В статье рассматривается вопрос целесообразности назначения витаминно-минеральных комплексов в осенний период; выделяются целевые группы детского населения, требующие дополнительной коррекции витаминно-минерального статуса, отражен взгляд провизора на критерии выбора витаминно-минерального комплекса с фармацевтической и технологической точки зрения.

**Ключевые слова:** дети, школьный возраст, витамины.

111

Применение витаминов в медицине достаточно разнообразно. В настоящее время используется более 30 препаратов индивидуальных витаминов и коферментов, а также более сотни всевозможных поливитаминных комплексов [1]. Комбинации витаминов, минералов, аминокислот, витаминоподобных веществ и экстрактов лекарственных растений практически не поддаются счету. Витаминно-минеральные комплексы прочно вошли в практику врача-педиатра. Несмотря на относительную простоту фармакологии витаминов, возникают многочисленные вопросы и сложности при их назначении.

Достаточно частый вопрос, который задают педиатры: насколько целесообразно назначение детям

витаминно-минеральных комплексов по окончании лета, периода, когда все мы получаем витамины и минералы из натуральных природных источников. Мнение, что после лета формируется запас витаминов и минералов, который обеспечит нормальное функционирование детского организма вплоть до зимы, — ошибочно. Дело в том, что овощи и фрукты в основном содержат водорастворимые витамины (С, Р, биотин, витамины группы В), которые организм ребенка, да и взрослого человека, не способен «запасать» впрок. В то время как жирорастворимые витамины (А, D, К, Е, F) усваиваются и накапливаются, создать какого-либо значимого депо витаминов и минералов за исключением некоторых (например, В<sub>12</sub>) не пред-

S.V. Talashova

Yaroslavl' State Medical Academy

## Correction of vitamin and mineral state in schoolchildren in autumn

Despite the relatively simple pharmacology of vitamins, pediatricians have much questions and difficulties in administration of these drugs. The article gives an answer to the question of reasonability of vitamins and mineral complexes administration in autumn; and target groups of children, demanding additional correction of vitamin and mineral state of organism, are described. The article reflects the opinion of pharmacist on the criteria of choice of vitamin-mineral complex from the pharmaceutical and technological point of view.

**Key words:** children, school age, vitamins.

ставляется возможным. Кроме того, жирорастворимые витамины поступают к нам в большинстве случаев из продуктов животного происхождения, что не связано с сезонными колебаниями [2].

По выражению корифея отечественной витаминологии профессора В.Б. Спиричева, «лекарства человек принимает, когда он болен, чтобы выздороветь. Витамины человек должен получать постоянно, чтобы не заболеть» [3]. Следовательно, организм ребенка должен получать витамины и минералы регулярно, в полном наборе и количествах, обеспечивающих суточную физиологическую потребность (см. табл.).

В особом положении оказываются школьники, так как именно они испытывают дополнительное эмоциональное и умственное напряжение, в особенности учащиеся начальных и выпускных классов. В период обучения в школе детям и подросткам необходимо дополнительное поступление таких жизненно важных (эссенциальных) веществ, как Se, Zn, Mn, Fe, Cu, Li, а также витаминов с нейропротективными свойствами — В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, Е и А [4]. Доказана высочайшая значимость для нормального функционирования мозга фолиевой кислоты. Позитивные неспецифические неврологические эффекты (снижение утомляемости, беспокойства, депрессии) выявлены при приеме всех витаминов.

Что касается развития и поддержания на должном уровне когнитивных способностей учащихся, то в этом случае основная роль отводится витаминам группы В и микроэлементу йоду. Дефицит витамина В приводит к снижению функционального благополучия нервной системы, угнетению деятельности головного мозга, неврозам, понижению работоспособности и умственной активности [5]. Недостаток йода в организме ведет к снижению функции щитовидной железы, регулирующей обменные процессы в организме. Наиболее сильно в данном случае страдает именно нервная система. Ребенок, испытывающий недостаток йода, становится рассеянным, забывчивым, не может сосредоточиться, снижается его интеллект и, как следствие, начинаются проблемы с успеваемостью [6].

Обсуждая вопрос применения витаминно-минеральных комплексов у школьников, следует сказать, что за время обучения ребенок преодолевает 2 периода кри-

зисного развития иммунной системы. Это 6–7-й годы жизни, когда система местного иммунитета у большинства детей все еще не завершила своего развития. Данный период характеризуется нарастанием частоты атопических, иммунокомплексных, паразитарных заболеваний, проявлений поздних иммунодефицитов. А также кризисный период при вступлении в подростковый возраст (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет). Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов. Органы иммунной системы, прежде всего вилочковая железа, начинают подвергаться обратному развитию — инволюции. После некоторого спада отмечается новый подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний [7]. Дополнительная витаминно-минеральная коррекция в данном случае поможет организму ребенка пройти через подобные испытания с меньшими потерями для здоровья.

Кроме того, вступление подростка в пубертатный период таит в себе еще одну опасность в отношении витаминно-минеральной недостаточности, а именно нарастающий дефицит кальция. Повышенный расход данного минерала связан с интенсивным ростом ребенка. Положение усугубляется тем, что недостаточность кальция — это и без того довольно распространенное явление для детского организма в независимости от возраста [8]. От того какое количество кальция, жирорастворимых витаминов и витаминов группы В получит организм подростка в это время, будет зависеть и здоровье в целом, и прочность костей в течение всей жизни, а также нормальное развитие и работа многих органов и систем.

На основании проведенного анализа литературных данных можно сделать вывод, что витаминно-минеральная коррекция у школьников в осенний период уместна и целесообразна.

Встает вопрос: как из огромного множества комплексов, представленных на сегодняшний момент на фармацевтическом рынке, выбрать тот единственный, который подойдет конкретному ребенку.

Мы предлагаем врачам-педиатрам воспользоваться простым алгоритмом, которому дали название

**Таблица.** Рекомендуемая суточная потребность в витаминах (Goodman & Gilman's «The pharmacological Basis of Therapeutics». Eight Edition. — 2002. — V. 2)

| Категория                           | Возраст, годы | Витамины |       |       |        |       |                     |                     |                     |                     |                     |                       |        |        |
|-------------------------------------|---------------|----------|-------|-------|--------|-------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------|--------|
|                                     |               | А, МЕ    | Е, МЕ | Д, МЕ | К, мкг | С, мг | В <sub>1</sub> , мг | В <sub>2</sub> , мг | В <sub>5</sub> , мг | В <sub>6</sub> , мг | В <sub>с</sub> , мг | В <sub>12</sub> , мкг | РР, мг | Н, мкг |
| Грудные дети                        | 0–0,5         | 1250     | 3     | 300   | 5      | 30    | 0,3                 | 0,4                 | 2                   | 0,3                 | 0,025               | 0,3                   | 5      | 10     |
|                                     | 0,5–1         | 1250     | 4     | 400   | 10     | 35    | 0,4                 | 0,5                 | 3                   | 0,6                 | 0,035               | 0,5                   | 6      | 15     |
| Дети в возрасте от 1 года до 14 лет | 1–3           | 1340     | 6     | 400   | 15     | 40    | 0,7                 | 0,8                 | 3                   | 1                   | 0,05                | 0,7                   | 9      | 20     |
|                                     | 4–6           | 1670     | 7     | 400   | 20     | 45    | 0,9                 | 1,1                 | 4                   | 1,1                 | 0,075               | 1                     | 12     | 25     |
|                                     | 7–10          | 2335     | 7     | 400   | 30     | 45    | 1                   | 1,2                 | 5                   | 1,4                 | 0,1                 | 1,4                   | 7      | 30     |
|                                     | 11–14         | 3333     | 10    | 400   | 45     | 50    | 1,3                 | 1,5                 | 4–7                 | 1,7                 | 0,15                | 2                     | 17     | 30–100 |

# 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.У.10955.12.08 от 19.12.2008 г.»



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

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

«Правило четырех «О» (выбор препарата проводится по четырем критериям). И для наглядности рассмотрим как применять данный алгоритм на примере конкретного витаминно-минерального комплекса.

**Первый критерий: оптимальные премиксы.** Премиксы — это исходные ингредиенты в производстве витаминно-минеральных комплексов. Основными производителями премиксов являются такие страны, как Швейцария и Китай. От исходного сырья (премиксов) во многом будет зависеть качество выпускаемого препарата. К сожалению, на упаковке витаминно-минерального комплекса не указывается страна-производитель премиксов. Получить данную информацию можно только у представителей фармацевтических компаний-производителей.

Например: препараты серии «Пиковит» — это линия витаминно-минеральных комплексов для детей, выпускаемых в различных лекарственных формах (сироп, таблетки, покрытые оболочкой, жевательные таблетки), комбинациях и дозировках витаминов и минералов, что позволяет использовать их у детей и подростков в возрасте от 1 года до 14 лет. Препараты этой серии пользуются заслуженной популярностью среди врачей и родителей. Кроме того, «Пиковит» пастилки (таблетки, покрытые оболочкой) и «Пиковит» сироп рекомендованы к применению ведущими специалистами Союза педиатров России. Препарат производится в Словении фармацевтической компанией КРКА. Следует отметить, что все витаминно-минеральные препараты этой компании производятся на швейцарских субстанциях (премиксах).

**Второй критерий: оптимальный состав.** Существенными для потребителя преимуществами (более выраженной эффективностью, меньшей вероятностью развития нежелательных реакций) отличаются лишь самые современные комплексные препараты, при создании которых производители учитывали принцип взаимодействия компонентов. Важно, какие конкретно сочетания витаминов и минералов используются в производстве отдельно взятого препарата, насколько это сочетание эффективно, безопасно и фармакологически оправдано [9].

Необходимо учитывать технологическую несовместимость, биохимическое и фармакологическое взаимодействие. В этой связи хочется сказать об особенностях детских готовых лекарственных форм, а именно: детям в возрасте до 2 лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов, так как последние (особенно микроэлементы) приводят к активизации ферментов. Детям противопоказан витамин К, так как риск от его приема превышает возможную пользу (влияние на реологию крови и иммунные процессы). Еще одним способом борьбы с возможными неблагоприятными реакциями на детские готовые лекарственные формы является использование менее «опасных» в этом отношении форм витаминов (например, никотиамида, а не никотиновой кислоты; витамина D<sub>3</sub>, а не D). К витамину С в педиатрии следует относиться с осторожностью, так как в комплексе с парацетамолом он активирует онкоген [4].

В педиатрии необходимо снижать вероятность развития и степень выраженности проявления некото-

рых реакций аллергического типа (индивидуальная непереносимость). Поэтому предъявляются высокие требования к красителям, ароматизаторам, корректорам вкуса. Для каждой возрастной категории детей, каждой целевой группы вопросы оптимального состава готовых лекарственных форм чрезвычайно важны. Так, например, состав препарата «Пиковит форте» специально усилен витаминами группы В, а в препарате «Пиковит Д» отсутствует сахар.

Следует отметить, что самостоятельно разобраться в оптимальности состава того или иного витаминно-минерального комплекса практикующему врачу достаточно сложно. На примере препарата «Пиковит», который выпускается в виде таблеток и сиропа, рассмотрим этот аспект. В жидкой лекарственной форме несовместимы медь, железо, а также витамины А и Е (фармацевтическое взаимодействие). При разработке состава витаминного комплекса, выпускаемого в виде сиропа, были учтены все возможные взаимодействия компонентов. В препарат не вошли минералы, так как детям младшего возраста их применение не целесообразно. Кроме того, налицо замена более токсичных веществ на менее (витамин D представлен в виде D<sub>3</sub>, используется не никотиновая кислота, а никотинамид).

**Третий критерий: оптимальные концентрации.** Современные комплексы содержат обычно все 13 общепризнанных витаминов и порядка 16 микроэлементов в дозировках, обеспечивающих физиологические потребности. Отечественная школа педиатрии придерживается принципа профилактики, так как ее своевременное начало поможет предотвратить печальные последствия развившихся витаминodefицитов. Массовая профилактика гиповитаминозов по рекомендациям ВОЗ и FDA проводится витаминами в дозах, не превышающих суточную потребность [10].

Достаточно сказать, что новинка — жевательные таблетки «Пиковит Комплекс», содержит селен в концентрации 8 мкг, что соответствует пятой части суточной рекомендованной дозы. На наш взгляд, это представляется абсолютно оправданным, поскольку недостаток селена в значительной степени влияет на иммунную систему детей, однако его передозировка проявляется массой побочных явлений. Физиологичной, нетоксичной формой селен представлен в пищевых продуктах (сливочное масло, обогащенное селеном, продукты, полученные из растений, выращенных на почвах или в растворах, обогащенных селеном). Капуста брокколи, водоросль спирулина, чеснок — природные концентраты селена [2].

«Пиковит плюс» отличает безопасная доза биотина 25 мкг, адекватная доза йода 40 мкг (калия йодида), адекватная доза цинка 5 мг. Аскорбиновая кислота представлена в дозировке, исключающей токсичный эффект при совместном присутствии с парацетамолом, что чрезвычайно важно для детского организма.

**Четвертый критерий: оптимальная технология.** Под технологией понимается: производственные мощности, используемое оборудование и непосредственно конкретный технологический процесс получения препарата. Технологию производства определяют стандарты, которым соответствует выпускаемая продукция, ее

качество, эффективность и безопасность. Достаточно сказать, что усвояемость некоторых витаминов и минералов из таблеток, полученных по технологии прессования и дражирования на 30–50% ниже, чем из комплексов, полученных по технологии микрокапсулирования [11].

Витамины компании KRKA выпускаются на заводе по производству твердых фармацевтических форм «Нотол», расположенном в Словении. Отличает данное производство уникальная технология вертикальной подачи материалов. Производство управляется компьютерами при помощи эффективной многоуровневой системы. Для того чтобы практикующий врач-педиатр мог сделать вывод по четвертому критерию отбора, необходимо получить данную информацию у представителей компании-производителя, так как подобные сведения также не указаны на первичной упаковке препарата.

Выпускаемые компанией KRKA витаминно-минеральные комплексы, и в частности «Пиковит», соответствует всем международным стандартам качества, разработанным для фармацевтической продукции. В настоящее время выделяют 3 основных стандарта фармацевтического производства: GMP, ISO серии 9000 и OHSAS 18001:1999. Международный стандарт GMP (Good Manufactured Practice) включает в себя достаточно обширный ряд показателей: параметры каждого производственного этапа — от материала, из

которого сделан пол в цехе, и количества микроорганизмов на кубометр воздуха до одежды сотрудников и маркировки, наносимой на упаковку продукции. Стандарт ISO серии 9000 определяет требования к системам менеджмента организаций, основные положения и термины, рекомендации по улучшению деятельности организации, требования к проведению аудитов систем менеджмента качества и охраны окружающей среды. Системы менеджмента профессиональной безопасности и здоровья отражены в стандарте OHSAS 18001:1999. Страны Евросоюза используют данный стандарт при проведении сертификации систем менеджмента в области охраны труда и предупреждения профессиональных заболеваний.

Таким образом, еще раз следует подчеркнуть, что витаминно-минеральная коррекция школьникам в осенний период необходима и целесообразна. Особое внимание в свете данной проблематики следует обратить на первоклассников, учеников выпускных классов и подростков, вступивших в пубертатный период. Эффективным критерием отбора витаминно-минерального комплекса является алгоритм «Правило четырех «О»: использование оптимальных премиксов, оптимальный состав, оптимальные концентрации и оптимальная технология. «Пиковит» в качестве препарата для коррекции недостаточности эссенциальных веществ в осенний период у школьников соответствует всем 4 заявленным критериям отбора.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоров В.Н., Раков А.А., Потапов П.П. Фармакология гормонов, витаминов и ферментов: Учебное пособие для врачей, провизоров, ординаторов и студентов медицинских вузов. — Изд. 3-е. — Ярославль: Ремдер, 2006. — 60 с.
2. Громова О.А. Витаминные и минеральные препараты // Фармацевтический вестник. — 2003. — № 2. — С. 16–18.
3. Спиричев В.Б. Витаминдефицитные состояния у детей // Парафармацевтика. — 2002. — № 5. — С. 25–29.
4. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей // Физиология роста и развития детей и подростков / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515–545.
5. Кукуес В.Г., Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. — М.: Палея-М, 2001. — 489 с.
6. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия. — Хабаровск, 2004. — 210 с.
7. Шабанов Н.П. Детские болезни. — М., 1993. — С. 86–94.
8. Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В. Дефицит витаминов у детей: современные возможности коррекции // Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 48–51.
9. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: ОНИКС XXI век — Мир, 2004. — 215 с.
10. Нормы физиологических потребностей для детей разного возраста в основных пищевых веществах и энергии. Минздрав РФ, 1991.
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // Вопросы питания. — 2006. — № 1. — С. 30–39.

#### Письмо в редакцию

Передаю большую благодарность профессору Баранову и профессору Намазовой за предоставленную возможность участвовать работе Московского IV Европейского конгресса педиатров! Я убежден, что это был абсолютный успех! Я смог насладиться и научной, и изумитель-

ной социальной программой. Кроме того, хочу сказать, что организация конгресса была превосходна. Еще раз спасибо. Надеюсь, что у меня будет возможность посетить Москву еще раз, так как в этой раз в связи с большой занятостью научной частью Конгресса я смог осмотреть

только небольшую часть этого замечательного города.

Наилучшие пожелания!

*Petr Pohunek,  
руководитель отдела респираторных  
болезней педиатрической клиники  
Университета Праги (Чехия)*

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Каша — важнейший вид прикорма у детей раннего возраста

### Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 123373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38

Статья поступила: 29.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Правильное сбалансированное питание детей раннего возраста является одним из наиболее важных факторов для оптимального роста и развития ребенка, а также для формирования его здоровья. Одним из ведущих видов прикорма являются злаковые прикормы — каши. При выборе злаковых продуктов для детей раннего возраста необходимо руководствоваться тем, что они являются источником сложных углеводов, белка и аминокислот, микроэлементов, витаминов и пищевых волокон.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, прикорм, злаковые, аминокислоты, каши.

Правильное питание является одним из наиболее важных факторов для оптимального развития и здоровья ребенка [1–5]. Естественное вскармливание отвечает всем потребностям ребенка грудного возраста в пищевых веществах. Женское молоко является единственным видом пищи, полностью приспособленным к «ограниченным возможностям» пищеварительного тракта младенца. Для переваривания, абсорбции, транспортировки и усвоения пищевых веществ необходим зрелый желудочно-кишечный тракт, достаточное количество и высокая активность пищеварительных ферментов, солей желчных кислот и т.д. Грудное молоко, помимо основных пищевых веществ, содержит гормоны, высокоактивные ферменты, иммунологические факторы.

Однако к возрасту ребенка 4–6 мес вне зависимости от характера вскармливания необходимо введение продуктов прикорма, обогащающих рацион питания белками животного и растительного происхождения, длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами,

углеводами (крахмалом, сахарозой, фруктозой, глюкозой), разнообразными пищевыми волокнами, органическими кислотами, витаминами, макро- и микроэлементами [6–8]. Эти продукты имеют различные вкусовые качества, развивают не только вкус, но и стимулируют аппетит. Они обладают различной консистенцией, оказывая влияние на двигательную активность пищеварительного тракта. Введение продуктов прикорма стимулирует ферментативную активность желудочно-кишечного тракта, развивает жевательный аппарат. Введение продуктов прикорма является важнейшим этапом жизни ребенка первого года жизни, поскольку в этот период жизни младенца повышается потребность в белках, жирах, углеводах, минеральных веществах и витаминах за счет возрастающей двигательной активности.

Каши — наиболее удобный продукт прикорма, являющийся своеобразным мостиком для постепенного перехода от материнского молока к твердой пище [7–10]. Кроме того, каши являются важнейшим источником бел-

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

## Porridge — the main type of additional food in infants

The balanced proper nutrition in infants is the one of the main factors of optimal children's growth and development, and of their health forming. One of the leading types of additional food is cereal food stuffs — porridge. The choice of cereal food stuffs for infants must be held not only with the fact, that porridge is the source of complex carbohydrates, but that it is a source of protein, amino acids, microelements, vitamins, and dietary fibers.

**Key words:** infants, additional food, cereals, amino acids, porridge.

ков растительного происхождения, разнообразных углеводов (особенно крахмала, содержание которого в крупе достигает 60–70%), пищевых волокон, микроэлементов (железа, селена, йода, меди, цинка и др.), витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР и др.). Содержание жиров зависит от вида крупы (например, в манной крупе — 0,7%, в овсяной крупе — 6,9%). Пищевая ценность зерна зависит от его химического состава, а также определяется усвояемостью веществ, содержащихся в нем [11–13]. В России наиболее популярными кашами для детей раннего возраста в настоящее время являются гречневая, овсяная и рисовая каши.

Известно, что впервые **гречику** стали выращивать в Китае. Из нее производят два вида крупы — ядрицу (целые зерна) и продел (колотые зерна). Гречневая крупа характеризуется высокой биологической ценностью, является источником растительных белков, богатых незаменимыми аминокислотами. До того как гречку стали активно использовать в питании, около 75% этого зерна использовалось для корма домашнего скота и птицы, 5–6% — для посева и лишь остаток — для производства гречишной муки. Интерес к этой крупе возрос с 70-х годов прошлого века, когда был исследован ее аминокислотный состав, превосходящий по ценности все остальные злаки, в том числе и овес, содержащий незаменимые аминокислоты (табл. 1). Сочетание гречки с пшеницей в пропорции 1:1 по пищевой ценности равнозначно постной говядине. В гречневой крупе содержится много углеводов, в частности крахмала (до 74%), который присутствует в виде мелких округлых или многогранных гранул. Основным углеводом гречневой крупы является сахароза. Жировой состав гречки представлен ненасыщенными жирными кислотами (олеиновой и пальмитиновой). Содержание клетчатки — около 2%. Благодаря высокому уровню витамина Е, обладающего антиоксидантными свойствами, крупа хорошо сохраняется. Ввиду того, что основная часть зародыша гречихи расположена внутри эндосперма и сохраняется при шелушении, гречневая крупа содержит самый высокий уровень среди других злаков витаминов В<sub>2</sub>, РР, калия, железа, магния, меди, цинка. В гречке содержится и оптимальное соотношение органических кислот — лимонной, щавелевой и яблочной. Гречка не содержит глютена.

**Рис** является злаковым продуктом, обладающим наименьшей пищевой ценностью. Из риса производят обыкновенную, быстрорастворимую шлифованную и дробленую рисовую крупу, чистый рис, бурый рис, золотистый рис и т.д. Содержание белка в рисовой крупе самое низкое по сравнению со всеми другими злаковыми, но аминокислотный состав полноценный, а биодоступность аминокислот даже выше, чем из пшеницы. Рисовая крупа богата сложными углеводами, особенно крахмалом (до 85% сухого вещества). В рисе мало липидов (0,7%), они в основном представлены ненасыщенными жирными кислотами (линолевой). Рис является диетическим продуктом, гранулы крахмала в нем мелкие, хорошо развариваются. В рисе мало сахаров, витаминов и клетчатки. Рисовая крупа не содержит глютена. В ней высокое содержание витамина Е и фолиевой кислоты.

**Овес** в России стали выращивать в VII веке нашей эры. Из него производят овсяную крупу, хлопья и толокно. Эти продукты обладают высокой биологической ценностью, оказывают влияние на пищеварительный тракт, иммунную систему, обмен веществ и т.д. Основой овсяной крупы являются углеводы, однако содержание крахмала в ней существенно ниже (62%) по сравнению с другими крупами. Сахара овсяной крупы представлены сахарозой. В этой крупе много клетчатки (3,2%) и пентозанов (5–7%), за счет чего при разваривании каша становится вязкой. Белки овсяной крупы близки к белковому составу гречки

**Таблица 1.** Аминокислотный состав гречневой крупы [14]

| Аминокислоты         | Зерно, % | Крупа, % |
|----------------------|----------|----------|
| Глутаминовая кислота | 1,99     | 2,72     |
| Аргинин              | 1,47     | 2,01     |
| Валин                | 0,85     | 1,17     |
| Лейцин               | 0,75     | 1,02     |
| Лизин                | 0,66     | 0,90     |
| Глицин               | 0,61     | 0,83     |
| Фенилаланин          | 0,46     | 0,63     |
| Серин                | 0,46     | 0,62     |
| Аланин               | 0,45     | 0,61     |
| Треонин              | 0,43     | 0,58     |
| Пролин               | 0,41     | 0,55     |
| Изолейцин            | 0,39     | 0,53     |
| Тирозин              | 0,23     | 0,32     |
| Гистидин             | 0,23     | 0,32     |
| Цистеин              | 0,18     | 0,25     |
| Метионин             | 0,15     | 0,21     |
| Триптофан            | 0,14     | 0,19     |

и содержат все незаменимые аминокислоты, включая метионин, влияющий на функционирование центральной нервной системы. В овсе самое высокое содержание аминокислоты лизина. Уровень липидов довольно высокий (около 7%), что позволяет рекомендовать этот продукт пациентам с недостаточной массой тела. Овес содержит 10% нерастворимых пищевых волокон (бета-глюканов), которые способствуют снижению уровня холестерина в плазме крови, тем самым снижая риск развития атеросклероза. В овсяной крупе много витаминов группы В, РР, Е. Состав овсяной крупы представлен в табл. 2. Существенным недостатком овсяной крупы является связь фосфора с фитиновой кислотой.

**Ячмень** по сравнению с пшеницей содержит в 2 раза больше жирных кислот, на 40% больше пищевых волокон, на 68% больше тиамина, на 250% — рибофлавина, на 38% — лизина. Из ячменя путем специальной обработки готовят перловую (в зависимости от объема крупинки — пяти размеров) и ячневую крупы (три размера). Химический состав перловой и ячневой круп отличает друг от друга, поскольку они проходят разную обработку. Ячневая крупа представляет собой частицы дробленого ядра различной величины и формы, полностью освобожденные от цветковых пленок и частично от плодовых оболочек. Перловая крупа производится из зерен ячменя, путем очистки от наружной оболочки, шлифовки и полировки. Перловая крупа содержит много белка (9,3 г/100 г продукта), крахмала (65,6 г/100 г). Благодаря невысокому содержанию жира (1,1 г/100 г) и большому количеству клетчатки данный продукт рекомендуется детям с избыточной массой тела. В перловой крупе содержится натрий, калий, кальций, магний, железо, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР. В ней самое высокое содержание фосфора по сравнению с другими крупами.

Таблица 2. Состав овса (в 100 г) [15]

| Показатели                    | Мука овсяная диетическая | Хлопья «Геркулес» | Зерно овса |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------|------------|
| Энергетическая ценность, ккал | 369                      | 352               | 316        |
| Белок, г                      | 13,0                     | 12,3              | 10,0       |
| Углеводы, г                   | 64,9                     | 61,8              | 55,1       |
| Жир, г                        | 6,8                      | 6,2               | 6,2        |
| Насыщенные жирные кислоты, %  | 1,1                      | 1,4               | 1,0        |
| Пищевые волокна, г            | 4,5                      | 6,0               | 12,0       |
| Тиамин, мг                    | 0,35                     | 0,45              | 0,47       |
| Рибофлавин, мг                | 0,10                     | 0,10              | 0,12       |
| Витамин РР, мг                | 1,0                      | 1,0               | 1,5        |
| Натрий, мг                    | 21                       | 20                | 37         |
| Калий, мг                     | 280                      | 330               | 421        |
| Кальций, мг                   | 46                       | 52                | 117        |
| Фосфор, мг                    | 350                      | 328               | 361        |
| Магний, мг                    | 110                      | 129               | 135        |
| Железо, мг                    | 3,6                      | 3,6               | 5,5        |

**Кукурузная крупа** производится из зерен кукурузы. В зависимости от способа обработки и размера крупинок выделяют шлифованную, крупную и мелкую кукурузную крупу. Она содержит микроэлементы (кремний, железо, фосфор, магний, цинк), полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3. Из всех злаковых кукурузная крупа содержит самое большое количество витамина А. Как и в большинстве злаковых, в кукурузе мало аминокислоты лизина. Кукуруза не содержит глютена.

**Пшеничную крупу** производят из проса, из которого предварительно удаляют цветковые пленки, семенные и плодовые оболочки, зародыш (частично или полностью). Пшено отличается высокой калорийностью и усвояемостью. В продукте 12–15% белка, содержащего незаменимые аминокислоты. В пшене низкое содержание аминокислоты лизина. В этой крупе много крахмала (до 75%) в виде мелких зерен. Помимо крахмала, в пшене есть сахар (2%), 0,5–0,8% клетчатки. В пшеничной крупе много липидов (от 2,6 до 3,7%), содержащих большое количество ненасыщенных жирных кислот. Зерно богато витаминами группы В, макро- и микроэлементами (фосфор, магний, железо, цинк, медь, марганец). Пшено не содержит глютена.

**Пшеничная крупа** производится из зерен твердой пшеницы (манная крупа) и при шлифовании зерен в зависимости от размера крупинок — Полтавская и Артек. Пшеничная крупа отличается высоким содержанием белка (14,8%), крахмала (80%). Среди липидов преобладает линолевая кислота. Пшеничная крупа содержит мало минеральных веществ и много фитатов.

Пищевая ценность безмолочных каш определяется пищевой ценностью входящих в их состав зерновых. Разнообразие диеты ребенка с чередованием различных каш позволяет оптимизировать его питание. Так, по данным И. М. Скурихина (1987), наиболее высокое содержание белка в гречневой крупе (12,6 г/100 г). Существенно ниже его содержание в рисовой (7,0 г/100 г) и кукурузной (8,3 г/100 г) крупах [12, 13]. Наиболее богата пищевыми волокнами гречневая крупа (1,1 г/100 г), в 5,5 раза ниже

их содержание в манной крупе (0,2 г/100 г). Наибольшее содержание жира в овсяной крупе (6,2 г/100 г), наименьшее — в манной крупе (1,0 г/100 г). Самое высокое содержание витамина В<sub>1</sub> в гречневой, овсяной, пшеничной, В<sub>6</sub> — в ячневой, пшеничной и гречневой, В<sub>2</sub> и РР — в гречневой крупах. Наиболее богаты калием гречневая и овсяная крупы, бедна — рисовая крупа. Наиболее высокий уровень кальция — в овсяной, низкий — в рисовой крупе. В гречневой крупе содержание магния в 4 раза выше по сравнению с рисовой, железа — в 6 раз выше по сравнению с рисовой крупой. Богата йодом кукурузная крупа, отсутствует йод в манной и ячневой крупах. Содержание марганца максимально в овсяной крупе, минимально — в кукурузной. Высокий уровень хрома определяется в кукурузной крупе, отсутствует хром — в овсяной и ячневой крупах. Максимальное содержание цинка — в овсяной крупе, минимальное — в кукурузной. Обращает на себя внимание, что самая минимальная пищевая ценность у манной каши, пользующейся большой популярностью благодаря легкости приготовления у старшего поколения нашей страны. В ней низкое содержание белка, пищевых волокон, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, калия, магния, фосфора, железа, меди, марганца, цинка, хрома, в ней практически отсутствует йод. Высокое содержание пищевых волокон в гречневой, пшеничной и овсяных кашах, низкое — в манной и рисовой крупах. Таким образом, детям с запорами показаны гречневая, пшеничная и овсяные каши, а детям с неустойчивым стулом и склонностью к поносам — рисовая каша. Детям с дефицитом массы тела рекомендуются гречневая и овсяная каши. В последние годы выпускается большое количество «готовых к употреблению» каш промышленного производства для детского питания. Для производства этих каш используется экологически чистое, химически и микробиологически безопасное сырье (табл. 3). Каши промышленного производства имеют гарантированный химический состав и измельчены в соответствии с возрастными особенностями желудочно-кишечного тракта ребенка.

**Таблица 3.** Виды каш промышленного производства

|                                                    |                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сухие каши, не требующие варки (восстанавливаемые) | Молочные (однозлаковые)                                                                                                                      |
|                                                    | Безмолочные: <ul style="list-style-type: none"> <li>• мультизлаковые</li> <li>• с добавками фруктов, орехов</li> <li>• типа мюсли</li> </ul> |
| Каши, готовые к употреблению                       | Молочные                                                                                                                                     |
|                                                    | Безмолочные (с добавлением фруктов, какао и т.д.)                                                                                            |

В настоящее время для профилактики дефицита железа обогащенные железом злаковые продукты широко используются в качестве прикорма у детей 2-го полугодия жизни. Известно, что многие злаки содержат в значительном количестве фитаты, которые способны негативно влиять на всасывание железа и цинка (фитиновая кислота снижает биодоступность железа). В ходе исследования, проведенного в Швеции Т. Lind и соавт. (2003), не получено убедительных данных относительно того, что снижение содержания фитатов в продуктах прикорма может влиять на запасы железа и цинка в организме детей, по крайней мере при условии использования в питании детей злаковых продуктов, обогащенных железом и содержащих адекватное количество аскорбиновой кислоты [16].

Каши являются источником пищевых волокон. Вопрос о норме потребления пищевых волокон у детей первых 2 лет жизни является дискуссионным. Согласно рекомендациям Американской педиатрической академии, у детей старше 2 лет суточное потребление пищевых волокон должно составлять:  $X$  (возраст в годах) + 5 г/сут [17]. Однако в отношении потребления пищевых волокон у детей младше 2 лет существуют различные взгляды. Так, С. Agostoni и соавт. (1995) полагают, что диета детей в возрасте 6–12 мес должна включать 5 г/сутки пищевых волокон, а в возрасте 2 лет — 7 г/сут [18]. N. Moore и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование, целью которого явилась оценка переносимости и влияния на состояние желудочно-кишечного тракта злаковых продуктов, обогащенных фруктоолигоса-



**Я заказывала  
столик...  
и кашу!**



## Тема на сегодня: Каши Тёма

- Традиционные прикормы позволяют сохранить баланс по уровню углеводов и белков в рационе ребенка первого года жизни
- Технология бережной обработки зерна сохраняет природное содержание витаминов и микроэлементов в злаках
- Обогащение витаминами и минералами помогает создать полноценный сбалансированный рацион, обеспечивающий нормальный рост и развитие ребенка
- Обогащение пребиотиком – инулином – обеспечивает бифидогенное действие и регулирует функции желудочно-кишечного тракта



При необходимости проконсультируйтесь у специалиста.



[www.mir-tema.ru](http://www.mir-tema.ru)

Это твой мир



**Таблица 4.** Состав каш торговой марки «Тёма»

|             |                  |                                                               |
|-------------|------------------|---------------------------------------------------------------|
| Безмолочные | Без глютена      | Рисово-гречневая с яблоком (с 5 мес)                          |
|             |                  | Рисовая низкоаллергенная каша с пребиотиками (с 4 мес)        |
| Молочные    | Глютенсодержащие | Овсяная каша с бананом (с 6 мес)                              |
|             |                  | Каша из 3 злаков (рис, кукуруза, пшеница) (с 6 мес)           |
|             |                  | Каша из 5 злаков (гречка, рис, пшеница, рожь, овес) (с 6 мес) |
|             | Без глютена      | Гречневая (с 4 мес)                                           |

харидами (ФОС) [19]. Авторы доказали, что употребление продуктов, обогащенных ФОС, способствует более мягкому и регулярному стулу у детей без развития диареи. В ходе исследования отрицательных эффектов ФОС выявлено не было, показатели роста в основной и контрольной группах не различались.

В настоящее время каши для детского питания обогащаются пребиотиками, оказывающими положительное влияние на рост нормальной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий). В качестве пребиотика могут использоваться фруктоолигосахариды, инулин. Детям в возрасте 8–11 мес можно рекомендовать специальные каши — мюсли, содержащие сухофрукты, орехи, хлопья из круп.

Компания ЮНИМИЛК при изготовлении каш «Тёма» использует технологию бережной обработки зерна, включающей на первом этапе тщательную многоступенчатую очистку зерна с последующей деликатной его шлифовкой, позволяющей сохранить все витамины, содержащиеся в злаках. Молотое зерно сушат на герметичной вальцовой сушилке, которая исключает контакт с воздухом и не допускает окисления. Каши из такой муки сочетают в себе хороший вкус и максимальную пользу для здоровья ребенка.

Особенностями каш «Тёма» являются:

- изготовление их из молока и круп высшего качества;
- использование только натуральных компонентов (например, фруктовое пюре);
- дополнительное обогащение витаминно-минеральным комплексом, включающим 13 витаминов и 5 минеральных веществ.

Первая каша ребенка должна быть без глютена, монокомпонентной (из одной крупы), не содержать никаких добавок (например, каша гречневая «Тёма»; табл. 4). Начиная с возраста 6–8 мес детям с нормальным стулом, достаточной прибавкой в массе вводятся глютенсодержащие каши, а также каши мультизлаковые с добавками фруктов, орехов, какао, меда (например, каша из 3 или 5 злаков «Тёма»). Молочные каши обычно разводятся специальной водой для детского питания. Пищевая ценность каш при добавлении молока существенно повышается, так как молоко является источником белка, жира, кальция, витаминов А, В<sub>2</sub> и др. Здоровым детям рекомендуются только молочные каши, а в случае аллергии к белкам коровьего молока — безмолочные каши, которые разводятся той лечебной смесью (гипоаллергенная, на основе гидролизата белка, безлактозная, низколактозная и т.д.), которую получает ребенок.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2008. — С. 5.
2. Питание здорового и больного ребенка: Пособие для врачей / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М., 2007. — С. 32–37.
3. Конь И.Я. Питание детей первого года жизни: современные представления // Педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 63–71.
4. Захарова И.Н., Лыкина Е.В. Последствия неправильного вскармливания детей // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 40–46.
5. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М.: МИА, 2004. — 682 с.
6. Сорвачева Т.Н., Куркова В.И., Сафронова А.И. и др. Обоснование оптимальных сроков введения злаковых продуктов прикорма в рацион здоровых детей 1-го года жизни // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 6. — С. 61–63.
7. Конь И.Я. Каши в питании детей первого года жизни // Детский доктор. — 1999. — № 2. — С. 70–74.
8. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и др. Современные каши промышленного производства в питании детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 61–64.
9. Конь И.Я., Булатова Е.М., Абрамова Т.В. и др. Каши в питании детей раннего возраста: Пособие для педиатров. — М., 2006.
10. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Куркова В.И. и др. Каши в питании детей первого года жизни // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 52–60.
11. Lasztity R. The chemistry of cereal proteins. — 1996. — P. 7–16.
12. Химический состав пищевых продуктов: том II / Под ред. И.М. Скурихина. — М., 1987. — 359 с.
13. Химический состав пищевых продуктов: том I / Под ред. И.М. Скурихина. — М., 1987. — 224 с.
14. Robinson R.G. The Buckwheat crop in Minnesota // Agricultural Experiment Station Bulletin. — 1980. — 539 p.
15. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. — М.: Дели принт, 2008. — С. 144–145.
16. Lind T., Lonnerdal B., Persson L. et al. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — V. 78, № 1. — P. 168–175.
17. Williams C. Importance of dietary fiber in childhood // J. Am. Diet. Assoc. — 1995. — V. 95, № 10. — P. 1140–1146.
18. Agostoni C., Riva E., Giovannini M. Dietary fiber in weaning foods in young children // Pediatrics. — 1995. — V. 96, № 5. — P. 1002–1005.
19. Moore N., Chao C., Yang L. et al. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial // Br. J. Nutrition. — 2003. — № 90. — P. 581–587.

Т.В. Бородулина

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

## Особенности физического и нервно-психического развития детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка

### Контактная информация:

Бородулина Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Уральской государственной медицинской академии

Адрес: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 353-90-66

Статья поступила: 02.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

Обследованы 148 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, воспитывающиеся в семьях с родителями и в условиях дома ребенка. Установлено, что дети, воспитывающиеся в доме ребенка, чаще характеризуются задержкой физического и нервно-психического развития.

**Ключевые слова:** дети, физическое и нервно-психическое развитие.

121

Здоровье детей раннего возраста во многом определяется влиянием биологических, психофизиологических и социальных факторов при неодинаковом доминирующем их значении в разные возрастные периоды. Так, в период новорожденности и в течение первого года жизни на 1-м месте по силе повреждающего воздействия стоят факторы биологического генеза и средово-психические воздействия. На 2-м году жизни преобладает влияние факторов социального генеза и средово-гигиенические воздействия [1, 2].

В процессе онтогенеза генетическая информация реализуется поэтапно, при этом важную роль играет окру-

жающая среда. Отсутствие надлежащих условий жизни зачастую ведет к задержке физического и нервно-психического развития [2, 3]. Известно, что рост и развитие ребенка во многом зависят от характера вскармливания и питания. Сбалансированный рацион питания играет ключевую роль в формировании здоровья детей уже на первом году жизни [4].

Физическое и нервно-психическое развитие — одни из наиболее важных критериев для определения качества здоровья детей. В Свердловской области разработаны и утверждены региональные оценочные таблицы, позволяющие комплексно охарактеризовать физиче-

T.V. Borodulina

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

## Peculiarities of physical and neuro-psychical development of children, educated in children's homes

148 children under the age from 1 month to 3 years old, educated in families with parents and in children's homes were examined in this trial. It was proved that children from children's home more frequently have delay of physical and neuro-psychical development.

**Key words:** children, physical and neuro-psychical development.

ское развитие ребенка. Согласно рекомендациям ВОЗ, эта оценка включает определение уровня биологической зрелости (по таким показателям, как длина тела, сроки прорезывания молочных зубов, уровень нервно-психического развития) и характеристику морфофункционального статуса (по соотношению массы тела и окружности грудной клетки с длиной тела) [5, 6].

Контроль за нервно-психическим развитием основывается на изучении объективных закономерностей развития ребенка. В каждом возрастном периоде выделены ведущие виды деятельности, уровень развития которых оценивается согласно методическим рекомендациям Г.В. Пантюхиной и соавт. «Диагностика нервно-психического развития детей первых 3 лет жизни» (Москва, 1996). На первом году жизни контролируются развитие зрительных и слуховых реакций, эмоции, движения общие и движения руки, формирование активной речи и понимание речи, умения в процессе кормления и навыки. На втором году — понимание речи и активная речь, сенсорное развитие, игра и действия с предметами, движения и навыки. На третьем году проводится оценка активной речи, сенсорного развития, игры, конструктивной и изобразительной деятельности, движений и навыков.

Известно, что в формировании психической деятельности ребенка с первых месяцев жизни важную роль играет воспитание, которое не могут в полной мере получить дети, помещенные в закрытые учреждения — дома ребенка [3]. Стереотипность интерьера групп и подходов к детям, ограничение индивидуального общения со взрослыми и контакта с внешним миром способствуют снижению функциональной активности ЦНС и задержке нервно-психического развития.

Ниже представлены результаты оценки физического и нервно-психического развития детей грудного и раннего возраста, воспитывающихся в условиях дома ребенка, и их сравнение с аналогичными характеристиками детей, живущих с родителями.

Обследованы 148 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, из них 72 (в возрасте до 1 года — 37, с 1 года до 3 лет — 35 детей) воспитывались в условиях дома ребенка, 76 — в семьях с родителями (в возрасте до 1 года — 30, от 1 года до 3 лет — 46 детей). Комплексная оценка

физического и нервно-психического развития проводилась в декретированные сроки в динамике роста: на первом году жизни — 1 раз в месяц, на втором — 1 раз в 3 мес, на третьем — 1 раз в 6 мес.

При оценке физического развития установлено, что на первом году жизни каждый второй «домашний» ребенок (56,7%) имеет физическое развитие (по уровню биологической зрелости), соответствующее паспортному возрасту (табл. 1). Среди воспитанников дома ребенка таких детей оказалось в 3 раза меньше (18,9%). Большинство детей дома ребенка на первом году жизни (78,4%) отстают в физическом развитии. Это проявляется меньшей длиной тела, замедленными темпами прорезывания зубов, задержкой нервно-психического развития. Среди «домашних» детей первого года жизни достоверно чаще встречаются дети (30%) с опережением физического развития по показателю длины тела. В раннем возрасте в обеих группах отмечена тенденция к увеличению доли детей, отстающих в физическом развитии (47,8% среди «домашних» детей и 80% — среди воспитанников дома ребенка). У «домашних» детей отставание происходило преимущественно за счет замедленных темпов прорезывания молочных зубов, тогда как в группе детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка, — за счет меньшей длины тела и задержки нервно-психического развития.

Гармоничный морфофункциональный статус у «домашних» детей первого года жизни определялся в 2,5 раза чаще, чем у воспитанников дома ребенка (у 76,6 и 29,7% детей, соответственно). У большинства детей дома ребенка отмечено дисгармоничное и резко дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела. В группах детей в возрасте от 1 года до 3 лет чаще встречались дети с дисгармоничным морфофункциональным статусом (соответственно в 21,7 и 51,4% случаев). Среди «домашних» детей дисгармоничность в большинстве случаев определялась за счет избытка массы тела.

При комплексной оценке физического развития детей отмечено, что его задержка у воспитанников дома ребенка связана с влиянием неблагоприятных факторов в антенатальном (вредные привычки матери: табакокурение, алкоголизм, наркомания, а также гестозы, внутриматочные инфекции и др.), интранатальном (преждевременные

**Таблица 1.** Показатели физического развития детей, воспитывающихся в разных условиях

| Показатель                            | «Домашние» дети, % |                  | Воспитанники дома ребенка, % |                  |
|---------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------------|------------------|
|                                       | до 1 года, n = 30  | 1–3 года, n = 36 | до 1 года, n = 37            | 1–3 года, n = 35 |
| <b>Уровень биологической зрелости</b> |                    |                  |                              |                  |
| Соответствует паспортному возрасту    | 17 (56,7)          | 16 (34,8)        | 7 (18,9)*                    | 6 (17,1)*        |
| Отстает от паспортного возраста       | 4 (13,3)           | 22 (47,8)        | 29 (78,4)*                   | 28 (80,0)*       |
| Опережает паспортный возраст          | 9 (30,0)           | 8 (17,4)         | 1 (2,7)*                     | 1 (2,9)*         |
| <b>Морфофункциональный статус</b>     |                    |                  |                              |                  |
| Гармоничный                           | 23 (76,6)          | 32 (69,6)        | 11 (29,7)*                   | 10 (28,6)*       |
| Дисгармоничный                        | 5 (16,7)           | 10 (21,7)        | 9 (24,3)                     | 8 (51,4)*        |
| Резко дисгармоничный                  | 2 (6,7)            | 4 (8,7)          | 17 (46,0)*                   | 7 (20,0)*        |

Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с «домашними» детьми того же возраста.

# Нутрилак®

Детские адаптированные молочные смеси  
обогащенные живыми бифидобактериями  
**B.Lactis**



Нутрилак КМ подходит для коррекции нарушений пищеварения и для восстановления микрофлоры кишечника\*\*



Нутрилак БИФИ рекомендован для профилактики и коррекции дисбактериоза кишечника\*



- Обогащение пробиотическими культурами с доказанной эффективностью помогает развитию и поддержанию здоровой кишечной микрофлоры и укреплению иммунитета.
- Нуклеотиды способствуют созреванию иммунной системы, формированию естественного микробиоценоза и регуляции обменных процессов.



\*может применяться в качестве основного питания

\*\*кисломолочные смеси рекомендуются для здоровых детей в сочетании с пресными 1:1

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться только врачом-педиатром.



Разработано: ЗАО „Компания “Нутритек”, ГУ Научный центр здоровья детей РАМН  
ООО „ТК НУТРИТЕК „Детское и специальное питание” Т.: (495) 730-40-73, [www.nutritek.ru](http://www.nutritek.ru)

**Таблица 2.** Показатели нервно-психического развития детей, воспитывающихся в разных условиях

| Группа<br>нервно-психического<br>развития | «Домашние» дети, % |                  | Воспитанники дома ребенка, % |                  |
|-------------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------------|------------------|
|                                           | до 1 года, n = 30  | 1–3 года, n = 36 | до 1 года, n = 37            | 1–3 года, n = 35 |
| I                                         | 9 (30,0)           | 21 (45,7)        | –                            | –                |
| II                                        | 21 (70,0)          | 23 (50,0)        | 16 (43,2)*                   | 2 (5,7)*         |
| III                                       | –                  | 2 (4,3)          | 21 (56,8)                    | 9 (25,7)*        |
| IV                                        | –                  | –                | –                            | 10 (28,6)        |
| V                                         | –                  | –                | –                            | 14 (40,0)        |

Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с «домашними» детьми того же возраста.

роды, оперативное родоразрешение, домашние роды) и постнатальном (низкая оценка по шкале Апгар, гипоксия, нарушения мозгового кровообращения, анемия, внутриутробное инфицирование, частые инфекционные заболевания и др.) периодах развития.

Оценка нервно-психического развития показала, что на первом году жизни у большинства «домашних» детей (70%) была II группа нервно-психического развития с задержкой на 1 эпикризный срок по формированию активной речи и моторного развития, тогда как у воспитанников дома ребенка — III группа (56,8%) с задержкой на 2 эпикризных срока по таким линиям развития, как эмоции, движения общие, развитие речи (табл. 2). У детей, воспитывающихся в закрытом учреждении, поздно появлялся «комплекс оживления», отсутствовали положительные эмоции при восприятии предметов, отмечалась задержка предречевого развития (гуления и лепета) и становления локомоторных функций. В раннем возрасте среди воспитанников дома ребенка преобладали дети с III и IV группой нервно-психического развития (соответственно 25,7 и 28,6%), а также с V группой (40%). Отставание выявлено по таким ведущим показателям, как активная речь, игра и действия с предметами, сенсорное развитие. При общении дети не умели вступать в контакт со взрослыми, у них отмечалась примитивность предметной деятельности, отсутствовали изобразительные и конструктивные действия,

прослеживались низкая инициативность, неуверенность в себе. Установлена прямая корреляционная зависимость степени задержки нервно-психического развития от длительности пребывания ребенка в воспитательном учреждении (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), где ограничено индивидуальное общение со взрослыми, характерно постоянное пребывание в однообразных условиях, отсутствие внешних (разнообразных) источников информации.

Таким образом, задержка в физическом и нервно-психическом развитии чаще отмечена у детей, воспитывающихся в условиях дома ребенка. Последнее диктует необходимость разработки специализированных реабилитационных мероприятий, включающих не только медикаментозную коррекцию имеющихся отклонений в состоянии здоровья, но также изменение подходов к условиям содержания и воспитания таких детей. Немаловажное значение имеет также сбалансированное питание, т.е. подбор адаптированной молочной смеси детям первого года жизни и коррекция рациона питания детей раннего возраста с применением специализированных продуктов. В доме ребенка была рекомендована к использованию молочная смесь «Нутрилак 0–6» и «Нутрилак 6–12», а детям старше года, дополнительно к основному рациону питания, — специализированная смесь «Нутриэн Юниор» (все продукты произведены компанией «Нутритек», Россия).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Гасиловская Т.А., Ибрагимов А.И. Результаты комплексной клинко-социальной характеристики детей-сирот, оформляющихся в интернатные учреждения // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 5. — С. 44–46.
2. Альбицкий В.Ю., Сигал Т.М., Ананьин С.А. Состояние здоровья детей из социопатических семей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 8–11.
3. Развитие и воспитание детей в домах ребенка / Под ред. В.А. Доскиной, З.С. Макаровой. — М.: Владос-Пресс, 2007. — 375 с.
4. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 662 с.
5. Насыбулина Г.М., Кочева Н.О., Санникова Н.Е. и др. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет: Методические рекомендации. — Екатеринбург: УГМА, 2002. — 83 с.
6. Богомолова Е.С. Оценка физического развития детей и подростков: учебное пособие. — Нижний Новгород: НГМА, 2006. — 206 с.

М.И. Дубровская, И.И. Володина, Ю.Г. Мухина, О.К. Нетребенко

Российский государственный медицинский университет, Москва

# Факторы риска развития поражений пищевода у детей с избыточной массой тела и меры профилактики

## Контактная информация:

Дубровская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 103001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15, тел.: (495) 254-87-88

Статья поступила: 03.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В работе изучались клиничко-морфологические особенности поражения пищевода и факторы, способствующие его развитию у детей с избыточной массой тела. В подавляющем большинстве случаев независимо от массы тела детей обнаруживались дисрегенераторные и дистрофические изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода. На уровне 1 см выше Z-линии у 78% детей с избыточной массой тела выявлялись морфологические признаки рефлюкс-эзофагита. Основную роль в формировании поражений пищевода играют такие привычки питания, как «заедание» стресса, повышенный аппетит, употребление высококалорийной пищи большими разовыми объемами у детей с избыточной массой тела и отягощенной наследственностью по заболеваниям пищеварительной системы и ожирению. Для них характерна активная прибавка массы тела в течение первого года жизни. Настоящее исследование подтверждает важность формирования правильного пищевого поведения и здоровых привычек питания у детей с первых месяцев жизни, что лежит в основе профилактики заболеваний пищеварительной системы, а также формирования избыточной массы тела и ожирения в последующем.

**Ключевые слова:** дети, рефлюкс-эзофагит, избыточная масса тела, факторы риска, профилактика.

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей доля патологии пищевода составляет 11–17% [1, 2]. Наиболее часто поражения пищевода диагностируются в возрасте 9–10 и 14 лет, причем их встречаемость с возрастом нарастает. Существует прямая взаимосвязь между частотой поражений пищевода у детей и критическими периодами детства (физиологические вытяжения, пубертатный период) [3]. Важными факторами, приводящими к формированию патологии верхних отделов пищеварительного тракта, являются отягощенная по заболеваниям пищеварительной

системы наследственность, стрессы, сформированные привычки питания, способствующие возникновению избыточной массы тела и впоследствии ожирения.

Общепризнанно, что избыточная масса тела у детей любого возраста в большей степени зависит от режима питания в семье и образа жизни родителей [4, 5]. При адекватном питании ребенка первого года жизни снижается риск появления избыточной массы тела в возрасте 2 лет, а контроль питания и профилактические меры в течение всего периода наблюдения ребенка педиатром помогут предупредить

125

M.I. Dubrovskaya, I.I. Volodina, Yu.G. Mukhina, O.K. Netrebenko

Russian State Medical University, Moscow

## Risk factors of esophagus lesions in children with overweight and measures of prophylaxis

The work studied clinical and morphological peculiarities of esophagus lesions and factors favoring to its development in children with overweight. The vast majority of cases independently of body weight showed disregeneratory and dystrophic lesions of mucous tunic in distal part of esophagus. Morphological signs of reflux esophagitis were detected at 1 cm upper Z line in 78% of children with overweight. The main role in esophagus lesions' forming play such habits as «stress limosis», use of high-calorie nutrition in big single dose in children with overweight and burden family history concerning diseases of gastrointestinal tract and obesity. Such children are characterized by active body weight increase during first year of life. Present study confirms the significance of proper food behavior and healthy nutrition habits forming in children from first months of life. This lay in the base of gastrointestinal system diseases prophylaxis and forming of overweight and obesity in future.

**Key words:** children, reflux esophagitis, overweight, risk factors, prophylaxis.

формирование привычки переедания с последующим развитием ожирения [6].

На приеме у гастроэнтеролога доля детей с избыточной массой тела составляет до 30% от всех пациентов [7]. Если у взрослых частота и тяжесть течения эзофагита, нарушения моторики, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь тесно коррелируют со степенью избытка массы тела [8–10], то у детей различия в частоте заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от массы тела в целом отсутствуют [11–13]. Частота эзофагитов в структуре поражений пищевода по результатам эндоскопического исследования достигает 70% и не зависит от массы тела [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинкоморфологических особенностей поражения пищевода и факторов, способствующих его развитию у детей, страдающих заболеваниями пищевода и имеющих избыточную массу тела.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 93 ребенка, страдающих поражениями пищевода, с различной массой тела, в возрасте от 7 до 16 лет. Основную группу составили 52 пациента (34 мальчика и 18 девочек) с поражениями пищевода и избыточной массой тела (SDS 1,71), группу сравнения — 41 ребенок (24 мальчика и 17 девочек) с поражениями пищевода и нормальной массой тела (SDS 0,22). В качестве критерия оценки степени превышения массы тела у детей использовали рекомендованные ВОЗ значения SDS (Standard Deviation Score), рассчитанные с помощью программы Growth Analyzer 3.5 (Dutch Growth Research Foundation, Нидерланды) (табл. 1).

Для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта всем детям была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия; эндоскопические изменения оценивали в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией (1996) [15]. Одновременно определяли степень обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* методом уреазного «хелипил-теста». У 63 детей взят биопсийный материал слизистой оболочки пищевода в 2 точках: 1-й биоптат брали на расстоянии 3 см выше Z-линии, 2-й — на расстоянии 1 см выше Z-линии; морфологические изменения слизистой оболочки пищевода оценивали в 2 точках соответственно уровням взятия биоптатов.

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Сравнение групп по бинарному признаку проводилось с помощью критерия Фишера, сравнение количественных признаков независимых выборок — с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении морфологического исследования биопсий слизистой оболочки пищевода дистрофические изменения были выявлены у 85–90%, дисрегенераторные — у 76–85% детей с поражениями пищевода, локализованными в непосредственной близости от нижнего пищеводного сфинктера (1 см выше Z-линии). Частота выявления указанных изменений в группах сравнения не различалась. Вместе с тем было установлено, что морфологические признаки рефлюкс-эзофагита на уровне 1 см выше Z-линии чаще выявлялись у детей основной группы, чем в группе сравнения (в 78 и 52% случаев, соответственно). Морфологические признаки рефлюкс-эзофагита на уровне 3 см выше Z-линии у детей обеих групп выявлялись значительно реже (43 и 35%, соответственно).

Морфологические изменения были мало сопоставимы с клиническими признаками поражения пищевода. Среди детей обеих групп на отрыжку воздухом, отрыжку кислым и изжогу жаловались 57 и 50%, 38 и 31%, 8 и 4% детей, соответственно.

**Таблица 1.** Оценка массы тела в зависимости от SDS-индекса массы тела

| Масса тела              |           | SDS        |
|-------------------------|-----------|------------|
| Нормальная              |           | -0,99–0,99 |
| Избыточная (overweight) |           | 1,0–1,99   |
| Ожирение (obesity)      | умеренное | 2,0–2,49   |
|                         | морбидное | > 2,5      |

Средняя продолжительность терапии поражений пищевода составляла 17–19 мес, а среднее число курсов терапии 1,5 (от 1 до 8). Такая длительная и малоэффективная терапия, по-видимому, обусловлена влиянием многообразных факторов на формирование и хроническое течение поражений пищевода у детей, имеющих различную массу тела.

С учетом ведущей роли нарушений режима питания и диеты в возникновении у детей заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, в частности поражений пищевода, нами изучены привычки питания детей в зависимости от массы тела (табл. 2). У детей основной группы статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения, выявлялись: «заедание» стресса, повышенный аппетит, употребление высококалорийной пищи большими разовыми объемами. Нерегулярное питание и «перекусы» одинаково часто были обнаружены в обеих сравниваемых группах; эти причины вносят существенный вклад в поддержание хронического течения заболеваний всей системы пищеварения, в том числе поражений пищевода. Истоки повышенного аппетита у детей могут находиться в младенчестве: известно, что формирование ядер гипоталамуса, реагирующих на уровень лептина в крови, продолжается в первые месяцы постнатальной жизни. Избыточное питание в этот период может нарушить адекватную реакцию ЦНС на содержание лептина в плазме крови, формируя резистентность к нему на уровне структур мозга, вследствие этого повышение уровня лептина в крови не приводит к снижению аппетита [16].

Выявленные привычки питания у детей основной группы могут быть обусловлены психологическими особенностями ребенка или отражать пищевые привычки семьи и отдельных ее членов. «Заедание стресса» у детей основной группы встречалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, что прежде всего воспроизводит тип реагирования на отрицательные эмоции, унаследованные от родителей (в основном

**Таблица 2.** Частота (в %) привычек питания детей, страдающих поражениями пищевода, в зависимости от массы тела

| Привычки питания                   | Основная группа, $n = 52$ | Группа сравнения, $n = 41$ |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| «Заедание стресса»                 | 71*                       | 34                         |
| Употребление высококалорийной пищи | 90*                       | 24                         |
| Большой разовый объем пищи         | 69*                       | 7                          |
| Повышенный аппетит                 | 54*                       | 7                          |
| Нерегулярное питание               | 94                        | 98                         |
| Перекусы                           | 94                        | 95                         |

Примечание.

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

# Кто ЗАЩИТИТ малыша от аллергии?



## Эффективная профилактика аллергии

необходима каждому малышу. А дети, не получающие грудного молока, особенно уязвимы и нуждаются в таком питании, которое обеспечит им максимальную защиту. Поэтому специалисты НЕСТЛЕ разработали инновационные детские смеси **NAN 1 Гипоаллергенный** и **NAN 2 Гипоаллергенный**:



### Белок ОПТИПРО<sup>НА</sup>®:

- предупреждает развитие аллергии;
- обеспечивает гармоничный рост и развитие.



### БИФИДОБАКТЕРИИ В<sub>1</sub>:

- поддерживают здоровую микрофлору;
- способствуют укреплению иммунитета;
- снижают риск развития аллергии.



### Умные липиды (особые жирные кислоты):

- способствуют оптимальному развитию мозга и зрения;
- снижают риск развития аллергии.



### Комфорт:

- благодаря белку ОПТИПРО<sup>НА</sup>® смеси легко усваиваются.



Информация только для медицинских работников.



Важное примечание: идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Перед тем как принять решение об искусственном вскармливании с использованием детской смеси, обратитесь за советом к вашему врачу. Смесь NAN 1 Гипоаллергенный рекомендована с рождения, смесь NAN 2 Гипоаллергенный — с 6 месяцев.

ООО «Нестле Россия».

Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-7-200.

contact@ru.nestle.com; www.nestle.ru

Товар сертифицирован. Реклама.

**140 ЛЕТ ОПЫТА  
В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ**

Новая  
информация  
о детском питании —  
Институт питания НЕСТЛЕ  
[www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org)

материнский). «Заедание» у таких детей является механизмом совладания со стрессом (копинг-поведение). Проведены исследования, доказывающие, что привычки питания родителей могут способствовать перееданию и формированию избыточной массы тела у детей. Мальчики 5-летнего возраста из группы риска по ожирению, которая формировалась с учетом массы тела матери до беременности, в 2 раза чаще ( $p = 0,03$ ) перекусывали после сытного обеда, чем их сверстники из группы низкого риска по ожирению. Среди девочек этого же возраста отмечалась тенденция к нарастанию количества «перекусов» параллельно с усилением ограничений со стороны родителей. Количество «перекусов» у детей не зависело от их нутритивного статуса в 3 мес, когда все обследуемые находи-

**Таблица 3.** Частота (в %) психологических особенностей детей, страдающих поражениями пищевода и имеющих различную массу тела

| Показатель                            | Основная группа, $n = 52$ | Группа сравнения, $n = 41$ |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Тревога                               | 52                        | 41                         |
| Сложные детско-родительские отношения | 23                        | 17                         |
| Страхи                                | 21                        | 12                         |

**Таблица 4.** Частота отягощенной наследственности у детей с поражениями пищевода, %

| Отягощенная наследственность                | Основная группа, $n = 52$ | Группа сравнения, $n = 41$ |
|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| По заболеваниям пищеварительной системы     | 87*                       | 68                         |
| По заболеваниям сердечно-сосудистой системы | 83**                      | 59                         |
| По ожирению                                 | 69**                      | 12                         |
| По сахарному диабету                        | 33                        | 22                         |

Примечание.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — отличие по сравнению с показателем в группе сравнения.

**Таблица 5.** Антропометрические показатели детей с поражениями пищевода, измеренные при рождении и в возрасте 1 год, Ме

| Антропометрический показатель | Основная группа, $n = 52$ | Группа сравнения, $n = 41$ |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Масса тела при рождении, г    | 3410                      | 3380                       |
| Рост при рождении, см         | 52                        | 51                         |
| Масса тела в 1 год, г         | 11 000*                   | 10 500                     |
| Рост в 1 год, см              | 78                        | 78                         |

Примечание.

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

лись на грудном вскармливании [17]. Именно ограничения в еде, вводимые со стороны родителей, заменяющие общий контроль питания ребенка, тесно связаны с увеличением количества потребляемой пищи и массы тела ребенка [18]. Показано, что психологические особенности у детей с ожирением характеризуются высокими уровнями тревожности и депрессии; нарушениями в эмоционально-волевой сфере и коммуникативно-межличностных взаимодействиях; интраверсией, акцентуацией отдельных черт характера, а также снижением уровня качества жизни. Эти нарушения влияют на пищевое поведение, что в конечном итоге приводит к развитию заболеваний пищеварительного тракта [19]. Первоначально во время сбора анамнеза дети отвечали на вопросы педиатра, касающиеся привычек питания и своих психологических особенностей. Мы проанализировали психологические особенности детей, страдающих поражениями пищевода и имеющих различную массу тела (табл. 3). Обращает на себя внимание, что сложные детско-родительские отношения, страхи и тревога не имеют статистически значимых различий у детей обеих групп. Чувство тревоги испытывает половина опрошенных детей, а такие проблемы, как сложные детско-родительские отношения, страхи, связанные в основном со школой и способные стать причиной «заедания» стресса, установлены менее чем у 25% детей обеих групп. Интересно, что 71% детей основной группы указали на привычку «заедать» стресс, но реальные ее причины выявлялись не чаще, чем у 23% обследованных. Вероятнее всего, у детей с избыточной массой тела понятие «заедать» стресс является не истинной реакцией на отрицательные эмоции, а привычкой, сформированной в семье: есть при любом эмоциональном переживании. Семейные привычки питания играют решающую роль в формировании пищевых стереотипов, поскольку именно в семье ребенок привыкает к большим порциям высококалорийной пищи, обильным вечерним приемам пищи, у него разрабатывается и поощряется повышенный аппетит. Подтверждение сказанному дал анализ наследственных факторов у детей, страдающих поражениями пищевода и имеющих различную массу тела (табл. 4). У детей основной группы наследственность по ожирению, заболеваниям сердечно-сосудистой и пищеварительной системы отягощена статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения. Статистически значимого различия частоты отягощенной наследственности по сахарному диабету в группах сравнения не выявлено. В исследованиях последних лет показано, что если один из родителей страдает ожирением, вероятность формирования избыточной массы тела у ребенка составляет около 50% (особенно у девочек при наличии ожирения у матерей), а при избытке массы тела у обоих родителей этот показатель возрастает до 80% [20]. Установлено, что при этом наследуется именно предрасположенность к полноте, но ведущее значение имеют привычки питания и образ жизни, формирующиеся при воспитании детей в семьях. Очевидно, что факторы окружающей среды, способствующие ожирению, доминируют над генетическими. Это означает, что при правильной организации питания и здоровом образе жизни даже при наследственной предрасположенности к ожирению можно предупредить его развитие, и наоборот: при отсутствии наследственной предрасположенности у ребенка может развиться избыточная масса тела и впоследствии — метаболический синдром (если ребенка перекормили на первом году жизни). При сравнительном анализе в группах динамики антропометрических показателей, измеренных при рождении ребенка и в 1 год, выявлены следующие особенности (табл. 5). При рождении у детей обеих групп антропометрические показатели были одинаковыми, однако к возрасту 1 года масса детей у основной группы

стала статистически значимо больше — в среднем на 500 г, чем у сверстников из группы сравнения. Вероятнее всего, это связано с перекармливанием детей с момента рождения в семьях, в которых многие члены имели избыточную массу тела. Известно, что родители любой признак неблагополучия (плач, капризы и т. п.) у младенца или начинающего ходить ребенка часто воспринимают как проявление голода и пытаются накормить его, тем самым вырабатывая у ребенка линию поведения, направленную на переедание [21, 22]. К настоящему времени появились сведения о неблагоприятном влиянии избыточной прибавки массы тела у детей грудного и раннего возраста на состояние их здоровья в дальнейшем. Быстрый рост на первом году жизни считается достоверным фактором риска развития избыточной массы тела и ожирения в последующем [23], а большая прибавка массы тела к 5-летнему возрасту является прогностическим фактором риска развития метаболического синдрома [24]. По мнению некоторых исследователей, причиной высокой прибавки массы тела в грудном и раннем возрасте является избыточное потребление белка, что стимулирует выброс инсулина и инсулиноподобного фактора роста, а также формирование стойких привычек питания [25]. Сравнение продолжительности грудного вскармливания у детей не показало достоверных различий (в основ-

ной группе — 4,4 мес, в группе сравнения — 5,4 мес). На протяжении многих лет педиатры считали, что грудное вскармливание снижает риск развития ожирения, однако последние работы не подтверждают эту гипотезу. Так, продолжительное контролируемое исследование по изучению практики вскармливания детей в Белоруссии, в котором участвовало более 17 тыс. здоровых доношенных детей, показало, что длительность периода грудного вскармливания не снижает риск развития ожирения у детей в возрасте 6,5 лет [26].

Таким образом, анализ причин развития поражений пищевода у детей с избыточной массой тела показал, что основную роль играют сформированные привычки питания, такие как «заедание» стресса, повышенный аппетит, употребление высококалорийной пищи большими разовыми объемами у детей с отягощенной наследственностью по заболеваниям пищеварительной системы и ожирению. Для них характерна активная прибавка массы тела в течение первого года жизни. Настоящее исследование подтверждает важность формирования правильного пищевого поведения и здоровых (правильных) привычек питания у детей с первых месяцев жизни. Это важный принцип профилактики заболеваний пищеварительной системы, а также формирования избыточной массы тела и ожирения в последующем.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carr M., Nguyen A., Nagy M. et al. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2000. — V. 54, № 1. — P. 27–32.
2. Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения) // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2007. — С. 75–90.
3. Цветков П. М. Отклонение темпов физического развития ребенка как фактор риска формирования гастроэзофагеального рефлюкса // *Вопросы детской диетологии.* — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 25–29.
4. Ogden C., Yanovski S., Carroll M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology.* — 2007. — V. 132. — P. 2087–2102.
5. Timlin M., Pereira M. A., Story M., Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens) // *Pediatrics.* — 2008. — V. 121, № 3. — P. 638–645.
6. Farrow C., Blissett J. Controlling feeding practices: cause or consequence of early child weight? // *Pediatrics.* — 2009. — V. 121, № 1. — P. 164–169.
7. Elitsur Y., Lawrence Z. The prevalence of obesity and elevated liver enzymes in children at a university gastroenterology clinic // *W. V. Med. J.* — 2004. — V. 100, № 2. — P. 67–69.
8. Fisher B., Pennathur A., Mutnick J. Obesity correlates with gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — V. 44, № 11. — P. 2290–2294.
9. Gerson L. The impact of body mass index, GERD symptom duration, tobacco and alcohol consumption and family history on a Barrets esophagus prediction // *Digestive disease week.* — 2003. — P. 1760.
10. El-Serag H., Graham D., Satia J., Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — V. 100, № 6. — P. 1243–1250.
11. Комиссарова М. Ю., Новикова В. П., Юрьев В. В. Особенности питания подростков с различным трофологическим статусом, страдающих хроническим гастродуоденитом // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова.* — 2007. — № 3. — С. 48–53.
12. Гурьева Е. Н., Корнеев Д. В., Ковалева А. В. и др. Сопутствующая гастродуоденальная патология у детей с метаболическим синдромом // *Вопросы детской диетологии.* — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 41–42.
13. Карян Г. Л. Особенности метаболического и психологического статуса у детей с патологией верхних отделов ЖКТ и превышением массы тела. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 30 с.

14. Цветков П. М. Алгоритм эндоскопической диагностики заболеваний пищевода у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 28 с.
15. Lundell L., Dent J., Bennett J. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut.* — 1999. — V. 45, № 2. — P. 172–180.
16. McMillen I., Adam C., Muhlhauser B. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system // *J. Physiol.* — 2005. — V. 565, № 1. — P. 9–17.
17. Faith M. S., Berkowitz R. I., Stallings V. A. et al. Eating in the absence of hunger: a genetic marker for childhood obesity in prepubertal boys? // *Obesity (Silver Spring).* — 2006. — V. 14, № 1. — P. 131–138.
18. Faith M. S., Scanlon K. S., Birch L. L. et al. Parent-child feeding strategies and their relationships to child eating and weight status // *Obesity Res.* — 2004. — V. 12, № 11. — P. 1711–1722.
19. Бекезин В. В., Козлова Л. В. Состояние тревоги и депрессии у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности // Материалы 1-го международного научного конгресса «Психосоматическая медицина-2006». — СПб., 2006. — С. 30–31.
20. Guillaume M., Lapidus L., Beckers F. Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995. — V. 19, № 3. — P. 5–9.
21. Паршина Н. В. и соавт. Пищевые стереотипы детей с ожирением и их роль в возникновении метаболического синдрома // *Вопросы детской диетологии.* — 2006. — V. 4, № 6. — P. 9–13.
22. Ogden C. L., Yanovski S. Z., Carroll M. D., Flegal K. M. The epidemiology of obesity // *Gastroenterology.* — 2007. — V. 132, № 6. — P. 2087–2102.
23. Ekelund U., Ong K., Linne Y. et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: The Stockholm weight development study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — V. 83, № 2. — P. 324–330.
24. Gardner D., Hosking J., Metcalf B. et al. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36) // *Pediatrics.* — 2009. — V. 123, № 1. — P. 67–73.
25. Gunther A., Remer T., Kroke A. et al. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 86, № 6. — P. 1765–1772.
26. Kramer M., Matush L., Vanilovich I. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 86, № 6. — P. 1717–1721.

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Дорназа альфа: от чего зависит эффективность препарата?

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 17.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

*Лечение дорназой альфа (Пульмозим) занимает одно из ключевых мест в базисной терапии муковисцидоза как у детей, так и у взрослых пациентов. Однако эффективность препарата зависит от многих важных составляющих, начиная от правильного его назначения до точного исполнения всех правил приема. В статье убедительно показано, что эффективность дорназы альфа зависит во многом от правильного выполнения кинезитерапии. Приводятся различные рациональные схемы приема препарата в сочетании с индивидуальными вариантами проведения занятий кинезитерапии.*

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, дорназа альфа, лечение.

130

Муковисцидоз остается одним из наиболее тяжелых наследственных заболеваний, но которое сегодня успешно лечится [1, 2]. Эта современная и фундаментальная позиция составляет основу базисного подхода как в вопросах ранней диагностики, так и при медицинской реабилитации и социальной адаптации пациентов с муковисцидозом. Создаются новые медикаментозные препараты, разрабатываются новые реабилитационные программы, которые в значительной мере повысили качество жизни этих больных и улучшили общий прогноз. Необходимо обратить внимание коллег, что печальным фактом является общее заблуждение о том, что муковисцидоз в России — это редкое явление! Видимо, поэтому в Российской Федерации вместо статистического должного числа больных муковисцидозом (8000) в списке числится только 1300. Многие больные не выявлены и наблюдаются врачами с различными заболеваниями, например с бронхиальной астмой, хроническим фиброзирующим альвеолитом, хроническим бронхитом

на фоне пороков развития бронхов или на фоне иммунодефицитного состояния. Забывается и то, что часто муковисцидоз имеет «маски» в форме заболеваний, которые протекают также и с различными проявлениями кишечного синдрома. По данным нашей клиники (НЦЗД РАМН) за 2006–2009 гг., диагноз «муковисцидоз» был установлен у детей, которые многие годы наблюдались как больные с тяжелым течением бронхиальной астмы ( $n = 4$ ), рецидивирующим бронхитом и пневмонией ( $n = 9$ ), синдромом мальабсорбции ( $n = 3$ ), циррозом печени ( $n = 2$ ), портальной гипертензией ( $n = 2$ ), туберкулезом ( $n = 5$ ), хроническим гайморитом ( $n = 1$ ). Не случайно муковисцидоз считается одним из самых частых моногенных заболеваний. Частота его наследования в России довольно высока и составляет в среднем 1 случай на 2500–5000 новорожденных. Каждый 20-й россиянин является носителем патологического гена муковисцидоза. Успехи диагностики и терапии муковисцидоза позволили увеличить

O.I. Simonova

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

## Dornase alfa: what effectiveness of medication depends on?

*The treatment with dornase alfa (Pulmozyme) plays one of the key roles in basic treatment of cystic fibrosis as in children as in adult patients. But effectiveness of this medication depends on different important constituents, starting from its proper administration, to precise execution of intake rules. The article earnestly shows that effectiveness of dornase alfa in many respects depends on proper fulfillment of kinesitherapy. Different rational schemes of drug intake combined with individual types of kinesitherapy exercises were presented.*

**Key words:** children, cystic fibrosis, dornase alfa, treatment.

продолжительность жизни больных этим заболеванием. Традиционно в России, к сожалению, муковисцидоз продолжает рассматриваться как детская патология, хотя доля взрослых больных в нашей стране на сегодняшний день выросла на 40% и составила в среднем 27% от всех случаев заболевания [3].

При муковисцидозе поражаются все экзокринные железы, однако ведущую роль в патологическом процессе играют изменения, которые развиваются прежде всего в бронхолегочной системе. Как правило, именно они определяют тяжесть течения болезни, прогноз и качество жизни пациента с муковисцидозом.

Хроническое воспаление в бронхолегочной системе при муковисцидозе характеризуется истощением периклиарного слоя жидкости в клетках эпителия бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта с задержкой густой и вязкой мокроты, которая в последующем заселяется патогенными микроорганизмами [4, 5]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной нейтрофилдоминирующей воспалительной реакцией с высокими концентрациями провоспалительного цитокина: интерлейкина 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза [6]. Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных муковисцидозом бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. У подавляющего числа больных наличие хронической колонизации патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов было доказано путем исследования бронхоальвеолярных промывных вод у детей разного возраста и взрослых с муковисцидозом. Лечение муковисцидоза как у детей, так и у взрослых пациентов складывается из комплекса лекарственных и немедикаментозных видов терапии. Одну из самых больших и определяющих проблем при муковисцидозе составляет мукостаз — наличие у больного вязкого, трудноотделяемого, инфицированного бронхиального секрета, который ухудшает вентиляцию легких, способствует колонизации бронхов патогенной микрофлорой, нарушает мукоцилиарный транспорт, вызывая постоянные обострения бронхолегочного процесса. Поэтому в комплексном лечении наряду с различными видами базисной терапии одной из самых важных составляющих является муколитическая терапия.

При мукостазе традиционно с муколитической целью применяются следующие группы муколитиков: N-ацетилцистеины, амброксолгидрохлориды, карбоцистеины, физиологический раствор (0,9% NaCl), гипертонический раствор (5–20% NaCl) [7].

Впервые в 1994 г. на рынке в США появился новый муколитический препарат дорназы альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), который был первым медикаментозным средством, специально разработанным для терапии муковисцидоза. В России дорназа альфа успешно применяется уже более 10 лет. До 2008 г. дорназа альфа имела ограничение на применение по возрасту для детей младше 5 лет. В ноябре 2008 г. препарат прошел перерегистрацию, в результате чего в инструкции по применению появился очень важный для практических педиатров пункт: разрешено применение дорназы альфа с осторожностью у детей младше 5 лет. Это дало возможность педиатрам применить препарат у детей младшего возраста с первых дней постановки диагноза, что очень важно в целях профилактики обострений хронического бронхолегочного процесса и стабилизации состояния больного. Это тем более важно, так как известно, что чем

раньше поставлен диагноз и начата базисная терапия муковисцидоза, тем лучше прогноз заболевания.

Различным свойствам дорназы альфа, особенностям фармакокинетики и методам введения препарата посвящено множество научных трудов как зарубежных, так и отечественных авторов [8–14]. Собственный опыт терапии с применением дорназы альфа у детей с муковисцидозом в нашей клинике является также положительным. Дети хорошо переносят ингаляции с дорназой альфа. Побочные реакции в виде осиплости голоса мы отметили лишь у нескольких пациентов. В дальнейшем эти симптомы исчезли. В среднем время ингаляции 1 ампулы (2,5 мл) препарата на компрессорном небулайзере типа ПАРИ Турбо Бой составляет 10–15 мин, что физиологично и не доставляет дискомфорта пациенту.

Клинические наблюдения показывают, что при отмене препарата может развиваться так называемый «синдром отмены», когда в течение нескольких дней у больного усиливается мукостаз, затрудняется дренаж бронхиального дерева, ухудшается самочувствие, появляется одышка, снижаются показатели функции внешнего дыхания [11]. Подобное состояние следует предвидеть, назначив заранее активную кинезитерапию и другие муколитики.

Особое внимание коллег следует обратить на то, что, помимо муколитического действия, дорназа альфа обладает еще двумя не менее важными немуколитическими эффектами: противовоспалительным и антибактериальным. Как показывает наша практика, к сожалению, этот комплексный препарат назначается врачами только лишь с муколитической целью. Неправильное понимание комплексного воздействия дорназы альфа приводит к частым тактическим ошибкам и снижению эффективности терапии. Врачи, назначая этот препарат только лишь как муколитик, после получения хорошего разжижающего эффекта через несколько дней отменяют препарат, тем самым исключая противовоспалительное и антибактериальное его воздействие.

Проводя анкетирование и опрос пациентов, мы отметили, что некоторые больные делают ингаляцию дорназы альфа только, когда «сочтут нужным» или когда пациенту «захотелось откашляться». Некоторые пациенты и их родители ожидают эффект сразу после ингаляции и, не получив его, разочаровываются и самостоятельно отменяют препарат. Хотя именно длительная и постоянная терапия дает стойкий клинический эффект. Иногда препарат назначается в виде различных вариантов необоснованных «курсов» то в течение 1 мес с перерывом на месяц, то по 3 раза в неделю и т.д. Подобные ошибки мы нередко встречаем на практике, что является абсолютно недопустимым, так как нарушает все фармакологические комплексные свойства дорназы альфа и приводит к неэффективности проводимой терапии.

Ответ на препарат, как и на любой другой, у каждого больного индивидуален. Дискуссион на тему «Как правильно принимать дорназу альфа? До кинезитерапии или после?» в мире много. Изучаются причины неэффективности препарата и меры по их преодолению, сравниваются различные режимы лечения, эффективность с учетом кинезитерапии, различные методы доставки (варианты небулайзеров). Мнения специалистов расходятся, но в любом случае каждая теория подкрепляется научным обоснованием [8]. И уже хорошо известно, что терапия с применением дорназы альфа неразрывно связана с выполнением условий кинезитерапии, которую должен проводить лечащий доктор или кинезитерапевт. На основании собственного многолетнего опыта и опыта зарубежных коллег мы предлагаем следующий подход к назначению дорназы альфа:

- строго выполнять основные указания инструкции по медицинскому применению;
- с учетом индивидуальных особенностей пациента (клиническая картина, эмоциональный статус и характер, режим дня) составить индивидуальную схему ингаляций дорназы альфа совместно с кинезитерапией.

При невыполнении этих правил активность препарата значительно снижается, что в целом сказывается на эффективности базисного лечения:

- 1) принимать дорназу альфа постоянно, ежедневно;
- 2) ингаляции проводить в фиксированное время суток;
- 3) ингаляцию препарата начинать после легкого откашливания, либо перед кинезитерапией, либо после кинезитерапии;
- 4) использовать дорназу альфа только с помощью современного компрессионного небулайзера;
- 5) не смешивать и/или разводить дорназу альфа с другими лекарствами, в том числе с физиологическим раствором;
- 6) хранить препарат следует в холодильнике (при температуре от +2 до +8°C);
- 7) не нагревать ампулу перед ингаляцией, достаточно 15 мин подержать ее при комнатной температуре;
- 8) применять дорназу альфа сразу после вскрытия ампулы;
- 9) интервал между ингаляцией дорназы альфа и других лекарств (антибиотиков, глюкокортикоидов) должен составлять не менее 1–2 ч;
- 10) во время ингаляции дорназы альфа проводить правильный респираторный маневр.

Особенно в первое время необходимо тесно контактировать с пациентом и его родителями, интересоваться, как действует препарат, как переносится ингаляция, сколько времени затрачивается на процедуру, когда наступает эффективное откашливание? Отвечая на эти вопросы,

можно предложить больному наиболее эффективную схему лечения (табл. 1).

Со слов подростков, муколитический эффект дорназы альфа настолько сильный, что можно почувствовать сразу в момент ингаляции, как мокрота разжижается и «начинает двигаться» по дыхательным путям. Такие пациенты должны приходить в зал ЛФК и делать дренаж сразу после ингаляции, чтобы успеть максимально очистить легкие от разжиженного секрета. У некоторых больных муколитический эффект наступает позже (через 30 мин, час или два), и тогда необходимо занятие кинезитерапией провести именно в это время.

Если мокроты немного и мукостаз не выражен, то ингаляцию дорназы альфа можно сделать после кинезитерапии, чтобы препарат задержался надолго в дыхательных путях и оказал свое противовоспалительное и антибактериальное действие.

Эффективность дорназы альфа зависит от многих факторов. Информированность и образованность пациента и его родителей по теоретическим вопросам терапии данного препарата, сознательная мотивация на необходимость данного вида лечения, понимание всех механизмов действия препарата — все это очень важные факторы успеха терапии. Любая ингаляция требует от больного терпения, старания, аккуратности. Поэтому даже плохое настроение и, особенно, плохое самочувствие могут нарушать процесс лечения. Очень важным моментом является правильность выполнения техники ингаляции: респираторный маневр, время процедуры и др.

«А если у больного кишечная форма муковисцидоза? Надо ли ему принимать дорназу альфа?» — спросите вы. Это очень важный вопрос. Исследования показывают, что при так называемой кишечной форме муковисцидоза в слизистой бронхиального дерева также происходит воспалительная реакция и постепенно развивается хронический бронхит, который рано или поздно проя-

**Таблица 1.** Ингаляция дорназы альфа по схеме 1 раз в день

| Вариант 1 (мокрота в утренние часы) |                                                           |                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Утро                                | Бронходилататор (раствор через небулайзер)                | Перед детским садом, школой, институтом, работой |
|                                     | <b>Дорназа альфа</b>                                      |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)            |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика (через 1 ч после дорназы альфа)     |                                                  |
| Вечер                               | Принять внутрь муколитик                                  | За 2 ч до сна                                    |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер) |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)            |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика                                     |                                                  |
| Вариант 2 (мокрота в вечерние часы) |                                                           |                                                  |
| Утро                                | Принять внутрь муколитик                                  | Перед детским садом, школой, институтом, работой |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер) |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)            |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика                                     |                                                  |
| Вечер                               | Принять внутрь муколитик                                  | За 2 ч до сна                                    |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер) |                                                  |
|                                     | <b>Дорназа альфа</b>                                      |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)            |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика (через 1 ч после дорназы альфа)     |                                                  |

*Примечание.*

Если мокроты у больного мало или практически нет, то ингаляции дорназы альфа можно делать днем.

**Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!**



## **Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза**

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>2</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>3</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>4</sup>

<sup>1</sup>[J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820].

<sup>2</sup>[J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820].

<sup>3</sup>[K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725].

<sup>4</sup>[Капанов Н. И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005]



**Пульмозим**  
дорназа альфа

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
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)



вится клинически. Поэтому именно с профилактической точки зрения, с противовоспалительной и антибактериальной целью таким пациентам дорназа альфа также показана. Чем дольше будет сохраняться стабильная ситуация в бронхиальном дереве, тем лучше прогноз у пациента [8].

Некоторые авторы отмечают хорошую эффективность дорназы альфа при двукратном ее введении в сутки [15]. Составляя программу занятий в таком случае, мы рекомендуем пациенту следующую схему терапии: утро — дорназа альфа (как муколитик) — затем кинезитерапия; вторая половина дня — кинезитерапия — затем ингаляция дорназы альфа (как противовоспалительный препарат; табл. 2).

Дорназа альфа успешно применяется и при других хронических неспецифических заболеваниях легких, которые сопровождаются хроническим бактериальным воспалением в дыхательных путях, выраженным мукостазом, требующим разжижения мокроты и облегчения ее откашливания [16].

Наши наблюдения показали, что при наличии астматического синдрома у ребенка с муковисцидозом иногда возникает необходимость в отмене препарата. Препарат следует также осторожно назначать детям с аллергическими проявлениями, а также когда муковисцидозу сопутствует диагноз «бронхиальная астма».

Дорназа альфа хорошо совместима с другими медикаментами, например с антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками и другими муколитиками. Однако необходимо соблюдать интервал в 1–2 ч между ингаляциями дорназы альфа и другими медикаментами, чтобы не нарушить ферментативные свойства препарата.

Особое внимание следует заострить на том, что больным муковисцидозом и другими хроническими болезнями легких противопоказаны любые средства, подавляющие кашель (в частности, препараты с добавлением кодеина), которые способствуют нарастанию мукостаза, утяжеляют течение заболевания с развитием осложнений. Поэтому дорназу альфа также нельзя назначать одновременно с противокашлевыми препаратами.

Для дорназы альфа, как и для всех муколитиков, важно соблюдать режим приема в течение дня: последний прием не должен быть позже чем за 2 часа до сна! Так как наступающий муколитический эффект совпадет с часами ночного сна, когда ребенок фактически занимает горизонтальное дренажное положение в кровати, что обычно приводит к приступам мучительного ночного кашля.

Для эффективной ингаляции дорназы альфа разрешается использовать только компрессионные джет-небулайзеры такого типа, как Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, модификации Respigard/Pulmo-Aide или Acorn II/Pulmo-Aide. Дорназу альфа можно вводить джет-небулайзером/компрессором многократного пользования типа Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy или Master, Aiolos/Aiolos, а также электронным небулайзером PARI eFlow®rapid (инновационная система), которые доставляют препарат в организм больного в биохимически неизмененном виде. Ультразвуковые небулайзеры не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут инактивировать препарат или вызвать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

При назначении дорназы альфа, как и других муколитических препаратов, необходимо в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упраж-

Таблица 2. Ингаляция дорназы альфа по схеме 2 раза в день

| Вариант 1 (мокрота в утренние часы) |                                                             |                                                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Утро                                | Принять внутрь муколитик (индивидуально)                    | Перед детским садом, школой, институтом, работой |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер)   |                                                  |
|                                     | <b>Дорназа альфа</b>                                        |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)              |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика (через 1 ч после дорназы альфа)       |                                                  |
| Вечер                               | Принять внутрь муколитик                                    | За 2 ч до сна                                    |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер)   |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)              |                                                  |
|                                     | <b>Дорназа альфа</b>                                        |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика                                       |                                                  |
| Вариант 2 (мокрота в вечерние часы) |                                                             |                                                  |
| Утро                                | Принять внутрь муколитик (индивидуально)                    | Перед детским садом, школой, институтом, работой |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер)   |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)              |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика                                       |                                                  |
| День                                | После легкого откашливания — ингаляция <b>дорназы альфа</b> | После школы                                      |
| Вечер                               | Принять внутрь муколитик (индивидуально)                    | За 2 ч до сна                                    |
|                                     | Через 30 мин — бронходилататор (раствор через небулайзер)   |                                                  |
|                                     | <b>Дорназа альфа</b>                                        |                                                  |
|                                     | Кинезитерапия (дыхательная гимнастика, дренаж)              |                                                  |
|                                     | Ингаляция антибиотика (через 1 ч после дорназы альфа)       |                                                  |

нений, вибромассажа, откашливания (методы кинези-терапии) [17]. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения дорназой альфа применение препарата можно продолжать без какого-либо риска для больного. Важно помнить, что максимальный клинический эффект терапии дорназой альфа наступает через 1 мес непрерывного приема, поэтому оценивать действие препарата следует не раньше этого срока и не торопиться его отменять.

Вопреки распространенному мнению, что врачу достаточно только назначить лекарство в виде ингаляции, существуют объективные и субъективные причины, от которых зависит эффективность данной лечебной процедуры. Во многом она определяется правильностью выполнения респираторного маневра, поэтому перед началом терапии дорназой альфа необходимо обучить пациента некоторым обязательным правилам [17, 18]. При проведении ингаляции следует максимально сосредоточиться на процедуре, нельзя отвлекаться, например слушать музыку, смотреть телевизор, читать и т.д. Эффективность ингаляции можно повысить, если вместо стула использовать большой гимнастический мяч. При этом процедура становится эффективной и неустойчивой, что очень важно для больного, поскольку ингаляции необходимо проводить каждый день в течение всей жизни.

Оптимально время ингаляции дорназой альфа должно составлять 10–15 мин. Правильное проведение ингаляции препарата является технически и психологически сложной работой, особенно для маленьких пациентов и тяжелобольных. Поэтому основная задача ингаляции — получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок. Правила ингаляции:

- больной сидит на стуле с крепкой опорой спины на спинку стула, спина должна оставаться прямой во время всей ингаляции;
- плечи расслаблены и опущены вниз, все тело расслаблено;

- детали одежды (резинки, пояс, застёжки и др.) не должны сдавливать живот;
- мундштук небулайзера следует держать глубоко во рту, крепко обхватив его зубами и губами, язык находится под мундштуком и не закрывает его отверстие;
- у детей младшего возраста ингаляция проводится через силиконовую маску;
- вдох медленный, спокойный, глубокий, через рот на счет «один–два–три» (у детей младшего возраста — на счет «один–два»), во время вдоха живот максимально выпячивается вперед;
- на высоте вдоха задержать дыхание, выполнить «паузу» на счет «один–два–три–четыре»;
- выдох через нос (обратите внимание: не через рот!) на счет «один–два–три–четыре–пять–шесть», медленный, спокойный, максимально глубокий, во время выдоха живот максимально втягивается внутрь.

Таким образом, Пульмозим (дорназа альфа), обладая основным мощным муколитическим эффектом и 2 дополнительными: противовоспалительным и антибактериальным, является ключевым препаратом в базисной терапии при муковисцидозе у пациентов в любом возрасте. Каждый больной муковисцидозом должен проводить терапию, включающую дорназу альфа, сразу после постановки диагноза как с лечебной, так и с профилактической целью. Это значительно повысит качество его жизни, будет способствовать профилактике обострений заболевания и поддержит функцию легких. Препарат может также применяться при других хронических бронхолегочных заболеваниях, которые сопровождаются хроническим воспалением в дыхательных путях и мукостазом. Для максимальной эффективности дорназой альфа необходимо обязательное его сочетание с методами кинезиотерапии, схема которой должна составляться индивидуально для каждого больного в зависимости от течения заболевания, особенностей режима дня и характера пациента. Необходимо также строго соблюдать прописанные правила по его использованию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в РФ // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 6. — С. 405–408.
2. Симонова О.И. Лечение муковисцидоза у детей: рекомендации для педиатра // Справочник педиатра. — 2007. — № 9. — С. 50–62.
3. Капранов Н.И., Радионович А.М., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения // Клиницист. — 2006. — № 4. — С. 42–51.
4. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease // Cell. — 1998. — № 95. — P. 1005–1015.
5. Worlitzsch D., Tarran R., Uirich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of CF patients // Clin. Invest. — 2002. — № 109. — P. 317–325.
6. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology // Pediatr. Pulmonol. — 1997. — № 24. — P. 137–142.
7. Мукоактивная терапия / Под редакцией А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М.: Атмосфера, 2006. — 128 с.
8. Обзор применения рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы (рчДНазы) при лечении пациентов с муковисцидозом. Tacjana Pressler CF Centre, Dept. of Pediatrics, Rigshospitalet, University of Copenhagen Denmark Biologics // Targets & Therapy. — 2008. — V. 2, № 4. — 8 p.
9. Nasr S.Z., Kuhns L.R., Brown R.W. et al. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study // Pediatr. Pulmonol. — 2001. — V. 31, № 5. — P. 377–382.

10. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Фармакотерапия дорназой альфа хронических воспалительных заболеваний легких // Врач. — 2009. — № 3. — С. 38–42.
11. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др. Опыт длительного применения нового муколитического препарата «пульмозим» у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. — 2001. — № 1. — С. 55–58.
12. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназой альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 23 с.
13. Shah P.I., Scott S.F., Hodson M.E. Report on multicentre study using aerosolised recombinant human DNase I in the treatment of cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease // Pediatr. Pulmonol. — 1993. — № 9. — P. 157–158.
14. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 26–32.
15. Boogaard R., Hulsmann A.R., van Veen L. et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis // Chest. — 2007. — № 131. — P. 788–795.
16. Волков И.К. Возможности использования дорназой альфа (Пульмозим) в детской пульмонологии // Пульмонология. — 2004. — № 4. — P. 113–117.
17. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: Учебное пособие. — М.: Медицина, 2006. — 300 с.
18. Симонова О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 6. — С. 118–121.

О.В. Карнеева, Т.А. Полунина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Современные особенности течения и лечения риносинуситов у детей

## Контактная информация:

Карнеева Ольга Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением оториноларингологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-27-00

Статья поступила: 06.05.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

В статье анализируются современные аспекты лечения детей с острыми риносинуситами атипичной этиологии (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Базисной терапией для лечения острых риносинуситов, вызванных атипичными возбудителями, в настоящее время является антибиотик группы макролидов. В статье отражена эффективность лечения данной патологии антибиотиком широкого спектра действия — азитромицином.

**Ключевые слова:** дети, острые риносинуситы, атипичная этиология, лечение.

136

Риносинуситы, как одна из форм инфекции верхних дыхательных путей, едва ли не наиболее частая патология, с которой сталкиваются педиатры. По данным американских исследователей, около 5% всех обращений к врачу общей практики приходится на случаи риносинуситов [1]. По нашим наблюдениям, за последние два года участились случаи длительного течения и частых рецидивов риносинуситов у детей, так же как и неэффективности принятых схем лечения. Все это можно связать с ухудшением экологической обстановки, изменением состава микрофлоры и повышением ее резистентности к антибактериальным препаратам, а также с наличием инфекционно-аллергологического синдрома.

Риносинуситы — собирательный термин, характеризующий группу острых или хронических воспалительных заболеваний полости носа и его придаточных пазух. Кроме того, острый риносинусит отличается выраженной тенденцией к затяжному, рецидивирующему течению и хронизации патологического процесса в околоносовых пазухах, распространению инфекции в пределах респираторного тракта. Примерно у 10–15% больных риносинусит, возникший на фоне острой респираторной инфекции, принимает хроническую форму [2].

После уточнения локализации воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух диагноз трансформируется в «этмоидит» (поражение решетчатого лабиринта), «гайморит» (поражение верхнечелюстной, или гайморовой пазухи), «фронтит» (поражение лобной пазухи) или «сфеноидит» (поражение клиновидной, или основной пазухи). Поражение всех синусов с одной стороны определяется как гемисинусит, всех пазух — пансинусит. В зависимости от длительности течения воспалительного процесса слизистой оболочки носа и околоносовых пазух выделяют острый (больше 4 нед), подострый (от 4 до 12 нед), острый рецидивирующий (более 4-х эпизодов в течение года, продолжительностью 7–10 дней) и хронический риносинусит (более 12 нед). Наличие у ребенка на протяжении года от 2 до 4 эпизодов острого риносинусита указывает на рецидивирующее течение заболевания [3]. О латентном риносинусите говорят, когда стертая клиническая симптоматика выявляется только при профилактическом осмотре.

## ЭТИОЛОГИЯ

Среди этиологических факторов острых риносинуситов у детей ведущими являются инфекция и аллергия. Если

O.V. Karneyeva, T.A. Polunina

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

## Modern peculiarities of clinical course and treatment of rhinosinusitis in children

The article analyzes modern aspects of therapy in children with acute rhinosinusitis with atypical etiology (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Basic medications for the treatment of acute rhinosinusitis caused by atypical agents at the present times are antibiotics from macrolides group. The article reflects effectiveness of antibiotic with wide spectrum azithromycin in treatment of this pathology.

**Key words:** children, acute rhinosinusitis, atypical etiology, treatment.

в первом случае четко прослеживается лишь сезонность роста заболеваемости (осенне-зимне-весенний период), то во втором, кроме сезонности (период цветения растений: весна-лето и ранняя осень), возможна и круглогодичная манифестация заболевания (при контакте ребенка с аллергеном). Помимо непосредственно инфекционных агентов, вызывающих воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, существуют предрасполагающие факторы: переохлаждение, механическое или химическое раздражение слизистой оболочки, сопутствующая соматическая патология, особенно та, которая характеризуется нарушениями неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, анатомические особенности развития костных структур полости и придаточных пазух носа, гиперплазия аденоидных вегетаций. Нарушения иммунной системы ребенка, в том числе аллергия, могут не только предрасполагать к развитию острого риносинусита, но и модифицировать его течение.

По типу инфекционного агента выделяют вирусные и бактериальные острые инфекционные риносинуситы. Несмотря на то, что в большинстве случаев пусковым фактором острых инфекционных риносинуситов у детей является респираторно-вирусная инфекция (рино-, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа), изолированное вирусное поражение наблюдается не более, чем в 5–10% случаев. Значительно чаще на вирусную инфекцию наслаивается бактериальная. Это не случайно, поскольку респираторно-вирусная инфекция не только вызывает отек и инфильтрацию слизистой оболочки полости носа и, соответственно, обструкцию выводящих отверстий синусов, но и, нарушая функцию мерцательного эпителия, ухудшает клиренс и эвакуацию содержимого пазух, создавая тем самым благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В последние годы с высокой степенью достоверности уточнено этиологическое значение различных возбудителей острого риносинусита. Примерно в половине случаев причиной этого заболевания является *Streptococcus pneumoniae* (48%), реже *Haemophilus influenzae* (12%), еще реже *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы и другие патогены.

Высеваемость и чувствительность этиологически значимых возбудителей риносинусита к наиболее часто используемым антибиотикам подвержены колебаниям. Встречаемость *S. pneumoniae* при остром риносинусите в России составляет 25–36%, *H. influenzae* — 15–23%, *M. catarrhalis* — 15–20% [4]. Наряду с классическими возбудителями, отмечается довольно высокий процент выявления при риносинуситах *S. aureus* и *S. epidermidis* [5, 6]. Наконец, при длительном торпидном течении риносинусита у детей существенное значение в этиологии имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Воздействие этиологического агента или агентов (при суперинфекции), в первую очередь, нарушает процессы вентиляции и дренажа синусов. Возбудитель острого риносинусита определяет тип воспалительного процесса в слизистой оболочке придаточных пазух и полости носа. Вирусная инфекция обуславливает катаральное воспаление, характеризующееся слабовыраженной круглоклеточной инфильтрацией слизистой оболочки с незначительным повреждением мерцательного эпителия, непостоянной мигрирующей очаговой гиперемией и выраженным отеком слизистой оболочки полости носа.

Бактериальная инфекция вызывает гнойное воспаление, сопровождающееся массивной полинуклеарноклеточной инфильтрацией, равномерной гиперемией слизистой оболочки с незначительными кровоизлияниями и менее выраженной экссудацией.

### КЛИНИКА

Основными клиническими проявлениями острого риносинусита являются болевой синдром, повышение секреции, нарушение носового дыхания и обонятельной функции, мацерация кожи преддверия носа, конъюнктивиты, отечный синдром, общие симптомы. Наличие тех или иных клинических проявлений риносинусита определяется стадией заболевания. Спектр диагностически значимых неинвазивных инструментальных методов исследования более широк:

- рентгенография придаточных пазух носа;
- компьютерная томография придаточных пазух носа (уточняющий метод в связи с большей разрешающей способностью);
- эндоскопическая риноскопия (определение точной локализации, интенсивности и распространенности воспалительного процесса в придаточных пазухах носа);
- бактериологическое исследование мазка из носа (определение флоры и ее чувствительности к антибиотикам): стандартное бактериологическое исследование (посев исследуемого материала на питательные среды, выделение и идентификация чистой культуры), а также быстрый предварительный метод — микробиохимический (микробиохимические пластмассовые тест-полоски, содержащие субстрат для выявления бактериального фермента или метаболита).

Наряду с неинвазивными в диагностике риносинуситов используются также инвазивные методы (пункция верхнечелюстных пазух, зондирование фронтальных, сфеноидальных синусов). Использование последних является оправданным в случаях недостаточной информативности неинвазивных методов, при том условии, что достоверный диагноз гнойного синусита требует анализа гнойного отделяемого околоносовых пазух. Наиболее частой патологией, требующей инвазивного вмешательства, является верхнечелюстной риносинусит (гайморит), и пункция верхнечелюстных пазух до настоящего времени остается «золотым стандартом» диагностики [7].

Определенные трудности вызывает диагностика риносинуситов, вызванных атипичными возбудителями, в частности, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Основной характеристикой клинической картины риносинуситов атипичной этиологии является синдром постназального затекания (nasal drip syndrome). Этим термином обозначаются клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотка, нос, околоносовые пазухи), при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево. При ЛОР-осмотре обычно выявляется отек слизистой оболочки носовых ходов, слизистое или слизисто-гнойное отделяемое в общих носовых ходах, также стекание секрета по задней стенке глотки, увеличенные фолликулы и гиперемия задней стенки. При эндоскопическом исследовании носоглотки часто выявляются аденоидные вегетации (отечные со слизисто-гнойным отделяемым). Атипичная этиология риносинуситов определяет не только трудности диагностики, но и невысокую эффективность некоторых широко используемых схем лечения.

### ЛЕЧЕНИЕ

Схема ведения пациентов с острым риносинуситом включает:

- устранение явлений воспаления;
- восстановление проходимости соустьев;
- эвакуацию отделяемого из пазух;
- ликвидацию очага инфекции.

Местную иммуномодулирующую терапию проводят при наличии показаний.

Применение сосудосуживающих препаратов (деконгестантов) способствует уменьшению отека слизистой оболочки и улучшению вентиляции носовой полости и околоносовых пазух. Однако, длительность их использования при остром риносинусите должна быть ограничена 5–7 днями. Это связано с риском развития медикаментозного ринита, а также угнетающим действием деконгестантов на деятельность мерцательного эпителия. Промывание носовой полости изотоническим раствором натрия хлорида позволяет разжижать и удалять из носовой полости вязкий, подсыхающий экссудат, восстанавливать носовое дыхание, аэрацию околоносовых пазух, положительно действовать на активность мукоцилиарного транспорта. Изотонический раствор натрия хлорида обладает также слабым противовоспалительным действием. При выполнении процедуры следует избегать форсированного введения жидкости в носовую полость. Мукоактивные препараты способствуют разжижению и эвакуации экссудата. Использование в терапии острого риносинусита секретолитиков с мукорегулирующим эффектом позволяет сократить сроки восстановления мукоцилиарного транспорта и клинического выздоровления больных. Назначение карбоцистеинов стимулирует продукцию менее вязкого муцина, цилиарную активность слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Однако, длительное применение муколитиков при остром риносинусите может сопровождаться избыточным разжижением носовой слизи и, вследствие этого, неэффективностью мукоцилиарного транспорта, «затоплением» синусов, снижением продукции лизоцима и иммуноглобулина А [7]. В этих случаях возникает необходимость в интенсивном удалении (аспирации) экссудата из носовой полости и околоносовых пазух. Более оправдано применение муколитиков при обострении хронических риносинуситов, когда возникает необходимость в разжижении вязкой мокроты, подсыхающего экссудата, корок. При решении вопроса об использовании в лечении острого риносинусита муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов, необходимо учитывать стадию патологического процесса, качественные и количественные характеристики экссудата.

Пункция верхнечелюстной пазухи является одним из наиболее распространенных методов лечения острого верхнечелюстного синусита. Однако, в настоящее время существует определенная сдержанность в оценке данного метода как обязательной процедуры при лечении неосложненного острого верхнечелюстного синусита. Показано, что использование адекватной антибактериальной терапии позволяет достигать выздоровления у абсолютного большинства больных, не прибегая к пункции [8]. Вместе с тем, при определении показаний к пункции верхнечелюстной пазухи всегда необходимо учитывать индивидуальные особенности течения заболевания, возможности оказания медицинской помощи в конкретных условиях. Противовоспалительные препараты назначаются в случаях выраженных клинических проявлений заболевания или, наоборот, при его затяжном, торпидном течении. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении таких больных способствует снижению синтеза провоспалительных цитокинов, простагландинов и уменьшению выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.

### Антибактериальная терапия острого риносинусита и ее клиническая эффективность

Основной целью антибактериальной терапии острого риносинусита является эрадикация возбудителя и восстановление стерильности околоносовых пазух. С учетом известных ограничений традиционных методов этиологической диагностики в абсолютном большинстве случаев острого риносинусита назначение этиотропного лечения осуществляется эмпирически. При этом следует принимать во внимание данные об этиологически значимых возбудителях и их устойчивости к антибиотикам, различную чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей внебольничных и госпитальных (нозокомиальных) риносинуситов, особенности клинического течения риносинусита. Кроме того, необходимо принимать во внимание данные об использовании пациентом антибактериальных препаратов в течение предшествующих 4–6 нед, так как в этом случае существенно возрастает риск колонизации слизистой оболочки резистентными штаммами.

Современные протоколы эмпирической антибактериальной терапии риносинуситов рекомендуют:

- использовать антибиотики, обладающие активностью против основных возбудителей риносинусита;
- учитывать способность назначаемых антибиотиков преодолевать резистентность классических возбудителей риносинусита;
- применять антибиотики, накапливающиеся в очаге воспаления в количестве, превышающем минимально подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя;
- назначать антибиотики, концентрация которых в сыворотке превышает МПК на 40–50% длительность интервала между приемами препарата.

Важным и ответственным этапом лечения является оценка эффективности антибиотикотерапии. Клиническое улучшение при адекватной антибактериальной терапии наступает, как правило, через 36–48 ч. При этом различают полный эффект проводимого лечения — снижение температуры тела, улучшение общего состояния, уменьшение клинических проявлений и эндоскопических изменений в полости носа и околоносовых пазух; *частичный эффект* — снижение интоксикации, улучшение общего состояния, уменьшение выраженности клинических проявлений и эндоскопических изменений в полости носа и околоносовых пазух при сохранении фебрильной температуры, что может быть связано с сохранением гнояного экссудата в околоносовых пазухах и требует более энергичных мероприятий по дренированию полости (например, проведения пункции), назначения противовоспалительных средств. Смены антибиотика в этих случаях, как правило, не требуется. Наконец, *отсутствие эффекта* характеризуется сохранением или прогрессированием общей и локальной патологической симптоматики, в связи с чем необходима смена антибиотика, использование других лечебных мероприятий.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями при лечении больных острым риносинуситом в амбулаторных условиях предпочтительным является пероральный прием антибактериальных препаратов. В педиатрической практике следует отдавать предпочтение детским формам оральных антибиотиков (суспензии, сиропы, гранулы для их приготовления), которые отличаются возможностью точной дозировки и хорошими органолептическими свойствами. В случаях, когда стартовая антибиотикотерапия осуществлялась парентерально, после улучшения состояния пациента целесообразно переходить на пероральный прием антибактериальных препаратов. При этом может

**Сумамед®**  
азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг  
капсулы 250 мг  
порошок для приготовления суспензии  
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл

*...20 лет успешного клинического опыта*



**Инфекции  
верхних  
и нижних  
дыхательных  
путей**

**Признанный стандарт  
эмпирической антибактериальной терапии у детей**

За дополнительной информацией обращаться:  
119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»  
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36  
E-mail: [info@teva.ru](mailto:info@teva.ru), интернет: [www.teva.ru](http://www.teva.ru), [www.pliva.ru](http://www.pliva.ru)  
ООО «ПЛИВА РУС», входит в Группу компаний Teva



A member of the Teva Group

Регистрационные удостоверения: П№015662/04 от 17.02.2006; П№015662/02 от 18.05.2009; П№015662/03 от 10.03.2006; П№011923/01 от 22.09.2006; П№015662/01 от 18.05.2009

применяться один и тот же препарат или препараты, близкие по своим характеристикам. Такой режим антибактериального лечения получил название ступенчатой терапии. При решении вопроса о сроках перехода на прием антибиотика внутрь, следует учитывать динамику клинических проявлений заболевания (уменьшение головной боли, затруднения носового дыхания, патологических выделений из носа), нормализацию температуры тела в течение суток, положительную динамику гематологических сдвигов. Ступенчатая терапия позволяет уменьшить сроки стационарного лечения и связанный с этим риск нозокомиальных инфекций, снизить стоимость антибиотикотерапии. Длительность антибактериальной терапии риносинусита во всех случаях зависит от особенностей течения патологического процесса, клинической эффективности лечения. Применение современных макролидных антибиотиков при инфекционных процессах различной локализации визуализировано в многочисленных клинических рекомендациях по лечению широкого круга заболеваний. Их клиническая эффективность, переносимость позволили повысить безопасность лечения и во многих случаях добиться хороших фармакоэкономических результатов. Противовоспалительный эффект играет существенную роль как в скорости выздоровления, так и в предупреждении хронизации болезней, текущих с инфекционным компонентом. Макролидные антибиотики в высоких концентрациях накапливаются в воспалительных клетках, включая фагоциты, которые, как известно, быстро доставляют эти антибиотики в очаг инфекции. Азитромицин — антибиотик широкого спектра действия, обнаруживается в воспалительных тканях уже через несколько часов после приема и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней. Также он способен уже на раннем этапе подавлять трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов, что имеет безусловное значение для уменьшения индуративных процессов в органах, действуя опосредованно, замедляя сам процесс миграции лейкоцитов путем подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфно-ядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, тем самым имеет большие перспективы повлиять на воспаление, в том числе хроническое или длительно текущее. Азитромицин вызывает дегрануляцию нейтрофилов и стимулирует оксидативный взрыв (потребление кислорода, необходимое для осуществления функций макрофагов). Доказательствами дегрануляции нейтрофилов является повышение лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение в макрофагах

после приема первой дозы азитромицина. После стандартного курса антибиотикотерапии, уровень ферментов в крови остается какое-то время высоким, одновременно по механизму обратной связи происходит накопление гранул в нейтрофилах, что обеспечивает пролонгацию антиинфекционной защиты. Макролиды восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции, это важно для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшения их прессинга на клетки хозяина и, как следствие, снижения отека и формирования застойной лимфоцитарной индурации. Кроме того, большая часть изученных макролидов способна благоприятно воздействовать на бронхиальный эпителий, слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Согласно нашим наблюдениям, азитромицин демонстрирует более быструю редукцию симптоматики (заложенность носа, отек слизистой оболочки носовых ходов, отек аденоидных вегетаций и др.) в сравнении с защищенными пенициллинами или цефалоспоридами, что, возможно, объясняется его противовоспалительными свойствами. Отсутствие рецидивов заболевания при длительном наблюдении за выздоровевшими пациентами также укладывается в эту концепцию. Продолжительные курсы лечения, использование краткосрочной терапии высокими дозами азитромицина, возможны потому, что он может быть отнесен к наиболее безопасным антибиотикам в различных возрастных группах и, по мнению американских экспертов, является одним из безопасных препаратов в период беременности и новорожденности. Побочные лекарственные реакции отмечаются крайне редко, в основном, со стороны желудочно-кишечного тракта, причем у детей реже, чем у взрослых (соотношение 40/60). Меньше чем в 1,5% встречаются реакции со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы, кожи и печени. С точки зрения лекарственных взаимодействий азитромицин — один из самых безопасных макролидов. Следует отметить, что макролиды способны модулировать некоторые функции иммунной системы при инфекционном воспалении, тогда как с окончанием процесса воспаления действие их на иммунные структуры прекращается. Таким образом, в современном обширном арсенале антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения возбудителей инфекций данной локализации, включая «атипичные» патогены, этиологическая роль которых в последнее время возрастает, азитромицин продолжает занимать важное место. С учетом различных клинических ситуаций азитромицин используется в различных позициях (препарат первой линии, альтернативный антибиотик, комбинация с b-лактамами).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. и соавт. Макролиды: новая парадигма: фармакодинамика / иммуномодуляция // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 5. — С. 20–23.
2. Karpov O.I. Single 1,5 g azithromycin dose in the treatment of tonsillitis in adults, a pilot study. Abstr. 4th Confer. ICMAS. — Seville (Spain), 2000. — P. 38.
3. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W. et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — V. 56, № 2. — P. 365–371.
4. Лопатин А.С. Фармакотерапия воспалительных заболеваний околоносовых пазух пациентов // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 186–188.
5. Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Никонорова Т.А. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмонии // Лечащий врач. — 2004. — № 8. — С. 19–24.
6. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 4. — С. 65–72.
7. Uriarte S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor- $\alpha$  // J. Infect. Dis. — 2002. — № 185. — P. 1631–1636.
8. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // Consilium medicum (Педиатрия). — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 5–15.

**ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ЦЕНТР  
ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ  
НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

(Аттестат аккредитации ИЛЦ №ГСЭН.RU.ЦОА.140 от 17.07.2008 г.,  
регистрация в Госреестре № РОСС. RU.0001.510328 от 17.07.2008 г.,  
срок действия до 17.07.2013 г.)

Испытательный лабораторный центр предлагает сотрудничество в области проведения аналитических исследований продовольственного сырья и пищевых продуктов.

**ОБЛАСТЬ АККРЕДИТАЦИИ**

**Название продукции, объектов исследования**

- Хлебобулочные и макаронные изделия
- Продукция сахарной промышленности
- Продукция масложировой промышленности
- Продукция консервов и овощесушильной промышленности
- Продукция винодельческой промышленности
- Крахмал и крахмалопаточная промышленность
- Продукция чайной промышленности
- Продукция мясной и птицеперерабатывающей промышленности, включая яйцопродукты
- Продукция молочной и маслосыродельной продукции
- Продукты общественного питания
- Продукция рыбной промышленности, морепродукты, консервы, пресервы из рыбы и нерыбных объектов промысла
- Продукция мукомольной — крупяной промышленности
- Масличные культуры
- Овощи, фрукты, грибы, орехи
- Продукция пчеловодства
- Продукция детского питания

**Определяемые показатели**

**1. Исследования пищевой ценности**

- Белок, общий азот
- Жир, жирные кислоты свободные в маслах (кислотное число), жирные кислоты свободные в жире, выделенные из продукта (кислотное число выделенного жира). Перекисное число в маслах
- Перекисное число в жире, выделенном из продукта
- Неомыляемые вещества в жире (%)
- Жирнокислотный состав жирового продукта (отн. %)
- Жирнокислотный состав жира, выделенного из продукта (абс. кол-во)
- Идентификация фальсификации молочного жира в жировых продуктах
- Идентификация фальсификации молочного жира в нежировых продуктах

- Витамины
- Витамин А
- Витамин Е
- Каротиноиды
- Аскорбиновая кислота
- Витамин В<sub>1</sub>
- Витамин В<sub>2</sub>
- Витамин В<sub>6</sub>
- Йод
- Влажность
- Зола

**2. Санитарно-химические исследования**

- Бенз(а)пирен
- Свинец, кадмий, медь, цинк, олово
- Ртуть
- Мышьяк
- N-нитрозамины
- Нитраты
- Нитриты
- Гистамин
- Хлорорганические пестициды
- Фосфорорганические пестициды
- Полихлорированные бифенилы
- Симм-триазин
- Патулин
- Дезоксиниваленон, зеараленон
- Т2-токсин
- Афлатоксин М1
- Афлатоксин В1

**3. Химические исследования**

- Кофеин
- Алкогольные напитки на соответствие ГОСТ
- Органические кислоты
- Хлорид натрия
- Оксиметилфурфурол

**4. Радиологические исследования**

- Стронций — 90
- Цезий — 137

Лаборатория располагает современным оборудованием для проведения физико-химических анализов. В проводимых исследованиях используется высокоэффективная жидкостная хроматография с детекторами различной селективности, газовая хроматография: детекторы электронного захвата, пламенно-ионизационные детекторы, термоионный детектор, радиометрический измерительный комплекс.

Руководитель ИЛЦ — Текшева Любовь Михайловна

Тел. (495) 916-12-85; Факс: (495) 917-90-27

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5

Заместитель руководителя ИЛЦ — Барсукова Светлана Анатольевна

Тел. (495) 916-12-85; Факс: (495) 917-90-27; Моб. тел. 8-916-235-43-97

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт применения циклоспорина в сочетании с разными режимами введения метотрексата у больной тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

### 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: 02.06.2009 г., принята к печати: 10.08.2009 г.

142

В статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, рефрактерного к монотерапии метотрексатом и блокаторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Описано успешное применение циклоспорина в дозе 4,4 мг/кг в сут в сочетании с разными режимами введения метотрексата. Комбинированная терапия циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозах 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно и 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутривенно в течение 8 нед с дальнейшим снижением дозы до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно индуцировала развитие ремиссии болезни в сроки от 2 до 6 мес, обеспечила восстановление функции суставов, повысила качество жизни. Циклоспорин в сочетании с пульс-терапией метотрексатом в более ранние сроки купировал экстраартикулярные проявления болезни и уменьшил островоспалительные изменения в суставах.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, циклоспорин, метотрексат.

T.M. Bzarova, Ye.I. Alekseeva, S.I. Valiyeva, A.O. Lisitsin

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

## Experience of severe system type of juvenile rheumatoid arthritis treatment with cyclosporine in combination with different methotrexate regimen

The article presents the case report of early debut and severe course of system type of juvenile rheumatoid arthritis, refractory to methotrexate and blockers of tumor necrotizing factor  $\alpha$  monotherapy. Successful treatment with cyclosporine in daily dose 4.4 mg/kg of body weight combined with different regimen of methotrexate was described. Combined treatment with cyclosporine in daily dose 4.4 mg/kg of body weight and methotrexate in dose 15 mg/m<sup>2</sup> of body surface once weekly intramuscularly and 50 mg/m<sup>2</sup> of body surface once weekly intravenously during 8 weeks with further dose decrease to 25 mg/m<sup>2</sup> of body surface intramuscularly induced remission development in 2–6 months, provided restoration of joints function, increased quality of life. Cyclosporine combined with pulse-therapy with methotrexate in more early stages stopped extra articular signs of disease and reduced acute inflammatory joint's lesions.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, cyclosporine, methotrexate.

Воспалительные ревматические болезни относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Одним из наиболее часто встречающихся и тяжелых ревматических заболеваний у детей является ювенильный ревматоидный артрит. Ювенильный ревматоидный артрит — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся развитием хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, полиорганной недостаточности, деструкции хрящевой и костной ткани суставов. Нередко уже в дебюте болезни формируется полиартикулярный или генерализованный суставной синдром с поражением шейного отдела позвоночника, пролиферативно-экссудативными изменениями в суставах, развитием стойких деформаций и контрактур, амиотрофии, гипотрофии. Заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1].

Достижение контроля над течением болезни представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы ее развития. При этом контроль над течением ювенильного ревматоидного артрита подразумевает подавление активности воспалительного синовита, максимальное восстановление функции суставов, замедление прогрессирования костно-хрящевой деструкции, контроль над системными проявлениями и уменьшение психологических ограничений, связанных с болезнью. В настоящее время к противоревматической терапии предъявляются требования достижения ремиссии или хотя бы очень низкой активности ревматоидного процесса [2].

Лечение системных форм ювенильного ревматоидного артрита является одной из наиболее сложных проблем детской ревматологии. Глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты не только не обеспечивают контроля над активностью и прогрессированием заболевания, но и вызывают развитие тяжелых, зачастую необратимых побочных эффектов [3]. Часто монотерапия одним из болезнь-модифицирующих препаратов не обеспечивает полного контроля над суставным синдромом, системными проявлениями и лабораторными показателями активности болезни [4–11], что служит поводом к поиску новых эффективных схем терапии. Одним из возможных терапевтических подходов является применение комбинаций различных длительно действующих противоревматических средств. Некоторые исследования доказывают весьма высокую эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при ревматоидном артрите взрослых и ювенильном ревматоидном артрите, рефрактерных к монотерапии каждым из этих препаратов, как в отношении клинических, так и лабораторных показателей активности [12–14]. Об этом свидетельствует представленный ниже клинический случай.

Больная Д., 8 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с октября 2005 г. Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей с гестозом 1-й половины, роды срочные. Масса при рождении составила 3170 г, длина тела — 49 см. Из родильного дома девочка была переведена

на второй этап выхаживания с диагнозом — перинатальная энцефалопатия (синдром угнетения). С возраста 6 мес ребенок находился на искусственном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику. Реакция Манту — отрицательная. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции (ОРИ), на первом году жизни — острый фарингит, на втором году — атопический дерматит, в возрасте 4-х лет — ветряная оспа. Наследственный анамнез по заболеваниям соединительной ткани не отягощен.

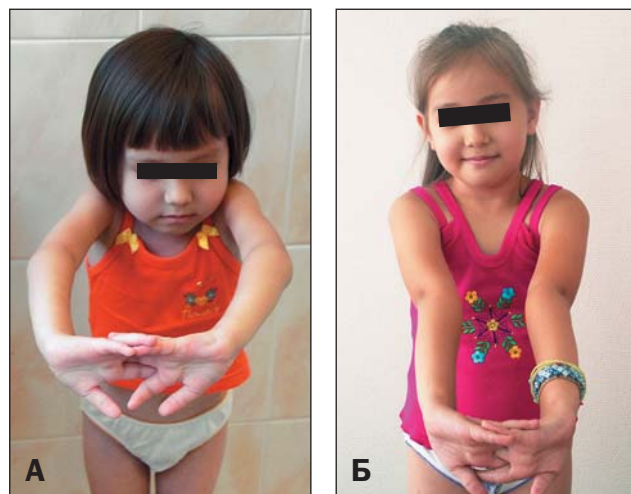
Девочка заболела в апреле 2004 г., в возрасте 4-х лет, когда через 2 нед после перенесенных ОРИ и ветряной оспы появились периодическая лихорадка, увеличение размера паховых лимфатических узлов. Через 1 мес присоединились общая слабость, мышечная гипотония, бледность кожных покровов, единичные пятнисто-папулезные высыпания на коже в области плечевых суставов, генерализованная лимфаденопатия, боль в паховой области, боль и припухлость в области коленных суставов. В клиническом анализе крови: СОЭ — 64 мм/ч, уровень Hb — 68 г/л, число эритроцитов —  $2,7 \times 10^{12}/л$ . В иммунологическом анализе крови: С-реактивный белок (СРБ) — резко положительный (+++). Ребенок был обследован в стационаре по месту жительства. Исключались иерсиниоз, псевдотуберкулез, туляремия, сыпной тиф, бруцеллез, токсоплазмоз, гепатит В, хламидиоз, патология щитовидной железы. Лечилась нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальными препаратами, без эффекта. Состояние девочки постепенно продолжало ухудшаться, ребенок потерял в весе, усилился болевой синдром в суставах, сформировались деформация и дефигурация локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, мелких суставов кистей, нарастала инвалидизация. Девочке был установлен диагноз: юношеский артрит с системным началом (M08.2 согласно МКБ-X) и была начата терапия метотрексатом *per os* в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. Для определения тактики дальнейшего ведения больная была направлена в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН.

Впервые в отделение девочка поступила в июне 2006 г., через 1 год от начала заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, увеличение размеров печени на 2 см, селезенки — на 1,5 см. Суставной синдром носил полиартикулярный характер, отмечалось значительное ограничение движений во всех группах суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений. В клиническом анализе крови: анемия — Hb 87 г/л, число лейкоцитов —  $9,6 \times 10^9/л$ , тромбоцитоз — число тромбоцитов  $615 \times 10^9/л$ , значительное повышение СОЭ — до 57 мм/ч. В иммунологическом анализе крови: повышение сывороточной концентрации всех иммуноглобулинов — IgG до 1726 мг% (норма 823–869), IgM до 445 мг% (норма 94–100), СРБ — до 8,22 мг% (норма до 0,8), циркулирующих иммунных комплексов — до 1020 мВ (норма до 352). При рентгенологическом исследовании коленных суставов опреде-

**Рис. 1.** Общий вид больной до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



**Рис. 2.** Функциональная способность локтевых и лучезапястных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



лялся околосуставной остеопороз, выявлены единичные эрозии суставных поверхностей. На основании данных анамнеза, клинического осмотра и данных лабораторных и инструментальных методов исследования диагноз был подтвержден. Доза метотрексата была повышена

до  $7,5 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела, путь введения изменен на внутримышечный. На фоне проводимой терапии динамики в состоянии девочки не было. Сохранились лихорадка, сыпь, суставной синдром по-прежнему носил полиартикулярный характер, персистировали лабораторные показатели высокой активности болезни.

Недостаточный эффект монотерапии метотрексатом в низких дозах был нами ожидаем, так как по данным большинства авторов наибольшая эффективность невысоких доз препарата отмечена при олигоартикулярном, в меньшей степени — при полиартикулярном варианте ювенильного ревматоидного артрита [4–9]. Многие исследователи приводят данные о недостаточной эффективности метотрексата в низких и стандартных дозах при системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита как в отношении суставного синдрома, так и системных проявлений заболевания [4–9].

Учитывая раннее начало заболевания, признаки агрессивного течения ревматоидного артрита (полиартикулярный суставной синдром, высокие иммунологические показатели активности), неэффективность проводимой ранее стандартной иммуносупрессивной терапии, была начата биологическая терапия препаратом моноклональных антител к фактору некроза опухолей (ФНО)  $\alpha$  — инфликсимабом, в дозе  $4 \text{ мг/кг}$  массы тела на введение по схеме: 0, 2, 6 нед и далее каждые 8 нед. Было проведено 3 инфузии препарата. После первого введения инфликсимаба состояние девочки значительно улучшилось: прекратились подъемы температуры, вырос объем движений во всех пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности. На фоне второй инфузии препарата отмечалось развитие аллергической реакции в виде тошноты, рвоты, резких болей в животе, которые купировались после введения глюкокортикоидов. Инфузия была продолжена. После третьего введения инфликсимаба состояние девочки оставалось стабильным в течение 5 нед, затем вновь появились лихорадка, экссудативные изменения в суставах. В октябре 2005 г. девочка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН с обострением заболевания. При поступлении обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, лимфаденопатия, гепатомегалия, генерализованный суставной синдром со значительным ограничением движений во всех группах суставов. При обследовании: в клиническом анализе крови выявлено увеличение СОЭ до  $22 \text{ мм/ч}$ , повышение уровня СРБ до  $7,04 \text{ мг\%}$ .

В связи с развитием аллергической реакции, а также вторичной неэффективностью инфликсимаба, что характерно для 80 % больных системным ЮРА [15], было принято решение прекратить антиФНО-терапию.

Терапия метотрексатом была продолжена, доза препарата повышена до  $15 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела в неделю, путь введения внутримышечный. Метотрексат в указанной дозировке больная получала в течение 3-х мес. Через 3 мес состояние ребенка сохранялось тяжелым за счет поражения суставов и системных проявлений. При контрольном обследовании отмечались выраженная мышечная и общая гипотрофия, резкая бледность и сла-

бость (рис. 1, А). Температура тела в утренние часы поднималась до 38,2°C. Девочка жаловалась на утреннюю скованность продолжительностью до 120 мин. В лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей рук были выражены экссудативные изменения (рис. 2, А). Резко ограничены и болезненны движения во всех суставах, включая коленные (рис. 3, А), голеностопные, тазобедренные (рис. 4, А), челюстно-височные сочленения и шейный отдел позвоночника. Пальцы рук были веретенообразно деформированы (рис. 5, А), в области лодыжек и ахилловых сухожилий выявлялись экссудативные изменения. В коленных, локтевых суставах сформировались сгибательные контрактуры. Отмечалось ограничение функциональной активности больной: уши, лопатки, плечи кистями рук не доставала, не садилась на корточки, пальцы в кулаки не собирала, самостоятельно себя не обслуживала, была значительно нарушена походка. При обследовании в клиническом анализе крови: лейкоцитоз до  $17 \times 10^9/\text{л}$ , выраженный тромбоцитоз до  $1090 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 70 мм/ч. Было выявлено повышение сывороточных концентраций всех иммуноглобулинов — IgG до 1426 мг%, IgM до 345 мг%, циркулирующих иммунных комплексов — до 1847 мВ, СРБ — до 14,2 мг% (см. табл.).

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности монотерапии метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю. От назначения преднизолона в отделении традиционно отказались в связи с высоким риском развития тяжелых необратимых последствий глюкокортикоидной терапии [3]. Было принято решение о проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии метотрексатом с циклоспорином.

Циклоспорин относится к селективным иммуносупрессантам: он ингибирует синтез интерлейкина (ИЛ) 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов, тем самым приводя к значительному снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ФНО, интерферона  $\gamma$ ). Он также ингибирует синтез ИЛ 3, ИЛ 4 и ИЛ 6, что способствует подавлению реакций гуморального иммунитета. Угнетение реакций клеточного и гуморального иммунитета приводит к значительному снижению активности воспалительного процесса. Все это обуславливает высокую эффективность циклоспорина у больных системными вариантами ювенильного ревматоидного артрита. Описан выраженный контролируемый эффект препарата в отношении системных проявлений ювенильного ревматоидного артрита (лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии) и активности суставного синдрома. Кроме того, циклоспорин обладает способностью значительно тормозить прогрессирование анатомической деструкции в суставах, что было показано многими исследованиями [16–22]. Он стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, обеспечивает развитие ремиссии острого коксита, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [16, 18, 20, 21].

Однако, тот факт, что клиническое улучшение часто не сопровождается снижением лабораторных показате-

**Рис. 3.** Функциональная способность коленных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



**Рис. 4.** Функциональная способность тазобедренных суставов до терапии (А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (Б)



**Рис. 5.** Состояние мелких суставов кистей до терапии (припухлость, А) и на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом (купирование припухлости, Б)



лей, является основанием для применения циклоспори-на в комбинации с метотрексатом. Эффективность этой комбинации была доказана в исследованиях у взрослых больных ревматоидным артритом, а также в собственных исследованиях у детей с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита [23–28]. Результаты наших исследований показали, что уже через 6 мес от начала лечения у всех больных, включенных в исследование, отмечалась выраженная положительная динамика показателей активности суставного синдрома: достоверно уменьшились число припухших и болезненных суставов, а также число системных проявлений на одного больного [29]. У пациентов перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. К концу первого года комбинированной терапии отмечено достоверное снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. На фоне применения комбинации циклоспори-на с метотрексатом значительно выросла функциональная активность пациентов. Глобальная оценка эффективности комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом показала, что у 50% больных через 12 мес терапии была зафиксирована клинко-лабораторная ремиссия, у 15% пациентов — I степень активности, активность

соответствовала II степени у 20% детей. Третья степень активности болезни сохранялась лишь у 15% больных. В дальнейшем у детей, продолжающих лечение, наблюдалось снижение общей активности процесса: через 24 мес после начала комбинированной терапии клинко-лабораторная ремиссия отмечалась у 55% пациентов, I степень активности заболевания — у 25%, II степень активности — у 5% больных, III степень активности — по-прежнему сохранялась у 15% детей [30].

Учитывая все вышеизложенное, ребенку была назначена комбинированная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю и циклоспорином (Сандиммун, Новartis Фарма, Швейцария) в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки.

Анализ темпов развития эффекта показал, что уже через 2 мес от начала лечения в состоянии девочки отмечалась явная положительная динамика: купировались лихорадка, утренняя скованность, артралгии, уменьшились экссудативные изменения и значительно вырос объем движений во всех группах суставов, выросла общая активность больной. Через 4 мес от начала терапии уже купировались экссудативные изменения в суставах и утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах. Значительно снизилась активность болезни и через 6 мес была зафиксирована ремиссия заболевания, которая сохранялась в течении 2-х лет (см. табл.). Значительно улучшилось качество жизни ребенка, и в сентябре 2007 г. девочка начала ходить в школу.

Однако, пациентка начала практически ежемесячно болеть ОРВИ. В декабре 2007 г. после нескольких эпизодов ОРВИ у ребенка отмечено развитие обострения основного заболевания. Появились экссудативные изменения в коленных суставах, подъемы температуры тела до 38,5°C. Девочка была осмотрена ЛОР-врачом, диагностирован хронический тонзиллит и хронический аденоидит. Ребенку была рекомендована плановая аденодотомия, от проведения которой временно решено было воздержаться до достижения клинко-лабораторной ремиссии основного заболевания. Была проведена антибактериальная терапия в сочетании с инфузиями иммуноглобулина человеческого нормального. Острые явления тонзиллита и аденоидита купировались. На время антибактериальной терапии метотрексат отменялся.

После отмены антибактериальных препаратов девочке была продолжена комбинированная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки. Однако, несмотря на продолжение лечения в течение месяца, нарастала активность заболевания. Увеличилось число активных суставов, суставной синдром постепенно стал носить полиартикулярный характер, в процесс вовлекались локтевые, лучезапястные, голеностопные, мелкие суставы кистей и стоп, нарастала функциональная недостаточность. У ребенка вновь появились регулярные подъемы температуры тела до 38,5°C, выросла анемия, повысились лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Учитывая развитие обострения ювенильного ревматоидного артрита, вторичную неэффек-

# Сандиммун® Неорал® – рациональный выбор для базисной терапии ревматоидного артрита



Раннее начало  
лечения



Активное  
динамическое  
наблюдение



Комбинированная  
терапия



Сандиммун®  
Неорал®

## САНДИММУН® Неорал® (SANDIMMUN® NEORAL®)

Сандиммун® (SANDIMMUN®)

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Циклоспорин. Сандиммун® Неорал®. Капсулы мягкие 10 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл, Сандиммун®. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл (содержит полиоксид-этилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов solidных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТПХ); для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна-концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксидэтилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕЛ). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун® Неорал® должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, у пациентов пожилого возраста. Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от

грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Аминогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВП; блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов; такролимус, нифидитин, лерканидин, ингибиторы ТМГ-КоА редуктазы, колицин, дигоксин, этопозид, зверолимус, сиропимус, репаглинид, производные фибровой кислоты, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы, дилтиазем, нифедипин, верапамил, метопролол, даназол, метипреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеза, иматиниб, нефазодон; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/к, октреотид, пробукол, орлистат, звероной продрыял-ленный, тиклопидин, сульфаниразол, тербинафин, бозентан, калийсберегающие препараты или препараты калия, метотрексат. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушения функции почек, повышение артериального давления, тремор, головная боль, гиперлипидемия. Часто: нарушение функции печени, гипертрихоз, гипертрофия десен, парестезии, чувство усталости, анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие, как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, акитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атакия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. При внутривенном введении Сандиммуна в отдельных случаях отмечались анафилактические реакции. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Сандиммун. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 1 мл по 10 шт. в упаковке. Сандиммун® Неорал. Капсулы 10 мг по 60 шт. в упаковке, Капсулы 25 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 50 мг по 50 шт. в упаковке, Капсулы 100 мг по 50 шт. в упаковке. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл во флаконе по 1 шт. в упаковке. **ПРИМЕЧАНИЕ.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению.

### САНДИММУН®

Новartis Фарма АГ, Швейцария

### САНДИММУН® НЕОРАЛ®

Раствор для приема внутрь

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма С.А.С., Франция

Капсулы

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия

Упаковано

Р.П. Шерер ГмбХ&Ко.КГ, Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом у больной Д.

| Показатели                                                | Декабрь 2005 г.                                | Февраль 2006 г. | Апрель 2006 г. | Июнь 2006 г. | Декабрь 2007 г. (до начала пульс-терапии МТ и ЦС) | Январь 2008 г. | Февраль 2008 г. | Июнь 2008 г. |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| Системные проявления                                      | Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия | Лимфаденопатия  | Лимфаденопатия | Нет          | Лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия    | Нет            | Нет             | Нет          |
| Длительность утренней скованности, мин                    | 120                                            | Нет             | Нет            | Нет          | 90                                                | Нет            | Нет             | Нет          |
| Число активных суставов, абс.                             | 24                                             | 10              | 8              | 0            | 18                                                | 4              | 0               | 0            |
| Субъективная оценка активности заболевания по ВАШ*, баллы | 10                                             | 6               | 4              | 0            | 4                                                 | 4              | 0               | 0            |
| Субъективная оценка боли по ВАШ*, баллы                   | 10                                             | 6               | 3              | 0            | 4                                                 | 4              | 0               | 0            |
| СО <sub>2</sub> , мм/ч                                    | 70                                             | 42              | 22             | 3            | 42                                                | 22             | 15              | 6            |
| Гемоглобин, г/л                                           | 87                                             | 107             | 110            | 123          | 92                                                | 97             | 102             | 132          |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$                            | 4,15                                           | 4,53            | 4,29           | 5,17         | 4,16                                              | 4,47           | 4,86            | 5,64         |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$                               | 1090                                           | 915             | 872            | 384          | 722                                               | 532            | 513             | 433          |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$                                | 17,0                                           | 11,6            | 9,9            | 9,9          | 9,6                                               | 9,0            | 9,8             | 8,6          |
| СРБ, мг%                                                  | 14,2                                           | 8,4             | 1,24           | < 0,1        | 5,4                                               | 1,89           | < 0,1           | < 0,1        |
| ЦИК (мВ)                                                  | 1847                                           | 1220            | 814            | 425          | 833                                               | 986            | 874             | 368          |

Примечание.

\* ВАШ — визуальная аналоговая шкала (min 0 — max 10); СРБ — С-реактивный белок; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; МТ — метотрексат; ЦС — циклоспорин.

тивность терапии метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки, возникла необходимость коррекции иммуносупрессивной терапии.

К 2007 г. в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН уже в течение 1,5 лет проводилось исследование эффективности терапии циклоспорином в сочетании с пульс-терапией метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю у больных с тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита, торпидным к глюкокортикоидам, стандартным дозам метотрексата и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю [30]. Результаты исследования показали, что у 65 % пациентов через 3 мес от начала терапии была зафиксирована неактив-

ная фаза болезни, у 20 % — активность заболевания снизилась до I степени, и лишь у 15 % больных сохранялась II степень активности. У пациентов, получавших терапию циклоспорином и пульс-терапией метотрексатом, снижение активности болезни и нарастание функциональной активности наступало достоверно в более ранние сроки, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию циклоспорином и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю [30]. Наличие системных проявлений у нашей больной, прогрессирование суставного синдрома, нарастание инвалидизации, вторичная неэффективность лечения циклоспорином с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю, положительные результаты исследования послужили основанием для начала пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю

в сочетании с циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела. Было проведено 8 внутривенных инфузий метотрексата. Уже через 1 мес от начала комбинированной терапии была отмечена положительная динамика, прекратились подъемы температуры тела, уменьшилась длительность утренней скованности, ребенок самостоятельно начал передвигаться с утра, движения в суставах стали безболезненными, вырос объем движений в них. Через 2 мес купировались экссудативные изменения в суставах, полностью исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений практически во всех пораженных суставах (рис. 1, Б; 2, Б; 3, Б; 4, Б; 5, Б). У ребенка снизились и нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 8 нед доза метотрексата была снижена до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно. Ребенок продолжал лечиться циклоспорином дозе 4,3 мг/кг массы тела. Через 6 мес была зафиксирована ремиссия заболевания.

После достижения клинко-лабораторной ремиссии девочке была проведена плановая адено tonsилэктомия. ОРИ пациентка болеть перестала. Девочка продолжает ходить в школу. Ремиссия ювенильного ревматоидного артрита сохраняется до настоящего времени (1,5 года от начала пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином; рис. 6).

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, характеризующееся генерализованным поражением суставов, системными проявлениями, быстрой инвалидизацией, низким уровнем качества жизни, высоким индексом функциональной недостаточности и торпидностью к монотерапии метотрексатом и блокатором ФНО  $\alpha$ .

Девочке проводилось два режима комбинированной терапии циклоспорином с метотрексатом в различных дозировках. Первый режим терапии циклоспорином с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно обеспечил развитие ремиссии через 6 мес, которая сохранялась в течение 2-х лет. Однако, частые ОРИ, аденоидит спровоцировали обострение заболевания, несмотря на антибактериальную терапию. Циклоспорин с метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю были уже не эффективны. Продолжали рецидивировать системные проявления и суставной синдром, значительно повысились лабораторные показатели активности. Учитывая неэффективность первого режима терапии и положительные результаты исследования эффективности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю в комбинации с циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела было принято решение воздержаться от назначения глюкокортикоидов и проводить пульс-терапию метотрексатом с циклоспорином.

Применение второго режима комбинированной терапии в значительно более короткие сроки (на 4 нед лечения) обеспечило прекращение рецидивирования системных проявлений болезни, что является принципиальным для детей с этим вариантом ювенильного ревматоидного артрита. К 6 мес лечения циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг

**Рис. 6.** Девочка через 1,5 года от начала пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином



массы тела с метотрексатом в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно у ребенка была зафиксирована ремиссия заболевания, которая сохраняется уже 1,5 года.

Необходимо отметить, что оба режима комбинированной терапии позволили воздержаться от назначения глюкокортикоидов *per os* и внутрисуставного введения бетаметазона, а следовательно, избежать таких тяжелых последствий для ребенка, как гормонозависимость, низкорослость, остеопороз, отставание в половом развитии и т.д.

Результаты лечения больной Д. позволяют сделать вывод о том, что комбинированная терапия циклоспорином в дозе 4,3 мг/кг массы тела с метотрексатом в дозах 15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутримышечно и 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю внутривенно в течение 8 нед с дальнейшим снижением дозы до 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед внутримышечно индуцирует развитие ремиссии болезни в сроки от 2 до 6 мес, обеспечивает восстановление функции суставов и может быть альтернативой глюкокортикоидной терапии у больных тяжелым вариантом ювенильного ревматоидного артрита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szer I.S., Kimura Y., Malleson P.N. et al. Arthritis in children and Adolescents. Juvenile Idiopathic Arthritis. — Oxford: University Press, 2006. — 456 p.
2. Cassidy J., Petty R. eds. Textbook of paediatric rheumatology, 5th Ed. — Elsevier Saunders, 2005.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 13–18.
4. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. — М.: Веди, 2007. — 359 с.
5. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни». № 5. — М., 2002. — 127 с.
6. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
7. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // JAMA. — 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
8. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // Rheumatism. — 2002. — V. 49, № 1. — P. 20–24.
9. Ravelli A., Viola S., Migliavacca D. et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis // J. Pediatr. — 1999. — V. 135, № 3. — P. 316–320.
10. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
11. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
12. Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // Rheumatol. — 2002. — № 41. — P. 892–898.
13. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // N. Eng. J. Rheumatol. — 1995. — V. 333, № 3. — P. 137–142.
14. Garrood T., Scott D.L. Combination therapy with disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Bio. Drugs. — 2001. — V. 15, № 8. — P. 543–561.
15. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Валиева С.И. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 42–54.
16. Guthrie B., Rouster-Stevens K.A., Reynolds S.L. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis // Pediatr. Emerg. Care. — 2007. — V. 23, № 1. — P. 38–46.
17. Wallace C.A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2006. — V. 20, № 2. — P. 279–300.
18. Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Papadopoulos I.A. et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study // J. Rheumatol. — 2002. — V. 29, № 2. — P. 261–266.
19. Aletaha D., Smolen J.S. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses // Rheumatology (Oxford). — 2002. — V. 41, № 12. — P. 1367–1374.
20. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Сандиммун-Неорал — новое качество жизни для больных с тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом // Терапевтический архив. — 1999. — Т. 71, № 5. — С. 26–29.
21. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // Rheumatol (Oxford). — 2001. — V. 40, № 8. — P. 907–913.
22. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // Rheumatol. Int. — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113–118.
23. Sarzi-Puttini P., D'Ingianna E., Fumagalli M. et al. An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. — 2005. — V. 25, № 1. — P. 15–22.
24. Darmawan J., Rasker J.J., Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy // J. Rheumatol. Suppl. — 2004. — № 69. — P. 66–69.
25. Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatol (Oxford). — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
26. Gerards A.H., Landewe R.B.M., Prins A.P.A. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — № 62. — P. 291–296.
27. Fox R.I., Morgan S.L., Smith H.T. et al. Combined oral cyclosporin and methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis elevates methotrexate levels and reduces 7-hydroxy-methotrexate levels when compared with methotrexate alone // Rheumatol. — 2003. — № 42. — P. 989–994.
28. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
29. Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
30. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Валиева С.И. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоsporина в детской ревматологии // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 104–117.

# IV Европейский Конгресс педиатров (EUROPAEDIATRICS-2009)

(Москва 3–6 июля 2009 г.)

3–6 июля 2009 г. в Москве впервые в истории советской и современной России проведен IV Европейский Конгресс педиатров — EUROPAEDIATRICS-2009. Широкое международное сотрудничество педиатров диктуется временем и потребностями совместного решения проблем борьбы с известными и вновь регистрируемыми болезнями у детей.

Президентом IV Европейского Конгресса педиатров стал вице-президент Европейской педиатрической ассоциации, председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН, профессор А. А. Баранов. Национальный организационный комитет Конгресса возглавила Министр здравоохранения и социального развития РФ Т. А. Голикова. Научный комитет Конгресса работал под руководством известного детского врача, в прошлом — президента Европейской педиатрической ассоциации, — профессора J. Ehrich (Германия). Его сопредседателем был избран вице-президент Американской академии педиатрии профессор E. Alden.

По предложению российских педиатров девизом Европейского педиатрического конгресса в Москве стало определение «East and West, North and South: balanced paediatric care in Europe» («Восток и Запад, Север и Юг: сбалансированное детское здравоохранение в Европе»). Это означало, что целью съезда детских врачей планеты была попытка выстроить мост — мост нового понимания сути педиатрии, осознания лучших традиций оказания медицинской помощи детям, подготовки детских врачей, оценки новых достижений медицины. И очень символично, что городом проведения именно этого Конгресса стала столица России Москва. Потому что Россия — это тоже мост, который соединяет Европу и Азию, а прошлое — с настоящим и будущим.

В работе Конгресса приняли участие 3525 делегатов — ведущие ученые, врачи-педиатры, детские хирурги

и организаторы здравоохранения, в том числе более 1400 врачей из 80 стран не только Европы, но и Китая, Индии, Австралии, Америки, Африки, а также более 2100 руководителей органов управления здравоохранением, представителей академической и вузовской науки, специалистов учреждений амбулаторно-поликлинического и стационарного звена из всех субъектов Российской Федерации.

Сегодня, когда это событие уже состоялось, можно с гордостью констатировать, что очередной Европейский педиатрический Конгресс в Москве стал за последние годы самым масштабным международным научным форумом специалистов, работающих в сфере детского здравоохранения. И этому есть объяснение — государственная поддержка мероприятия на самом высоком уровне: Распоряжение Правительства Российской Федерации за подписью Премьер-министра В. В. Путина (№ 1109-р от 31.07.2008) и Распоряжение Правительства г. Москвы, подписанное Мэром Ю. М. Лужковым (№ 222-рп от 16.02.2009). Как было указано выше, министр здравоохранения и социального развития России Т. А. Голикова согласилась возглавить национальный организационный комитет и уверенно координировала работу различных государственных структур в процессе подготовки Конгресса (Приказы № 660 от 21.11.2008 и № 260 от 20.05.2009).

Конгресс стал знаковым событием, поскольку в его открытии принял участие Президент России.

Непосредственно перед торжественной церемонией открытия Конгресса в Центральном выставочном зале «Манеж» Президент Российской Федерации Д. А. Медведев встретился с ведущими российскими и зарубежными педиатрами. Во время беседы Президент отметил, что за последнее время в российской медицине сделано очень многое. «Но если говорить по-честному,



На встрече Президента РФ Д.А. Медведева с ведущими российскими и зарубежными педиатрами



Министр здравоохранения и социального развития РФ  
Т.А. Голикова

проблем пока больше, чем успехов». Президент поддержал идею российских педиатров о расширении Национального календаря вакцинации и о всеобщей диспансеризации подростков на современном технологическом уровне. Он заявил, что основная работа по модернизации российской системы здравоохранения еще впереди, и что Россия рассчитывает на поддержку «коллег, у которых есть свой опыт». «За последнее время кое-что, конечно, удается делать, определенные инвестиции в здравоохранение были сделаны, определенные организационные решения были приняты, но, в то же время, это, конечно, не повод останавливаться в развитии», — сказал он.

«Будем стараться не снижать темпов реализации национального проекта «Здоровье», — заявил глава государства на встрече с участниками IV Европейского конгресса педиатров. Это основная установка, которая дается правительству, министерству здравоохранения и социального развития, а также другим коллегам, в том числе министру финансов, что не менее важно», — подчеркнул Президент.

Открывая торжественную церемонию, Д. А. Медведев выступил перед собравшимися в «Манеже» участниками конгресса. По словам Президента, Международный конгресс педиатров, проходящий в Москве, это хорошая возможность для России рассказать о себе и поделиться своими успехами и проблемами в этой сфере.

«У нас улучшилась материально-техническая база медицинских учреждений. Началось строительство перинатальных центров; сеть таких центров будет по всей стране, и они будут оснащены новейшей техникой. На мой взгляд, успешно действует программа «родовый сертификат», — сообщил Д. А. Медведев участникам конгресса. — Материнская смертность, начиная с 2005 года, снизилась

более чем на 15%, младенческая — более чем на 22%. У нас очень неплохие показатели по рождаемости, особенно для развитых стран».

Российский лидер отметил, что основная работа по модернизации системы здравоохранения еще впереди. Он говорил также о внедрении новых технологий в здравоохранение, в том числе при создании региональных центров высокотехнологичной медицинской помощи: «Такие локальные центры будут нужны России всегда, даже при высочайшем уровне развития медицины, просто из-за огромных размеров нашей страны».

Завершая приветственное выступление, Д. А. Медведев отметил: «Рассчитываю, что нынешний конгресс внесет значимый вклад в решение этих важных проблем, а подготовленные вами рекомендации будут способствовать реализации международных проектов в сфере здравоохранения».

Министр здравоохранения и социального развития РФ Т. А. Голикова, обращаясь к педиатрам, сказала: «Сегодня ваша основная задача — выработка согласованных действий по направлениям развития педиатрической помощи. Если сравнивать 2009 год с 2005-м, то в России рождаемость увеличилась, благодаря новым направлениям в медицине, на 18%, и в 2008 году родились 1 717 500 детей. Это лучший показатель за последние 16 лет!».

С добрыми пожеланиями успешной работы Европейскому конгрессу в Москве выступили также Мэр Москвы Ю. М. Лужков, Президент Европейской педиатрической ассоциации А. Konstantopoulos, Генеральный директор Совета Европы по социальной сплоченности А. И. Владыченко, а также Президент Конгресса А. А. Баранов.

Президент ЕРРА/UNEPSA, профессор А. Konstantopoulos отметил, что IV Европейский конгресс педиатров стал поистине международным. «Мне бы хотелось поблагодарить Александра Баранова, а также членов Союза педиатров России за успешную организацию Конгресса. Это самый лучший европейский Конгресс, которые мы когда-либо видели. В ходе этого мероприятия мы планируем обменяться мнениями, информацией и знаниями о детских болезнях в разных странах».

Президент IV Европейского Конгресса педиатров, Председатель Исполкома Союза педиатров России, академик А. А. Баранов подчеркнул особое значение выступления Президента Российской Федерации Д. А. Медведева перед участниками форума и его беседы с ведущими педиатрами мира: «Это историческое событие для отечественного здравоохранения, указывающее на высокое признание российских специалистов и достижений отечественной педиатрии в Европе и мире».

Свои приветствия в адрес Конгресса направили Председатель Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации С. М. Миронов и Председатель Государственной Думы РФ Б. В. Грызлов.

Высокий научный и образовательный уровни мероприятий Конгресса обеспечило участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых-педиатров, клиницистов, гигиенистов, талантливых педагогов и организаторов детского здравоохранения. В подготовке научной программы Конгресса приняли участие выдающиеся представители европейской и мировой педиатрии — профессора:

A. Konstantopoulos (Греция), E. Alden, J. Berkelhamer (США), D. Branski (Израиль), M. Vural (Турция), Ph. Evrard (Франция), J. Ehrich, G. Gaedicke (Германия), A. Rubino (Италия), J. Lopes dos Santos (Португалия), A. Martini (ЕМЕА), А. Баранов, Н. Володин, Л. Рошаль, Л. Намазова-Баранова, В. Таточенко, Л. Огородова, Е. Алексеева (Россия) и др. Непосредственно в заседаниях Конгресса в качестве докладчиков выступили 111 европейских и 26 российских ученых и педиатров, председателями секций были 112 ведущих ученых. В постерной сессии Конгресса приняло участие 326 исследовательских групп из различных стран мира.

Значительный вклад в организацию и проведение очередного Европейского педиатрического Конгресса в Москве внесли: Союз педиатров России, Европейская педиатрическая ассоциация (ЕРА/UNEPSA), Американская академия педиатрии (AAP), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд ООН (UNICEF), Европейское медицинское агентство (ЕМЕА), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), Европейский союз ассоциаций детских хирургов (EUPSA), 36 национальных педиатрических обществ. Информационными партнерами Конгресса стали 8 иностранных ассоциаций, 14 отечественных и 11 зарубежных педиатрических и медицинских изданий.

Среди приоритетных задач Конгресса были повышение эффективности международного партнерства в сфере детского здравоохранения и совершенствование организации педиатрической помощи в рамках развития сотрудничества европейских стран. Спектр вопросов, обсуждавшихся на EUROPAEDIATRICS-2009, был широким: это и проблемы роста и развития ребенка; состояния здоровья детей и факторов, его формирующих; демографические и экономические факторы, влияющие на качество оказания медицинской помощи детям и др.

Научная часть IV Европейского Конгресса педиатров проходила в крупнейшем конгресс-центре столицы — Центре международной торговли. В четырех залах за 4 дня работы Конгресса проведено 4 пленарных заседания, 34 научных симпозиума по самым актуальным вопросам педиатрии, прозвучали 137 докладов, в том числе специальные лекции ведущих специалистов в различных областях медицины. Были организованы интерактивные сессии, круглые столы, дебаты. При этом обсуждались как частные вопросы в рамках детских субспециальностей (аллергологии, гастроэнтерологии, неврологии, нефрологии, нутрициологии, пульмонологии, ревматологии, онкологии, хирургии и др.), так и глобальные, общепедиатрические, вопросы (факторы риска для здоровья детей, вопросы иммунизации, проблемы детей-инвалидов, организация медицинской помощи детскому населению), а также патогенетические аспекты развития болезней и оптимизация диагностики и лечения.

Не только научное, но и большое общественно-политическое значение имели организация и проведение в рамках EUROPAEDIATRICS-2009 Круглых столов по образованию педиатров, по организации медицинской помощи детям Европы и терапевтическим нуждам для детей.

Российские и европейские ученые-педиатры интенсивно работали в течение всех дней Конгресса над реализацией многогранной научно-практической программы,

которая представляла собой активное продолжение долгосрочного и плодотворного сотрудничества в рамках Международной и Европейской педиатрических ассоциаций.

Большая часть симпозиумов, дискуссий, клинических разборов, образовательных семинаров, объединяющих специалистов различных областей педиатрии и вызывающих огромный интерес у широкой педиатрической общественности, носила междисциплинарный характер, что также являлось уникальной особенностью проведенного Конгресса.

Первое пленарное заседание, открывшее научную часть Конгресса, было проведено под председательством президента EUROPAEDIATRICS-2009 академика А. Баранова, Директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации В. Широковой, заместителя Директора этого Департамента О. Чумаковой, профессоров А. Rubino (Италия), J. Ehrich (Германия), A. Ormisson (Эстония) и посвящалось факторам риска для здоровья детей. С огромным интересом участники Конгресса слушали доклады: «Окружающая среда и здоровье детей в Европе» (М. Kryzanowski, ВОЗ), «Детские болезни цивилизации — обратная сторона медали» (А. Rubino, Италия), «Ребенок-инвалид: положение в Европе» (В. Neville, Великобритания), «Международная педиатрическая ассоциация в защите здоровья детей: достижения и перспективы» (С. Van Chan, Гонконг). Особый интерес вызвали пленарные доклады, посвященные экономическим (А. Gerber, Германия) и организационным факторам в первичном и вторичном звене детского здравоохранения (М. Katz, Израиль) и в общей педиатрии (F. Oberklaid, Австралия), а также доклады Р. Норри (Финляндия) «Проблемы разработки лекарств для детей» и А. Martini (Италия) «Регистры и многоцентровые исследования».

Второй день также начался с пленарного заседания по проблемам педиатрии, проходившего под председательством Е. Olah (Венгрия), Г. Сухих и В. Таточенко. А. Osterhaus (Нидерланды) рассказал о новых респираторных вирусах, М. Vural (Турция) — о новых инициативах ЕРА/UNEPSA по детскому здравоохранению в Европе, R. Vax (Великобритания) представил лучшие лекарства для детей по данным Европейского медицинского агентства, а I. Nulman (Канада) познакомила педиатров с последними данными об эмбриотоксических веществах. В третий день работы Конгресса прошедшее под председательством J. Berkelhamer (США) и М. Vural (Турция) пленарное заседание было посвящено важнейшим направлениям педиатрии — изучению головного мозга ребенка (Ph. Evrard, Франция), программам иммунизации (R. Reinert, Франция), профилактике диабета (В. Петеркова), оказанию медицинской помощи в образовательных учреждениях (В. Кучма).

Серьезное внимание привлекли к себе заседания, посвященные проблемам детской аллергологии и иммунологии. Так, большую аудиторию собрал симпозиум, посвященный иммунопатогенезу аллергии, который проходил под председательством ученых мирового масштаба Р. Eigenmann (Швейцария) и Р. Хаитова. Обсуждались различные проявления пищевой аллергии: поражение кожи (Р. Eigenmann), кишечные симптомы (S. Koletzko, Германия), а также



В перерыве между заседаниями

применение антигистаминных препаратов в педиатрии (J. Lopes dos Santos, Португалия). Вопросам лечения другой, не менее распространенной, но более инвалидизирующей болезни — бронхиальной астмы, было посвящено заседание, где председателями были Р. Eigenmann (Швейцария) и Л. Огородова. В своей лекции Р. Rohunec (Чехия) обсуждал возможности комбинирования старых и новых методов лечения, важности в каждом случае учитывать не только эффективность, но и безопасность применяемой терапии, J. Lopes dos Santos (Португалия) представил современное понятие о паттернах обструкции и фенотипах астмы у детей. А выступление Л. Намазовой-Барановой было посвящено тактике ведения пациентов с наиболее тяжелым течением бронхиальной астмы и новым показаниям для назначения анти-IgE-терапии в детском возрасте.

Еще на одном симпозиуме по иммунологии обсуждали значение ранней диагностики иммунодефицитов (R. Seger, Германия), дифференциальную диагностику нейтропении (J. Skokova, Германия) и показания к трансплантации стволовых клеток (F. Locatelli, Италия).

Председатель симпозиума по онкологии А. Stackelberg (Германия) посвятил свою лекцию лейкемии, Н. Lode (Германия) ознакомил педиатров с новыми аспектами иммунопатологии опухолевого процесса, а доктор R. Ladenstein (Австрия) рассказал о диагностике и лечении нейробластомы у детей.

Бурная дискуссия разгорелась на симпозиуме по таргетной терапии у детей, где обсуждалось лечение ювенильного ревматоидного артрита (Е. Алексеева), аутоиммунных цитопений (А. Масчан), В-клеточных лимфом биологическими агентами (Е. Самочатова), применение гемопоэтических клеток в лечении онкологических болез-

ней у детей (Г. Менткевич). Высоко оценили работу российских детских ревматологов и онкологов председатели симпозиума G. Gaedicke (Германия) и Е. Насонов.

Во все дни работы Конгресса затрагивались очень важные для каждого педиатра вопросы: о переходе в систему взрослого здравоохранения (Н. Gleeson, Великобритания); о симптомах, когда педиатр должен заподозрить онкопатологию (В. Поляков); о соотношении риска и пользы, важности правильно принятого решения по поводу госпитализации ребенка или амбулаторного его лечения (В. Таточенко). Большое заседание было посвящено вопросам специализированной помощи детям (председатели D. Kelly, Ю. Мухина, О. Ковтун). На вопросы: «Когда направлять ребенка к детскому ревматологу (А. Martini, Италия), когда — к кардиологу (М. Школьников), когда — к гепатологу (D. Kelly, Великобритания), как правильно вести детей с редкими болезнями (D. Roos, Нидерланды)», — докладчики и председатели дали исчерпывающие ответы. Подробно о гипертензии у детей рассказали педиатрам Е. Wuhel, J. Janda, T. Seeman на одноименном симпозиуме, а о реабилитации детей с хроническими болезнями прочитала специальную лекцию О. Симонова.

Особое внимание организаторов Конгресса было направлено на обсуждение проблем совершенствования вакцинопрофилактики детских инфекционных болезней, дальнейшей разработки и внедрения клинических рекомендаций и стандартов в детское здравоохранение, широкого использования формулярной системы на основе принципов доказательной медицины, особенностей современной фармакотерапии основных заболеваний детей и подростков.

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) вслед за заседанием по педиатрической фармакологии, где обсуждалось значение лекарственного мониторинга, провело крупный симпозиум по терапевтическим нуждам в педиатрии с участием крупнейших экспертов в этом вопросе — А. Martini (Италия), К. Норри (Финляндия), R. Bax (Великобритания), Della Casa Alberighi (Италия), J. Ehrich (Германия).

Для европейских педиатров оказалось приятной неожиданностью участие в конгрессе Американской академии педиатрии, по инициативе которой, совместно с профессорами Е. Байбариной и В. Амчеславским был проведен интересный симпозиум по реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей старшего возраста, а совместно с ВОЗ и ЕМЕА — 2,5-часовая сессия по иммунизации детей.

Педиатры имели возможность на симпозиумах, посвященных пневмококковым инфекциям, новым вакцинам против них, в том числе комбинированным, услышать доклады R. Dagan (Израиль), L. Temime (Франция), R. Primula (Чехия), V. Usonis (Литва), M. Rose (Германия), а также узнать мнение по этому вопросу председателей — профессоров Ю. Лобзина, Р. Козлова, Л. Намазовой-Барановой, R. Reinert (Франция) и услышать позицию Союза педиатров России о необходимости скорейшего включения пневмококковой вакцинации в Национальный календарь.

Кроме бактериальных, обсуждались и проблемы вирусных и протозойных инфекций. Значению РС-вируса в развитии различной респираторной патологии у детей, возможных путях профилактики и лечения было посвя-

щено заседание, проведенное R. Stein (Аргентина) и В. Таточенко. А о путешествии без вирусных инфекций, о лихорадке и диарее после возвращения из тропиков рассказали на сессии «Тропические инфекции и медицина путешествий» A. Osterhaus (Нидерланды) и J. Evans (Великобритания).

В научной программе Конгресса немаловажное место было отведено обсуждению различных аспектов неврологической патологии у детей. На нескольких заседаниях обсуждались вопросы аутизма (С. Bonnier, Бельгия), патологии мозжечка (D. Riva, Италия), экстренные состояния в неврологии (Ph. Evrard, и L. Titomanlio, Франция). Познавательными для слушателей оказались сообщения B. Schmitt (Германия) о фебрильных судорогах, D. Rating (Германия) — о синкопальных состояниях, а также T. Bast (Германия) — об особенностях хирургического лечения при эпилепсии. Эпилептическим судорогам и нарушениям походки была посвящена и видеосессия, которую подготовили D. Rating и T. Bast. Симпозиум «Взрослые» болезни в педиатрии», проходивший под председательством S. Tenenbaum (Аргентина), О. Масловой и Л. Кузенковой, стал заключительным в обсуждении вопросов оказания медицинской помощи детям с неврологической патологией. Ведущие специалисты по ювенильному рассеянному склерозу поделились своим опытом работы с этой, к сожалению, ставшей нередкой детской болезнью.

Наиболее дискуссионным вопросам нефрологии был посвящен соответствующий симпозиум, где председательствовали M. Bogdanovich (Сербия) и А. Цыгин. О иммуносупрессивной терапии нефротического и нефритического синдромов рассказал ученый из Германии J. Ehrlich, об инфекции мочевыводящих путей — его коллега R. Beetz, о недержании мочи — L. Kovach (Словакия).

На симпозиуме «Лабораторная диагностика» под председательством G. Grguric (Хорватия) и Н. Маянского были представлены новые возможности лабораторных технологий и различных методов визуализации.

Отдельные симпозиумы были посвящены наиболее уязвимой категории детского населения: новорожденным и подросткам. О нарушениях слуха у новорожденных рассказала И. Беляева, о нарушениях умственного развития — А. Ormiston (Эстония), о фетальном программировании — Н. Колеганова (Германия), о психомоторном развитии ребенка и формировании туалетных навыков — R. Adam (Германия). V. Baltag (Дания) посвятила свой доклад проблемам полового и репродуктивного здоровья тинейджеров, а G. Saggese (Италия) рассказал о мероприятиях в подростковом возрасте, потенциально предотвращающих развитие болезней у взрослых.

Участники конгресса смогли познакомиться и с инновациями в детском питании, представленными на нескольких симпозиумах, проведенных под председательством ведущих специалистов в области детской диетологии и нутрициологии — F. Cullu Cokugras (Турция), В. Тутельяна, И. Коня, Г. Буслаевой. С докладом о необходимости международного интегрированного подхода выступил M. Petoello-Mantovani (Италия); S. Aslanoglu (Турция) рассказала о пребиотических олигосахаридах в составе детской смеси; опытом по применению пребиотиков при вирусных диареях поделилась Е. Рославцева. Одной из важных проблем современного общества — ожирению были посвящены доклады F. Chiarelli (Италия)



и М. Моуа (Испания). На следующий день обсуждение темы рационального питания было продолжено на симпозиуме, где председательствовали D. Branski (Израиль), О. Нетребенко, Г. Самсыгина: исходы раннего вскармливания были представлены в докладе Е. Лукушкиной; об особенностях диетотерапии детей с функциональными нарушениями ЖКТ сделала свое сообщение S. Koletzko (Германия), а тему правильного ведения детей с выявленными железодефицитными состояниями продолжили ее коллеги из Германии M. Hentze и A. Weinemann.

Большой интерес среди гостей Конгресса вызвали «Дебаты в педиатрии», посвященные наиболее дискуссионным вопросам современной клинической практики — нужно ли лечить антибиотиками и в каких случаях (P. Guggenbichler, Германия); назначать витамины детям или нет (О. Громова); прививать ли ребенка от гриппа (В. Palash, Нидерланды). В дебатах приняли участие и председатели: Л. Намазова-Баранова и R. Orel (Словения), Р. Козлов и M. Popp (Германия), A. Tozzi (Италия) и В. Учайкин. Горячую дискуссию вызвало и следующее заседание, посвященное актуальным вопросам педиатрии. О метаболических факторах и их вкладе в развитие детей рассказал L. Lindmark из Дании; о том, как изменяются тяжесть болезни и качество лечения с возрастом больного — M. Givcnjak из Германии; о здоровье детей в будущем — E. Olah из Венгрии. Данные по новым технологиям в производстве фитопрепаратов и их антимикробным эффектам представили M. Popp и S. Maune из Германии.

Важнейшие вопросы поднимались участниками интерактивных сессий, проходивших под председательством A. Martini (Италия), P. Eigenman (Швейцария) и А. Караулова, P. Rohunek (Чехия) и Н. Короткого: Е. Алексеевой были представлены увеиты при хронических болезнях у детей, Е. Карповой — ошибки диагностики и лечения аллергии, а W. Truscott дала советы по рациональному уходу за кожей новорожденных.

Не были обделены вниманием и хирурги — в продолжение мастер-класса, проходящего в рамках EUROPAEDIATRICS-2009 на территории Научного центра здоровья детей, в заключительный день Конгресса был проведен 2,5-часовой симпозиум «Педиатры и детские хирурги: один путь», где ведущими хирургами России и мира (А. Pinter, Л. Адамян, А. Разумовским, P. Sally, Ж. Семеновой, И. Киргизовым) были продемонстрированы наиболее интересные случаи из практики.



Академик РАМН Н.Н. Володин

Большое внимание научным комитетом конгресса было уделено образованию педиатров. Этому был посвящен Сателлитный круглый стол по педиатрическому образованию в Европе (Н. Володин, T. Linne, G. Gaedicke), а также уникальный для нашей страны Обучающий курс по анализу систематических обзоров из библиотеки Кохрейна, проведенный M. Smith и K. Stobart. Кроме того, отдельный симпозиум был посвящен программе постдипломного образования PAPRICA: как и когда диагностировать аллергию в детском возрасте? Своими знаниями по пищевой аллергии поделился P. Eigenmann (Швейцария), по atopическому дерматиту — A. Muraro (Италия), по бронхиальной астме — P. Pohunek (Чехия), а J. Lopes dos Santos (Португалия) рассказал о принципах иммунотерапии. Не осталось в стороне от научной программы и Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. В заключительный день Конгресса было проведено специальное 2,5-часовое заседание, где педиатры получили исчерпывающие сведения по таким распространенным проблемам, как запоры у детей, гипертрансаминаземия, хеликобактерная инфекция, а также узнали современные рекомендации общества по питанию детей-инвалидов и недоношенных детей.

Большое число слушателей, прежде всего из стран СНГ, приняло участие в организованных на базе Научного центра здоровья детей РАМН 1–2 июля 2009 г. предконгрессных мастер-классах по наиболее актуальным вопросам педиатрии и детской хирургии. По сути, были представлены компактные образовательные программы, также направленные на повышение информированности педиатров и детских хирургов по обсуждаемым вопросам. Так, были проведены содержательные мастер-классы

по вакцинации, астмологии, антибиотикотерапии, детской урологии и литотрипсии, кинезитерапии при муковисцидозе, диетотерапии при тяжелых хронических болезнях. Большое число заявок на курсы интенсивного обучения в рамках мероприятий Конгресса свидетельствовали о востребованности предконгрессных обучающих программ и высоком интересе к ним педиатров. В общей сложности участниками этих мастер-классов стали более 650 педиатров и детских хирургов из России, Украины, Беларуси и Казахстана.

Одной из уникальных составных частей программы конгресса стало проведение круглых столов по проблемам педиатрического образования и различиям в системах оказания медицинской помощи детям в странах Европы, в которых приняли участие около 300 ведущих педиатров, организаторов здравоохранения, преподавателей медицинских университетов России, Стран СНГ, Балтии, Восточной и Западной Европы. В рамках этих заседаний прошло активное обсуждение преимуществ различных систем организации помощи детям, необходимости специализированного педиатрического образования в медицинских вузах. Результатом интересной и плодотворной дискуссии было единодушное решение о целесообразности сохранения педиатрического образования и системы педиатрического здравоохранения, в том числе на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи детям.

Круглый стол по педиатрическому образованию был подготовлен при активном участии заместителя председателя Национального организационного комитета, ректора РГМУ, академика РАМН Н. Володина, члена Научного комитета Конгресса профессора G. Gaedicke и профессора T. Linne из Швеции. Этот Круглый стол был посвящен проблемам подготовки педиатров. Учитывая, что в России еще в начале прошлого века была создана уникальная система подготовки детских врачей на специально организованных педиатрических факультетах, изложение информационных блоков шло на сравнении российской и зарубежной модели обучения педиатров. Так, о додипломном этапе образовании детских врачей рассказали Н. Володин (Россия) и G. Gaedicke (Германия), о послевузовском обучении — декан педиатрического факультета профессор Н. Полунина (Россия) и T. Linne (Швеция). А после детального обсуждения разных систем подготовки педиатров все участники Круглого стола обсудили направления дальнейшего сотрудничества — обмен студенческими группами, возможность предоставления рабочих мест для молодых докторов из Европы в России и из России в Европе, а также возможные варианты научного сотрудничества. Поскольку участники Круглого стола были в немалой степени изумлены, узнав об отечественной системе подготовки педиатрических кадров, представившаяся возможность посетить Alma Mater педиатрического образования в России — Российский государственный медицинский университет, — была встречена с огромным энтузиазмом. Посещение РГМУ прошло на высочайшем уровне. Подытоживая итоги увиденного (аудитории медицинского университета, лабораторный комплекс, библиотеку, фантомный класс для отработки практических навыков студентов), один из организаторов Круглого стола, профессор G. Gaedicke признал, что потрясен увиденным, и может лишь конста-

тировать, что такого уровня возможности подготовки студентов-медиков ему довелось увидеть лишь однажды — в Гарвардском медицинском университете...

Множество вопросов и дискуссии участников вызвал и второй сателлитный круглый стол «Разнообразие первичной и вторичной педиатрической помощи в Европе» (председатели: Л. Рошаль, J. Ehrich, M. Pettoello-Mantovani, A. Gerber). В первый же день Конгресса для его участников с целью практического ознакомления с организацией первичной педиатрической помощи в России было организовано посещение детских поликлиник г. Москвы. Мероприятие было инициировано сопредседателем Круглого стола «Разнообразие педиатрической помощи в Европе», директором Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии профессором Л. Рошалем и проведено сотрудниками НИИ Неотложной детской хирургии и травмы и детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова. Около 50 врачей-педиатров из разных стран, в том числе Сербии, Туниса, Финляндии, Хорватии, Греции, Великобритании, Португалии, Бразилии, Франции, Кипра, Кувейта, Китая, США, Германии, под руководством главного врача ДГКБ № 13 В.В. Попова осмотрели различные подразделения больницы, на примере конкретного муниципального учреждения ознакомились с принципами системы детского здравоохранения в России. Согласно проведенному опросу, участники остались довольны посещением больницы и выразили благодарность организаторам мероприятия.

Несомненным достоинством IV Европейского Конгресса педиатров в Москве является и проведение Генеральной ассамблеи Европейской педиатрической ассоциации, которая не только оценила достижения педиатрии в последние годы, но и определила новые задачи по защите жизни и здоровья детей, а также основные государственные, медицинские и социальные пути повышения эффективности сбалансированного детского здравоохранения в европейских странах.

О высоком научном уровне Конгресса свидетельствует большой интерес к его заседаниям, проявленный членами Российской Академии медицинских наук. Так, не только гостями официальных мероприятий Конгресса, но и председателями пленарных и секционных заседаний, сессий и Круглых столов EURIOPAEDIATRICS-2009 стали академик РАН и РАМН Р. Хаитов, академики РАМН Л. Адамян, В. Тутельян, Г. Сухих, В. Учайкин, Ю. Лобзин, Л. Бокерия, С. Грачев, М. Алиев, Е. Насонов, М. Перельман, члены-корреспонденты РАМН М. Богомильский, В. Поляков, В. Воронин.

О несомненном общественно-политическом значении Форума свидетельствует участие в его работе ведущих политических деятелей современной России — Председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению В. Петренко, Председателя Комитета Государственной Думы (ГД) по охране здоровья О. Борзовой, Первого заместителя фракции «Единая Россия» в ГД Т. Яковлевой, Директора Департамента Правительства РФ Н. Найговзиной, а также представителей Министерства здравоохранения и социального развития РФ и других министерств и ведомств.

Своим опытом и достижениями педиатры делились друг с другом не только в залах заседаний, но и на Постерной



На вопросы педиатров отвечает Л. Рошаль

алее, представляющей работы ученых со всего мира. В материалах Конгресса опубликовано 780 научных работ, рассмотрено 326 постерных и заслушано 48 пленарных лекций. 20 авторов лучших постеров имели возможность в специальном зале устно представить результаты своих исследований, 5 из них стали победителями этой сессии: R. Primula (Чехия), А. Платонов (Москва), К. Киргизов (Красноярск), А. Михайлова (Красноярск), Н. Крывкина (Уфа). Последние 3 автора — молодые ученые. Кстати, на этом Конгрессе, впервые в истории, 10 молодых ученых (8 из отдаленных регионов России и 2 из Турции), предоставившие наиболее интересные с точки зрения научного комитета работы, получили гранты и смогли приехать в Москву за счет Европейской ассоциации педиатров. А еще 5 молодых коллег получили такую возможность, благодаря Союзу педиатров России. В рамках Европейского Конгресса в Москве успешно проведена Международная медицинская выставка новейшего медицинского и научного оборудования, в которой приняли участие ведущие зарубежные и отечественные производители лекарственных средств, продуктов питания для детей, изделий медицинского назначения, средств по уходу за детьми, современных информационных технологий и специализированных изданий. Ее уникальность определяется тесной связью с научной программой IV Европейского педиатрического Конгресса. Ведь в эти дни на многочисленных симпозиумах, дискуссиях, семинарах и лекциях можно было не только ознакомиться с новейшими достижениями педиатрии, представленными на выставочных стендах ведущих компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности новых вакцин, лекарственных средств, продуктов детского питания и оригинальных методов диагностики и лечения. Заинтересованные специалисты получили значительный объем исчерпывающей информации о современных медицинских педиатрических технологиях, новых отечественных и зарубежных препаратах; интенсивно проводились деловые встречи и переговоры о сотрудничестве.

Кроме пленарных докладов и дискуссий, в секциях на Конгрессе было предусмотрено много возможностей для неформальных контактов, что явилось хорошим дополнением к научным дискуссиям и, безусловно, послужит дальнейшему развитию творческих контактов педиатров России, Европы и мира.



Ансамбль песни и танца «Русский север»

Так, в дни работы Конгресса состоялась встреча председателя Исполкома Союза педиатров России академика РАМН А. А. Баранова и членов Исполкома Союза педиатров России с делегацией ведущих педиатров Китая во главе с президентом педиатрической ассоциации Китая профессором Я. Гуи. Целью встречи стало обсуждение перспектив сотрудничества между педиатрическими обществами России и Китая, организация совместных научных и образовательных проектов. В ходе встречи стороны обменялись опытом организации системы медицинской помощи детям в двух странах. Большой интерес коллеги из Китая проявили к основным принципам организации и работы крупнейшего федерального педиатрического центра нашей страны — Научного центра здоровья детей РАМН, на базе которого проходила встреча. С большим вниманием и интересом китайские врачи ознакомились с принципами и основными результатами работы клиник круглосуточного и дневного пребывания, консультативно-диагностического и реабилитационных центров. Гости единодушно отметили уникальность Центра, его прекрасную оснащенность и атмосферу доброжелательности, внимания и любви к детям.

Немаловажной чертой прошедшего конгресса стала сбалансированность научной и социальной программ. Примечательно, что Правительством Москвы для делегатов и гостей Конгресса была подготовлена обширная бесплатная культурная программа.

На Церемонии Открытия выступили детский ансамбль «Непоседы», духовая группа оркестра Министерства обороны, «Оркестр XXI века» под управлением народного артиста России П. Овсянникова, мужской хор под управлением В. Рыбина с участием солистов Большого театра: О. Лесничей, А. Валентей, С. Гайдая; артистов балета — народных артисток России А. Антониновой и Г. Степаненко, заслуженного артиста России А. Сотникова, лауреатов международных конкурсов М. Тюриной, И. Васильева, А. Болотина, А. Водопетова и других; джаз-квартета под управлением О. Кролла.

Бейджи участников Конгресса были пропусками в государственные музеи — Историко-архитектурный, художественный и ландшафтный музей-заповедник «Царицыно», Мемориальный музей космонавтики, музей А. С. Пушкина.

В бесплатных обзорных экскурсиях по Москве приняли участие: 300 человек — на теплоходах и еще 250 — на автобусах. 45 гостей Москвы с удовольствием посетили легендарное место подготовки отечественных космонавтов — Звездный городок, экскурсию по которому провела первая женщина-космонавт, генерал-лейтенант Валентина Терешкова. Театры «Современник» и «Сатирикон» предоставили по 20 билетов на лучшие места своих аншлаговых спектаклей — «Три товарища» и «Синее чудовище». На закрытии Конгресса гости восхищенно рукоплескали Государственному ансамблю песни и танца «Русский Север», а также покорившему всех Государственному камерному оркестру эстрадной музыки имени О. Лундстрема.

Программа Конгресса полностью оправдала лозунг «Восток и Запад, Север и Юг: сбалансированное детское здравоохранение в Европе». Пожалуй, не осталось проблемы, которая не была бы обсуждена ведущими специалистами — учеными и практикующими педиатрами не только Европейских государств, но и многих других стран мира. В этой связи было примечательным завершающее заседание по проблемам педиатрии: после доклада представителей UNICEF о новых инновационных подходах к профилактике у детей и подростков (европейский опыт в России) председатели академик А. Баранов, профессор J. Ehrich и профессор A. Konstantopoulos пожелали друг другу и своим коллегам активно внедрять в медицину своих стран представленные на Конгрессе достижения коллег из других государств, т. е. действовать сообща во благо детского здоровья.

Подводя итоги Конгресса, следует отметить наиболее принципиальные положения современной педиатрии, которые были многократно обсуждены в дни его работы, а именно необходимость всемерно содействовать:

- расширению клинических исследований у детей;
- расширению Национальных календарей вакцинации;
- гармонизации законов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям;
- оказанию медицинской помощи детям на любом этапе и в любой стране специально обученными детскими врачами — педиатрами;
- максимальному воплощению в жизнь всех положений Конвенции о правах ребенка;
- с учетом сформировавшегося нового класса болезней детей — болезней цивилизации, контролю за СМИ, пропагандирующими принципы, не являющиеся основой для формирования здорового образа жизни подрастающего поколения.

Итоги Конгресса широко освещаются в СМИ — материалы опубликованы в 118 печатных и интернет — изданиях, показано 9 сюжетов на 8 каналах.

**Дети — это всего лишь 20–25% населения Земли, но это 100% нашего будущего.**

**Поэтому, перефразируя девиз Союза педиатров России, мы можем сказать:**  
**«Сохраним здоровье детей — спасем Мир!»**

## «Инновации в детском питании»

**Симпозиум с таким названием состоялся в рамках IV Европейского конгресса педиатров «Europaediatrics 2009» при поддержке компании «Danone Baby Nutrition»**

IV Европейский конгресс педиатров «Europaediatrics 2009» проходил в Москве с 3 по 6 июля 2009 г. Участников Конгресса приветствовал Президент России Дмитрий Медведев, показав тем самым, какое большое внимание уделяется в нашей стране вопросам охраны жизни и здоровья детей. Необходимость разработки эффективной государственной политики в области охраны здоровья детей подчеркнула в своем выступлении на открытии Конгресса профессор Татьяна Яковлева — первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия», член Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

Научная программа Конгресса охватывала различные аспекты педиатрической науки и практики. Симпозиум «Инновации в детском питании», который прошел при поддержке компании «Danone Baby Nutrition», вызвал большой интерес среди участников Конгресса, его посетили более 500 человек.

Важность своевременного формирования адекватного иммунного ответа и роль вида вскармливания в этом процессе подробно осветила в своем выступлении профессор неонатологии, научный координатор Центра детского питания медицинского центра Macedonio Melloni Миланского Университета, доктор медицины Сертак Арсланоглу.

В докладе были представлены результаты двухлетнего исследования влияния пребиотических олигосахаридов IMMUNOFORTIS® на иммунную систему ребенка. Доктор Арсланоглу подчеркнула важность формирования нормального микробиоценоза кишечника с первых месяцев жизни ребенка. Правильный баланс микро-

флоры — ключевой фактор в созревании иммунной системы, так как в кишечнике сосредоточено 2/3 всей лимфоидной ткани (Gut Associated Lymphoid Tissue — GALT). Такое распределение не случайно: слой эпителия, выстилающего кишечник, приблизительно равен по площади теннисному корту. Этот эпителий постоянно подвергается негативным внешним воздействиям, в том числе микробных и пищевых антигенов. Как известно, ребенок рождается с «наивной», незрелой иммунной системой. Кишечная микробиота не сформирована полностью, желудок не является полноценным барьером для патогенов. Вскоре после рождения дети на грудном вскармливании развивают нормальную микрофлору с доминированием бифидо- и лактобактерий и низким числом потенциальных патогенов. У детей на искусственном вскармливании процесс формирования нормального микробиоценоза нарушен [1, 2].

Таким образом, обогащение заменителей грудного молока пребиотическими компонентами, нормализующими состав микрофлоры ребенка, имеет огромное значение, позволяет правильно воздействовать на иммунную систему.

Изучению состава грудного молока и выявлению его иммунных факторов посвящено значительное число исследований. Например, установлено, что одним из таких факторов являются олигосахариды грудного молока, которые являются третьим по содержанию компонентом в его составе после лактозы и липидов (20–23 г/л в молозиве и 12–14 г/л в материнском молоке) и играют важную роль в защитной системе материнского молока, обладая пребиотическими свойствами и прямым воздействием на иммунные клетки [3–4]. Олигосахариды грудного молока обладают сложной структурой и поэтому не входят в состав детских смесей [4–5]. В поисках альтернативного замещения пребиотического эффекта материнского молока была разработана смесь из 90% короткоцепочечных нейтральных галактоолигосахаридов (scGOS) и 10% длинноцепочечных кислых фруктоолигосахаридов (lcFOS) — смесь, зарегистрированная как комплекс IMMUNOFORTIS® [6]. Исследования эффектов данного компонента показали, что молочная смесь, обогащенная пребиотическими scGOS/lcFOS, приводит к развитию кишечной микрофлоры, схожей с микрофлорой детей, находящихся на грудном вскармливании [7–10]. Научная гипотеза исследований, представленная доктором Арсланоглу на симпозиуме, состояла



в том, что смесь пребиотических олигосахаридов может имитировать модуляторную функцию олигосахаридов грудного молока, приводя к снижению аллергической и инфекционной заболеваемости у детей.

Представленное исследование соответствовало международным стандартам (Good Clinical Practice) — двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое. Две группы детей с отягощенным семейным аллергоанамнезом получали в течение первых 6 мес жизни либо гипоаллергенную смесь с пребиотиками (8 г/л scGOS/lcFOS), либо плацебо (гипоаллергенную смесь аналогичного состава с 8 г/л мальтодекстрина). Уже на этом этапе была показана существенная разница в частоте заболеваний инфекциями верхних дыхательных путей и кишечными инфекциями [11].

Докладчик обратила внимание аудитории, что дальнейшее наблюдение за детьми, которое продолжалось до 2-летнего возраста, не предусматривало использования пребиотиков или пробиотиков ни в составе продукта, ни в другой форме. В исследование были вовлечены 152 ребенка, из них 134 (68 — в группе плацебо, 66 — в исследуемой) завершили весь курс наблюдения.

Результаты исследования продемонстрировали, что смесь, обогащенная пребиотической добавкой (scGOS/lcFOS) достоверно уменьшала частоту проявлений симптомов аллергии (рис. 1). Так, атопический дерматит наблюдался реже в 2 раза, приступы свистящего дыхания — в 2,7 раза, уртикарная сыпь — в 6,8 раза.

Динамика инфекционной заболеваемости и тяжесть протекания инфекций являются показательными маркерами уровня иммунного ответа. Представленное в докладе исследование демонстрирует снижение общей инфекционной заболеваемости у детей, получавших продукт с пребиотиками, на 31%. В данной группе зарегистрировано на 34% меньше эпизодов повышен-

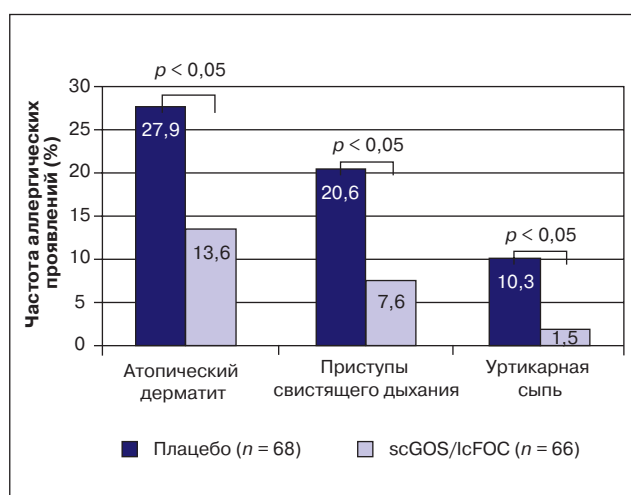
ной ( $> 38,5^\circ$ ) температуры (рис. 2). У детей, получавших обогащенную пребиотиками смесь, инфекционные заболевания протекали в более легкой форме, что подтверждено уменьшением общего числа случаев, потребовавших назначения антибактериальных препаратов (на 33% меньше).

Таким образом, группа исследователей представила вывод, что полученные положительные эффекты исследуемых пребиотиков (IMMUNOFORTIS®): профилактика манифестации аллергии, снижение инфекционной заболеваемости подтверждают гипотезу о том, что данные пребиотики активно модулируют иммунный ответ организма. Сохранение эффектов после прекращения приема продукта также является подтверждением представленной гипотезы.

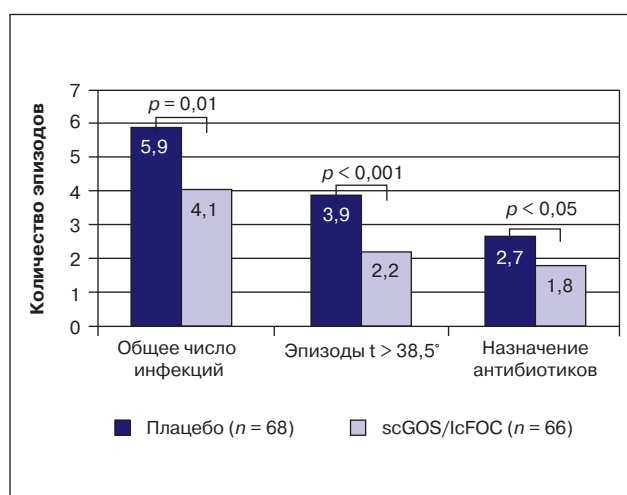
В настоящее время наблюдение за детьми продолжается. Авторы планируют в ближайшее время опубликовать результаты за следующий период наблюдения (4 года). Интерес аудитории вызвал доклад, посвященный результатам исследования динамики видового состава бифидобактерий в норме и при инфекционных заболеваниях, а также при различных видах вскармливания. Руководитель исследовательской группы — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, д.м.н., профессор Людмила Николаевна Мазанкова отметила, что недостаточная изученность данного вопроса нередко определяет неадекватную тактику применения про- и пребиотиков в детской практике.

Изучение видового и субвидового разнообразия бифидобактерий при кишечных инфекциях различной этиологии было проведено с использованием молекулярно-генетических методов — ПЦР с видоспецифическими праймерами у 22 детей в возрасте до года с вирусными диареями. Проведен анализ динамики видового состава бифидобактерий в зависимости от вида вскармли-

**Рис. 1.** Раннее включение в диету пребиотиков олигосахаридов снижает частоту аллергических проявлений в течение первых двух лет жизни



**Рис. 2.** Раннее включение в диету пребиотиков олигосахаридов снижает частоту инфекций в течение первых двух лет жизни





# МАЛЮТКА®

Потому что ВКУСНО!

Любимая поколениями каша «Малышка» теперь называется «Малютка».

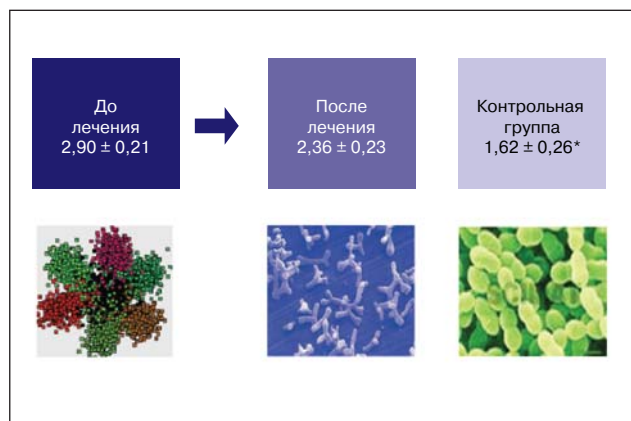
Изменилось только имя, а любимые каши остались такими же вкусными.



Получите консультацию по детскому питанию у наших специалистов по телефону горячей линии: 8 800-100-33-88\*

Важно: лучшим питанием для детей первого года жизни является грудное молоко. По вопросам введения прикорма посоветуйтесь с лечащим педиатром. [www.nutricia.ru](http://www.nutricia.ru) \*Звонок по России бесплатный.

**Рис. 3.** Среднее число видов бифидобактерий на 1 ребенка в группе



Примечание.

\*  $p < 0,05$  — по сравнению с группой детей, получавших «Nutrilon Комфорт»; результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.

вания. Исследуемая группа детей получала молочную смесь «Nutrilon Комфорт с пребиотиками Immunofortis». Контрольная группа получала питание, не содержащее пребиотиков.

Наблюдение в динамике показало: прирост общего числа бифидобактерий был более выражен у детей,

получавших «Nutrilon Комфорт» в сравнении с контрольной группой. Кроме того, при вскармливании «Nutrilon Комфорт» отмечено большее видовое разнообразие бифидобактерий, что свидетельствует о выраженном пребиотическом влиянии продукта (рис. 3). Позитивным эффектом продукта является выявленное повышение sIgA, с достоверной разницей в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать применение смеси «Nutrilon Комфорт с пребиотиками Immunofortis» в питании детей в возрасте до 1 года с вирусными диареями, что на фоне базисной терапии приводит к стабилизации процессов колонизации кишечника бифидобактериями и расширением их видового разнообразия.

Участники симпозиума активно участвовали в обсуждении представленных результатов исследований. В заключительном слове руководитель отдела детского питания НИИ питания РАМН профессор Игорь Яковлевич Конь отметил, что исследования, проведенные российскими и зарубежными учеными, представляют большой интерес как для развития педиатрической науки, так и для практического здравоохранения. Осознавая всю важность этой научной работы, компания «Danone Baby Nutrition» активно сотрудничает с Союзом Педиатров России, объединяющим практических врачей, ученых и работников высшей педиатрической школы в нашей стране.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — V. 69. — S1035–1045.
2. Orrhage K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast-fed infants // Acta Paediatr Suppl. — 1999. — V. 88. — P. 47–57.
3. Eiwegger T., Stahl B., Schmitt J.J. et al. Human milk derived oligosaccharides and plant derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro // Pediatr Res. — 2004. — V. 56. — P. 536–540.
4. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides from milk // J. Nutr. — 2007. — V. 137. — S847.
5. Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides // J. Nutr. — 2006. — V. 136. — P. 2127–2130.
6. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al. Prebiotic concept for infant nutrition // Acta. Paediatr. Suppl. 2003. — V. 91. — P. 64–67.
7. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine milk formula increases counts

of faecal bifidobacteria in preterm infants // Arch. Dis. Child. Feta. Neonatal. Ed. — 2002. — V. 86. — F178–81.

8. Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo oligosaccharides in formula fed term infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — V. 34. — P. 291–295.

9. Schmelzle H., Wirth S., Skopnik H. et al. Randomised double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — V. 36. — P. 343–351.

10. Knol J., Scholtens B., Kafka C. et al. Colon microflora in infant fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast fed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — V. 40. — P. 36–42.

11. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // Arch. Dis. Child. — 2006. — V. 91. — P. 814–819.



# 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 пострегистрционных 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 сразу 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. Габуня 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. Хрусталев 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

**Союз  
педиатров  
России**



RUSSIAN YEARBOOK

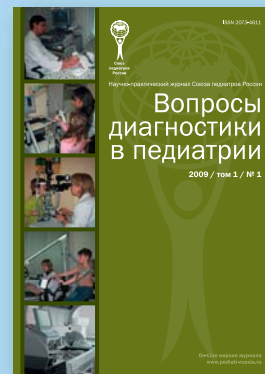
Национальный центр детской педиатрии и фармакологии

Педиатрическая фармакология

2007

Описание журнала находится по адресу: [www.pediatric-yearbook.ru](http://www.pediatric-yearbook.ru)

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**



**Новый журнал Союза педиатров России.  
Издается с 2009 г.**



|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <p>Извещение</p><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><p>кассир</p> | <p>Общественная организация<br/>«Союз педиатров России»</p> <hr/> <p>(наименование получателя платежа)</p> <p>7704027058</p> <hr/> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p>№ 40703810377020097001</p> <hr/> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p>В Международном промышленном банке</p> <hr/> <p>(наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p>к/с 30101810000000000748</p> <hr/> <p>БИК 044525748</p> <hr/> <p>Подписка на журнал      <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии</p> <p><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода    <input type="checkbox"/> год</p> <hr/> <p>(наименование платежа. нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <hr/> <p>Информация о плательщике:</p> <hr/> <p>(ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <hr/> <p>Плательщик (подпись) _____</p> | <p>Форма № ПД-4</p> |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|

кассир

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Извещение | Общественная организация<br>«Союз педиатров России»<br>(наименование получателя платежа)<br><b>7704027058</b><br>(ИНН получателя платежа)                                                                                                                                                                       | Форма №ПД-4 |
|           | № <b>40703810377020097001</b><br>(номер счета получателя платежа)                                                                                                                                                                                                                                               |             |
|           | <b>В Международном промышленном банке</b><br>(наименование банка и банковские реквизиты)                                                                                                                                                                                                                        |             |
|           | <b>к/с 30101810000000000748</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
|           | <b>БИК 044525748</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |
|           | Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология<br><input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии<br><input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии    Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год<br>(наименование платежа. нужное отметить) |             |
|           | Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
|           | Информация о плательщике:<br>_____<br>(ФИО, индекс, адрес, телефон)                                                                                                                                                                                                                                             |             |
| Кассир    | Плательщик (подпись)_____                                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |

## Кассир

**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.**

