

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз  
педиатров  
России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Баранов А.А.

### Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., Альбицкий В.Ю.

### Научные редакторы

Киргизов И.В., Литвицкий П.Ф.,

Сергеева Т.В., Середа Е.В.

### Ответственный секретарь

Сайгитов Р.Т.

### Секретариат редакции

Антонова Е.В., Бакрадзе М.Д.,

Винярская И.В., Кованова Н.Н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (495) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (495) 132-72-04

Факс (495) 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.  
Александров А.Е.  
Баканов М.И.  
Балаболкин И.И.  
Балева Л.С.  
Боровик Т.Э.  
Ботвиньева В.В.  
Ваганов Н.Н.  
Волгина С.Я.  
Гаращенко Т.И.  
Геппе Н.А.  
Горелов А.В.  
Горелова Ж.Ю.  
Дворяковский И.В.  
Доскин В.А.  
Зоркин С.Н.  
Конь И.Я.  
Коровина Н.А.  
Короткий Н.Г.  
Корсунский А.А.  
Кучма В.Р.  
Лев Н.С.  
Лильин Е.Т.  
Лукина О.Ф.  
Лыскина Г.А.  
Лыткина И.Н.  
Маслова О.И.  
Микиртичан Г.Л.  
Намазова Л.С.

Нисевич Л.Л.  
Орел В.И.  
Петеркова В.А.  
Полунина Н.В.  
Потапов А.С.  
Римарчук Г.В.  
Рошаль Л.М.  
Румянцев А.Г.  
Рюмина И.И.  
Самсыгина Г.А.  
Семикина Е.Л.  
Смирнов И.Е.  
Сухарева Л.М.  
Талалаев А.Г.  
Таточенко В.К.  
Тимофеева А.Г.  
Учайкин В.Ф.  
Чичерин Л.П.  
Чумакова О.В.  
Шарапова О.В.  
Шахигильдян И.В.  
Шиляев Р.Р.  
Школьников А.М.  
Щербаков П.Л.  
Эрдес С.И.  
Юрьев В.К.  
Яковлева Т.В.  
Яцык Г.В.

### Редакционный совет

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

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

### Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (495) 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. Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

При перепечатке публикаций ссылка на журнал «Вопросы современной педиатрии» обязательна. Отпечатано ООО «М-Студио», в типографии ООО «Формат-Принт», 152900, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Луговая, 7, ц. 5. Тираж 5000 экземпляров.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

- СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
М.Ю. Абросимова, М.М. Садыков
- 7 **ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРИНЦИПА АВТОНОМИИ ПАЦИЕНТА В АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**  
Е.Л. Дыбунова, А.А. Модестов, Р.Н. Терлецкая, Р.М. Торшхоева
- 12 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
- 17 **ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ**  
И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Е.В. Лыкина
- 23 **ВЛИЯНИЕ НУКЛЕОТИДОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**  
Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, В.В. Малиновская, В.В. Парфенов, И.И. Ульянова
- 29 **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ ОРВИ У ДЕТЕЙ**  
Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников, С.Л. Сашенков
- 33 **КИСЛОТНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ**  
И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова-Улас, П.В. Новиков, Ю.Б. Юров
- 38 **КОМПЛЕКСНЫЙ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА РЕТТА У ДЕТЕЙ**
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- 44 **ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ**  
О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев
- 54 **ПРИМЕНЕНИЕ КРЕМА ПИМЕКРОЛИМУСА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВЫСЫПАНИЙ В ОБЛАСТЯХ С ТОНКОЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ**  
О.В. Стенникова, Н.Е. Санникова
- 59 **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ. ПРИНЦИПЫ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ**
- ЛЕКЦИИ**
- 66 **ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**  
И.М. Косенко
- 74 **СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ТОНЗИЛЛИТЕ И ФАРИНГИТЕ У ДЕТЕЙ**  
О.И. Симонова, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева
- 80 **ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АМОКСИЦИЛЛИНА И КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**  
Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова, Л.В. Бегиашвили
- 88 **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАКТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОБИОТИКОВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ**  
Н.М. Богданова, Е.М. Булатова
- 91 **ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СТАРТОВЫХ ФОРМУЛ ДЛЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ РОЖДЕННОГО В СРОК РЕБЕНКА ПРИ НАЛИЧИИ ПРОТИВПОКАЗАНИЙ К ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ**  
А.Е. Александров, А.Э. Добровольский, М.С. Рябцев
- 102 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИДАЗОЛАМА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- 106 **О ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ-ДЖЕНЕРИКОВ ЦИКЛОСПОРИНА В ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**  
А.А. Дюжинов, Л.В. Живова, Д.Ю. Калабанов, Д.А. Бомбин, А.И. Кислицкий, Н.И. Путилина
- 113 **ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**  
Г.А. Самсыгина
- 118 **ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ФАРИНГИТА И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**  
И.Ю. Мельникова, М.М. Горюнова, М.В. Самсонова
- 123 **ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**  
Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, Э.М. Шадрин
- 128 **НОВЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ МЛАДШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**  
Т.Ю. Вишневецкая, Ж.Ю. Горелова, А.Ю. Макарова
- 132 **ПИТАНИЕ В ОРГАНИЗОВАННЫХ ДЕТСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ДЕТЕЙ 6-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА**
- СОВЕТЫ ПЕДИАТРУ**
- 137 **ДЫХАТЕЛЬНАЯ ГИМНАСТИКА КАК СРЕДСТВО РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**  
Л.Н. Дроботько
- 142 **УХОД ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА МАЛЕНЬКОГО РЕБЕНКА**
- КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**
- 147 **СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ**  
Л.В. Смирнова, Е.М. Спивак
- 148 **СИСТЕМНАЯ И ЛЕГОЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ**  
Ю.А. Гаврилова, Е.М. Спивак
- 150 **ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ В ТЕЧЕНИЕ УЧЕБНОГО ГОДА У ДЕТЕЙ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО ПРОГРАММЕ СРЕДНЕЙ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ВАЛЬДОРФСКОЙ ШКОЛЫ**



ОДОБРЕНО СОЮЗОМ  
ПЕДИАТРОВ РОССИИ



СМЕКТА - ПОБЕДИТЕЛЬ ПРОГРАММЫ  
«СУПЕРБРЕНД-2005»

# СМЕКТА

- **Препарат быстрого действия при диарее любого генеза**
- **Назначается с первых лет жизни**
- **Стандарт безопасности в педиатрии**



## При диарее СМЕКТА для быстрого эффекта

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



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

# Нексиум®



**Ингибитор протонной  
помпы №1 в мире<sup>1</sup>**

**Доказанные клинические  
преимущества<sup>2,3</sup>**



**Литература:**

1. IMS, 2005
2. Lind T, Rydberg L, Kuleback A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Rohss K. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000; 14(7):861-7.
3. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):656-65.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по медицинскому применению препарата.

За полной информацией о препарате обращайтесь:  
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова д. 24, стр. 1  
тел.: +7-495-799-56-99  
факс.: +7-495-799-56-98



АстраЗенека

## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002  
Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A.

### Deputy editors-in-chief

Alekseyeva Ye.I., Albitsky V.Yu.

### Research editors

Kirgizov I.V., Litvitsky P.F.,  
Sergiyeva T.V., Sereda Ye.V.

### Editorial secretary

Saygıtov R.T.

### Secretaries-general

Antonova Ye.V., Bakradze M.D.,  
Kovanova N.N., Vinyarskaya I.V.

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (495) 132-30-43

### Correspondence address

№ 2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991

Phone: (495) 132-72-04

Fax: (495) 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.  
Alexandrov A.Ye.  
Bakanov M.I.  
Balabolkin I.I.  
Baleva L.S.  
Borovik T.Ye.  
Botvinieva V.V.  
Vaganov N.N.  
Volgina S.Ya.  
Garaschenko T.I.  
Geppe N.A.  
Gorelov A.V.  
Gorelova J.Yu.  
Dvoryakovskiy I.V.  
Doskin V.A.  
Zorkin S.N.  
Kon I.Yu.  
Korovina N.A.  
Korotkiy N.G.  
Korsunskiy A.A.  
Kuchma V.R.  
Lev N.S.  
Lilyin Ye.T.  
Lukina O.F.  
Lyiskina G.A.  
Lyitkina I.N.  
Maslova O.I.  
Mikirtychyan G.L.  
Namazova L.S.

Nisieovich L.L.  
Orel V.I.  
Peterkova V.A.  
Polunina N.V.  
Potapov A.S.  
Rimarchuk G.V.  
Roshal L.M.  
Rumyantsev A.G.  
Riumina I.I.  
Samsyigina G.A.  
Semikina Ye.L.  
Smirnov I.Ye.  
Sukhareva L.M.  
Talalayev A.G.  
Tatochenko V.K.  
Timofeeva A.G.  
Uchaikin V.F.  
Chicherin L.P.  
Chumakova O.V.  
Sharapova O.V.  
Shakhguldyan I.V.  
Shiliayev R.R.  
Shkolnikov M.A.  
Shcherbakov P.L.  
Erdess S.I.  
Yuryev V.K.  
Yakovleva T.V.  
Yatsyik G.V.

### Drafting committee

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

### Publisher

The Union of Pediatricians of Russia  
2/62, Lomonosov avenue,  
Moscow, 119991  
tel./fax: (495) 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 «M-Studio» in the printing office «Format-Print»,  
№ 7, Lugovaya street, Rybinsk, Yaroslavl' region, 152900  
Edition 5000 copies  
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»  
For natural persons 82574  
For juridical persons 82575

## CONTENT

	<b>ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>
	M.Yu. Abrosimova, M.M. Sadykov
7	<b>REALIZATION ISSUES OF PATIENT'S AUTONOMY PRINCIPLE IN THE OUTPATIENT PEDIATRIC PRACTICES</b>
	Ye.L. Dybunova, A.A. Modestov, R.N. Terletskaia, R.M. Torshkhoyeva
12	<b>SPREAD OF ALLERGIES AMONG CHILDREN, RESIDING IN DIFFERENT ECOLOGICAL AND GEOGRAPHICAL ENVIRONMENTS</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	T.M. Bzarova, P.L. Shcherbakov, Ye.I. Alekseyeva, Ye.G. Chistiakova, S.I. Valiyeva et al.
17	<b>TREATMENT FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM JUVENILE ARTHRITIS</b>
	I.N. Zakharova, N.A. Korovina, Ye.V. Lykina
23	<b>IMPACT OF NUCLEOTIDES ON THE FORMATION OF THE LOCAL INTESTINE IMMUNITY AMONG CHILDREN</b>
	T.A. Chebotarova, L.N. Mazankova, V.V. Malinovskaya, V.V. Parfionov, I.I. Ulianova
29	<b>CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF THE LOCAL IF THERAPY DURING THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS AMONG CHILDREN</b>
	Ye.N. Serebriakova, D.K. Volosnikov, S.L. Sashenkov
33	<b>ACID RESISTANCE, ELECTROPHORETIC MOBILITY OF THE RED CELLS AMONG THE NEWBORN CHILDREN WITH THE SEVERE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME</b>
	I.Y. Yurov, S.G. Vorsanova, V.Y. Voinova-Ulas, P.V. Novikov, Y.B. Yurov
38	<b>INTEGRATED CLINICAL AND GENETIC APPROACH FOR DIAGNOSIS OF RETT SYNDROME IN CHILDREN</b>
	<b>LITERATURE REVIEWS</b>
	P.V. Shumilov, M.I. Dubrovskaya, O.V. Yudina, Yu.G. Mukhina, A.S. Tertychnyi
44	<b>EOSINOPHILIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND FOOD ALLERGY AMONG CHILDREN</b>
	O.V. Trusova, D.S. Korostovtsev
54	<b>PIMECROLIMUS APPLICATION IN TREATMENT FOR ATOPIC DERMATITIS DURING LOCALIZATION OF THE SKIN RASH IN AREAS WITH THIN AND SENSITIVE SKIN</b>
	O.V. Stennikova, N.Ye. Sannikova
59	<b>PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF THE CALCIUM DEFICIT AMONG CHILDREN. PRINCIPLES OF ITS PREVENTION</b>
	<b>LECTURES</b>
	P.F. Litvitsky
66	<b>IMMUNE-ASSOCIATED SYNDROMES</b>
	I.M. Kosenko
74	<b>MODERN IMMUNE CORRECTION STRATEGY FOR TONSILLITIS AND PHARYNGITIS AMONG CHILDREN</b>
	O.I. Simonova, L.K. Katosova, A.V. Lazareva
80	<b>PECULIARITIES OF AMOXICILLIN AND CLAVULANIC ACID APPLICATION AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTION LUNG DISEASES</b>
	L.N. Mazankova, T.A. Chebotarova, I.D. Maikova, L.V. Begiashvili
88	<b>OPPORTUNITIES TO USE THE LACTOCONTAINING PROBIOTICS IN CHILDREN PRACTICES</b>
	N.M. Bogdanova, Ye.M. Bulatova
91	<b>PHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR THE CHOICE OF THE START FORMULAS TO FEED A TERM INFANT, IF THERE ARE CONTRAINDICATIONS TO THE BREAST FEEDING</b>
	A.Ye. Aleksandrov, A.E. Dobrovolsky, M.S. Riabtsev
102	<b>MIDAZOLAM IN PEDIATRIC PRACTICES</b>
	<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>
	S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, K.B. Isayeva, Ye.Yu. Gudkova, Ye.G. Chistiakova
106	<b>OF THE APPLICATION OF THE CYCLOSPORINE GENERICS IN THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY</b>
	A.A. Diuzhikov, L.V. Zhivova, D.Yu. Kalabanov, D.A. Bombin, A.I. Kislitsky, N.I. Putilina
113	<b>ENTERAL FEEDING OF THE INFANTS AFTER CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS</b>
	G.A. Samsygina
118	<b>TREATMENT FOR ACUTE PHARYNGITIS AND TONSILLOPHARYNGITIS AMONG SICKLY CHILDREN</b>
	I.Yu. Melnikova, M.M. Goriunova, M.V. Samsonova
123	<b>RESTORATION OF MICROBIocenosis OF THE INTESTINES WITHIN THE COMPLEX THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN</b>
	T.Ye. Privalova, S.A. Shadrin, E.M. Shadrina
128	<b>NEW PHYTOMEDICATIONS TO TREAT COUGH IN YOUNG CHILDREN, SUFFERING FROM ACUTE RESPIRATORY DISEASES</b>
	T.Yu. Vishnevetskaya, Z.Yu. Gorelova, A.Yu. Makarova
132	<b>FEEDING IN THE ORGANIZED CHILDREN COLLECTIVES AND ITS IMPACT ON THE PHYSICAL GROWTH AND CAPACITY FOR WORK OF THE CHILDREN AGED 6</b>
	<b>ADVICE TO PEDIATRIST</b>
	T.A. Shemiakina, Ye.V. Golikova, Ye.I. Kondratieva, Ya.A. Plachkova, N.P. Stepanenko
137	<b>RESPIRATORY GYMNASICS AS A REHABILITATION MEANS FOR THE PRESCHOOL CHILDREN WITH THE RESPIRATORY PATHOLOGY</b>
	L.N. Drobot'ko
142	<b>CARE FOR THE ORAL CAVITY OF AN INFANT</b>
	<b>SHORT MESSAGES</b>
	Ye.A. Bogomolova, N.I. Kulakova, A.V. Pavlova
147	<b>SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL PREREQUISITES FOR THE FORMATION OF DYSAUTONOMIA</b>
	L.V. Smirnova, Ye.M. Spivak
148	<b>SYSTEMIC AND PULMONARY HEMODYNAMICS DURING SEVERE BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN</b>
	Yu.A. Gavrilova, Ye.M. Spivak
150	<b>DYNAMICS OF SOME HEALTH INDICES DURING THE SCHOOL YEAR AMONG CHILDREN, LEARNING ACCORDING TO THE PROGRAM OF THE INTERMEDIATE COMPREHENSIVE AND WALDORF SCHOOL</b>

М.Ю. Абросимова<sup>1</sup>, М.М. Садыков<sup>2</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 9, Казань

## Проблемы реализации принципа автономии пациента в амбулаторной педиатрической практике

ОПРОШЕНО 88 ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ И 164 МАТЕРИ, ПРИШЕДШИЕ С РЕБЕНКОМ В ПОЛИКЛИНИКУ. БОЛЬШИНСТВО РЕСПОНДЕНТОВ ПРЕДПОЧИТАЮТ НОВЫЕ ТИПЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ВРАЧОМ И РОДИТЕЛЯМИ ПАЦИЕНТА. НЕСМОТРЯ НА ТО, ЧТО ТОЛЬКО КАЖДАЯ 5-Я МАТЬ ВЫБРАЛА АВТОРИТАРНУЮ МОДЕЛЬ, 38,4% ВСЕХ РЕСПОНДЕНТОВ НЕ ХОТЯТ УЧАСТВОВАТЬ В ПРОЦЕССЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О МЕДИЦИНСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ РЕБЕНКУ. НЕ ВСЕ ВРАЧИ ПРЕДОСТАВЛЯЮТ РОДИТЕЛЯМ СВЕДЕНИЯ О МЕТОДАХ ОБСЛЕДОВАНИЯ РЕБЕНКА, О ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БОЛЕЗНИ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ВСЕГДА ПОЛУЧАЮТ У РОДИТЕЛЕЙ 62,5% ПЕДИАТРОВ, У РЕБЕНКА — 27,3%. ВРАЧИ ЧАСТО НЕ ЗНАКОМЫ С НОРМАМИ ЗАКОНА, РАЗРЕШАЮЩИМИ РАЗГЛАШЕНИЕ ВРАЧЕБНОЙ ТАЙНЫ. ЛИШЬ 59% ИЗ НИХ ПОДДЕРЖИВАЮТ ПРАВО РОДИТЕЛЕЙ НА ОТКАЗ ОТ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. БОЛЬШИНСТВО ПЕДИАТРОВ АМБУЛАТОРНОЙ СЕТИ ПРИЗНАЛИ НЕДОСТАТОЧНЫМ УРОВЕНЬ СВОИХ ЗНАНИЙ ПО ВОПРОСАМ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ, ПРАВ ПАЦИЕНТА, ОТВЕТСТВЕННОСТИ В СЛУЧАЕ ПРИЧИНЕНИЯ ВРЕДА ЕГО ЗДОРОВЬЮ, СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** РЕБЕНОК-ПАЦИЕНТ, АВТОНОМИЯ, ПРАВА ПАЦИЕНТА, ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ.

### Контактная информация:

Абросимова Марина Юрьевна,  
доктор медицинских наук,  
доцент кафедры биомедицинской этики  
и медицинского права с курсом истории  
медицины Казанского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 420012, Казань,  
ул. Булгера, д. 49,  
тел. (843) 292-13-32  
Статья поступила 09.02.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

В последнее время заметно возросло внимание общества, врачей, философов, социологов к проблемам биоэтики. Об этом свидетельствует обсуждение их в многочисленных публикациях, на научных форумах, в популярных теле- и радиопрограммах, а также появление ряда научных исследований, посвященных вопросам биоэтики в педиатрической практике [1–3].

Главной отличительной чертой новых этических подходов в современной медицине является приоритет принципа уважения личности и признания автономии пациента, в основе которого заложены права на информацию, выбор, контроль и отказ от медицинского вмешательства. Принцип автономии приобрел довлеющее значение, права пациента стали важнейшей категорией биоэтики и современного медицинского права [4].

Целью проведенного на кафедре биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины Казанского государственного медицинского университета исследования явился анализ проблем реализации принципа автономии в амбулаторной педиатрической практике.

M.Yu. Abrosimova<sup>1</sup>, M.M. Sadykov<sup>2</sup><sup>1</sup> Kazan' State Medical University<sup>2</sup> Children's City Hospital № 9, Kazan'

## Realization issues of patient's autonomy principle in the outpatient pediatric practices

THERE WAS A SURVEY OF 88 PEDIATRICIANS AND 164 MOTHERS, WHO BROUGHT THEIR CHILDREN TO THE POLYCLINIC. MOST RESPONDENTS PREFER NEW TYPES OF RELATIONS BETWEEN THE DOCTOR AND THE PATIENT'S PARENTS. DESPITE THAT ONLY EVERY FIFTH MOTHER CHOSE AN AUTHORITARIAN MODEL, 38.4% OF ALL THE RESPONDENTS DO NOT WANT TO PARTICIPATE IN DECISION-MAKING REGARDING THE MEDICAL INTERVENTION. A FEW DOCTORS GIVE PARENTS INFORMATION ON THE METHODS USED TO EXAMINE CHILDREN, PROBABLE COMPLICATIONS OF A DISEASE AND SIDE EFFECTS OF THE MEDICAL INTERVENTION. 62.5% OF THE PEDIATRICIANS ALWAYS RECEIVE THE INFORMED VOLUNTARY CONSENT TO THE MEDICAL INTERVENTION FROM THE PARENTS, WHILE 27.3% OF THE PEDIATRICIANS ALWAYS RECEIVE THE INFORMED VOLUNTARY CONSENT TO THE MEDICAL INTERVENTION FROM A CHILD. THE DOCTORS ARE QUITE OFTEN UNACQUAINTED WITH THE REGULATIONS, SANCTIONING THE DISCLOSURE OF THE MEDICAL SECRECY. ONLY 59% OF THEM SUPPORT THE RIGHT OF PARENTS TO DENY THE MEDICAL INTERVENTION. MOST PEDIATRICIANS OF THE OUTPATIENT NETWORK ADMITTED THE LEVEL OF THEIR KNOWLEDGE IN THE FIELD OF THE BIOMEDICAL ETHICS, PATIENT'S RIGHTS, SOCIAL AND LEGAL PROTECTION OF THE MEDICAL STAFF AND THEIR RESPONSIBILITY IN CASE OF THE DAMAGE CAUSED TO THE PATIENT TO BE INSUFFICIENT.

**KEY WORDS:** CHILD-PATIENT, AUTONOMY, PATIENT'S RIGHTS, INFORMED CONSENT.

Базами исследования были детские поликлиники Казани.

С помощью специально разработанной анонимной анкеты опрошены 88 педиатров (62,5% участковых врачей и 37,5% «узких» специалистов) и 164 матери, ожидающие с ребенком врачебного приема в детской поликлинике по месту жительства.

Обращаясь за медицинской помощью, ребенок выступает в роли пациента и наделяется определенными правами, закрепленными в «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (1993) и других соответствующих нормативных правовых документах.

Одним из основных является право ребенка-пациента на автономию и, следовательно, на участие в принятии решений по поводу своего здоровья. В то же время автономия ребенка-пациента имеет субъективные (влияние родителей, медицинских работников) и объективные (возраст, тип личности, характер нозологии) ограничения [3].

К особенностям педиатрической практики относится необходимость взаимодействия педиатра как с самим пациентом, так и с его родителями или законными представителями, которые наделены моральными и юридическими правами принимать те или иные решения относительно детей.

В России взаимоотношения между врачом и пациентом традиционно строились на патерналистской основе, т.е. полном подчинении действий пациента указаниям врача. Однако с развитием биомедицины, изменением форм оказания медицинских услуг происходят существенные сдвиги в моделях отношения врача и пациента. Традиционный в медицинской практике патернализм уступает место принципу сотрудничества [5]. Нравственная ценность автономии оказалась столь высока, что благодеяние врача вопреки воле и желанию пациента стало считаться недопустимым [6]. Согласно распространеннейшей сегодня повсеместно норме, врач не

имеет права принимать решение без согласия пациента, а тот, в свою очередь, выступает как компетентный потребитель медицинских услуг и требует всесторонней информации о заболевании, методах лечения и реабилитации [7–9].

Эти изменения коснулись и педиатрической практики. Большинство врачей и матерей, участвовавших в нашем исследовании, предпочитают новые типы взаимоотношений между врачом и родителями ребенка-пациента: совещательный — 53,4 и 50,5% соответственно, информационный — 20,5 и 23,1%, контрактный — 3,4 и 6,3%.

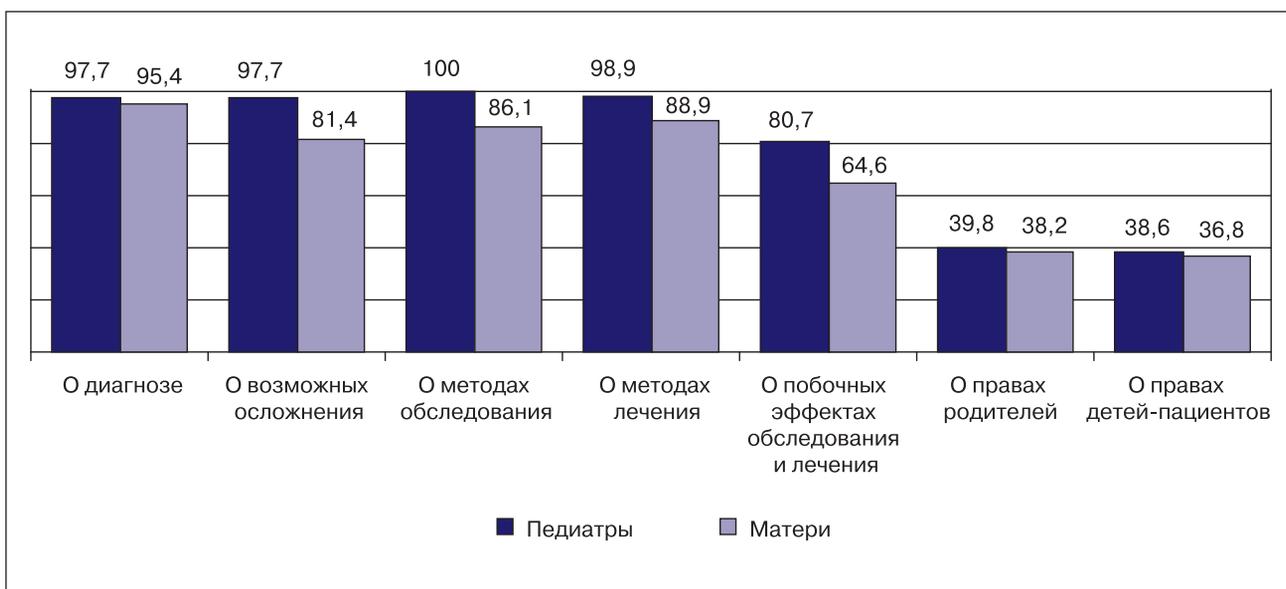
Однако, несмотря на то, что только каждая 5-я мать выбрала авторитарную модель, 38,4% респондентов не хотят участвовать в процессе принятия решения о медицинском вмешательстве ребенку, полностью доверяя врачу, его знаниям и опыту (29,6%) или вследствие признания собственной некомпетентности (8,8%).

Многие врачи (44,3%) также не согласны с мнением, что участники лечебного (терапевтического) процесса — врач и родители больного ребенка — имеют равное право голоса при выборе методов обследования и лечения. Вместе с тем, 69,3% из них признают право родителей на полный контроль над любым медицинским вмешательством.

Автономия пациента подразумевает его информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство, имеющее юридическую силу с 15-летнего возраста; до достижения этого возраста оно должно быть получено у родителей после их полного адекватного информирования обо всех аспектах диагностики и лечения ребенка.

Как показывает наше исследование, данные об информировании родителей, полученные при опросе врачей и матерей, расходятся, особенно, в части предоставления сведений о методах обследования ребенка, возможных осложнениях болезни и побочных эффектах медицинского вмешательства (рис.).

**Рис.** Основные темы, по которым врачи информируют родителей при их обращении в детскую поликлинику в связи с болезнью ребенка (по данным ответов врачей и матерей на 100 опрошенных соответствующей группы)



Обращает на себя внимание, что лишь небольшая часть врачей сообщают родителям об их правах и правах ребенка-пациента.

Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство от родителей всегда получают 62,5% педиатров. Делают это лишь иногда — 35,2%.

По мере взросления дети должны постепенно становиться основными партнерами врача в принятии решения. Получение согласия ребенка — это интерактивный процесс, при котором стороны делятся информацией с ее оценкой и принимают совместное решение. Поэтому способность ребенка к информированному согласию рассматривается как признак ролевой информированности его как пациента [3].

В Декларации «О политике в области обеспечения пациента в Европе» ВОЗ (Амстердам, 1994) предусмотрено, что, несмотря на необходимость согласия на медицинское вмешательство законного представителя пациента (ребенка), последнего следует привлекать к процессу принятия решения в той мере, в какой позволяет его состояние.

Согласно ст. 57 «Семейного кодекса» Российской Федерации, ребенок с 10 лет вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы. По-видимому, именно этот возраст можно принять за нижний предел, после которого у ребенка обязательно нужно спрашивать согласие на медицинское вмешательство, хотя и более ранний возраст не исключает возможности участия ребенка в процессе принятия решения.

Как показало наше исследование, мнения врачей и матерей о необходимости получения согласия ребенка (если это возможно с учетом его возраста или состояния) на обследование и лечение в целом совпали: считают, что оно желательно, но не обязательно соответственно 40,9 и 45,7% опрошенных ( $p > 0,05$ ). Достаточно заметная часть педиатров (6,8%) ошибочно полагают, что мнением ребенка нужно интересоваться только после 15 лет.

Похожие результаты получены и при ответе на вопрос о возможности неполной информации (обмана) ребенка при медицинском вмешательстве. Считают, что иногда ребенка можно и обмануть 47,7% врачей и 46,3% матерей; что ребенку вообще не обязательно знать правду — 6,8 и 6,1% соответственно.

О праве ребенка с 15 лет давать самостоятельное согласие на медицинское вмешательство знают только 27,3% врачей и 7,9% матерей ( $p < 0,001$ ).

Только 27,3% врачей утверждают, что весь процесс обследования и лечения проходит с согласия ребенка, большая же часть (55,7%) заручается его согласием лишь в некоторых случаях. Отмечено, что врачей, не владеющих такой информацией, а также предпочитающих не спрашивать согласия ребенка, больше среди «узких» специалистов, чем среди участковых педиатров (соответственно 71,9 и 45,5%; 28,1 и 9,1%,  $p < 0,05$ ).

Одно из важных прав пациентов, обеспечивающих его автономию — гарантия сохранения врачебной тайны. Ребенок уже с 15 лет имеет право на неразглашение сведений о его здоровье третьим лицам, в том числе и

родителям; знают об этом только 39,8% опрошенных педиатров и 11,6% матерей.

Врачи часто не знакомы с нормами закона, разрешающими разглашение врачебной тайны. О том, что можно без согласия разгласить информацию, составляющую врачебную тайну, при угрозе распространения инфекционных заболеваний, массовых отравлений и поражений, знают 85,2% опрошенных; по запросу органов дознания и следствия, прокурора и суда в связи с проведением расследования или судебным разбирательством — 78,4%; в целях обследования и лечения гражданина, не способного из-за своего состояния выразить свою волю — 63,6%; при наличии оснований, позволяющих полагать, что вред здоровью гражданина причинен в результате противоправных действий — 34,1%. В то же время, более половины педиатров ошибочно считают, что при тяжелом заболевании и неблагоприятном прогнозе информацию о больном можно без его согласия сообщить членам семьи.

Закон также предусматривает, что врачебные консультации в интересах обследования и лечения пациента могут проводиться только с согласия самого больного (до 15 лет — его родителей). В нашем исследовании такое согласие всегда получают менее половины врачей, иногда — 21,5%. Каждый 3-й педиатр считает, что разрешения не нужно, причем среди тех, кто никогда не спрашивает согласия пациентов или их родителей, значительно больше врачей старшей возрастной группы: 61,5% по сравнению с 31,4% — до 40 лет, и 23,7% — от 40 до 55 лет ( $p < 0,05$ ).

Часто случаи разглашения сведений, составляющих врачебную тайну, связаны с недостаточными знаниями медицинских работников. По результатам нашего исследования, вполне уверены в ее сохранении 67% матерей, не уверены или не совсем уверены в этом 16%, хотя тех 17% респондентов, которые затруднились с ответом на данный вопрос, можно также отнести к группе сомневающимся в неразглашении информации о ребенке и его заболевании.

Проблема реализации права пациента на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство в педиатрической практике упирается также в отсутствие порядка его оформления. В связи с этим первоочередной задачей является разработка стандартов информирования родителей и унифицированных форм получения согласия от них с выделением раздела об информированном согласии ребенка.

Отказ пациента от проведения диагностики и лечения при полном понимании возможных последствий законодательно закреплен в «Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан» (1993). Но в педиатрической практике есть свои особенности, которые заключаются в том, что решение за ребенка принимают его родители (законные представители). Ребенок может отказаться от медицинского вмешательства или потребовать его прекращения только по достижении им 15 лет (за исключением случаев, предусмотренных ст. 34 «Основ» — Оказание медицинской помощи без согласия гражданина).

Лишь 59% врачей поддерживают право родителей ребенка на отказ от медицинского вмешательства. Вместе с тем с отказом от обследования ребенка в своей практике встречались 89,8% педиатров, от лечения — 81,8%. Обращает на себя внимание, что среди причин отказа, по данным ответов врачей, на 1-м месте находилась высокая стоимость обследования (68,4%) или лечения (72,2%). Это является нарушением основополагающего принципа «Конвенции о правах ребенка» (ООН, 1989), а именно закрепленного в ст. 24 принципа наилучшего обеспечения его интересов, который реализуется через право каждого ребенка на пользование наиболее совершенными услугами системы здравоохранения и средствами лечения болезней и восстановления здоровья.

Подтверждается также та тенденция, что люди с низким уровнем доходов гораздо чаще, чем представители других слоев общества, вынуждены отказываться от различных видов медицинской помощи из-за нехватки денежных средств. Способность пациентов воспользоваться советами лечащего врача часто оказывается связана с уровнем их материальной обеспеченности [10, 11].

На 2-м месте при объяснении отказа от медицинского вмешательства по результатам опроса врачей находилась резко негативная реакция ребенка на методы диагностики или лечения (соответственно, 68,4 и 43%), на 3-м — болезненность процедуры на диагностическом этапе (57%) и риск нанесения вреда — на лечебном (39%).

Родители же на 1-е место поставили возможный вред для ребенка вследствие диагностики (34%) или лечения (35,2%), а на 2-е — высокую стоимость (соответственно 30,6 и 33,3%).

Не может не настораживать тот факт, что часть матерей отказываются от обследования или лечения ребенка вследствие грубости медицинских работников (4,8 и 3,2%) или недоверия им (6,5 и 13%).

Возможно, нарушение прав пациента в амбулаторной педиатрической практике обусловлено низкой информированностью педиатров. Так, оценивая свои знания по этико-правовым вопросам медицины, 76% врачей

отмечают, что хорошо осведомлены только о своих обязанностях. В то же время большинство участников опроса признали недостаточным уровень своих знаний в области биомедицинской этики, прав пациента, ответственности в случае причинения вреда его здоровью, социально-правовой защиты медицинских работников. Среди основных источников получения информации о правах пациента педиатры называют цикл усовершенствования врачей (66%), средства массовой информации (СМИ) (53,4%), специальную медицинскую и юридическую литературу (46,6%). При этом, врачи в возрасте до 40 лет значительно чаще (48,6%), чем представители средней (10,5%) и старшей (7,7%) возрастных групп ( $p < 0,001$ ) указывают в качестве источника информации учебный курс в институте.

Несмотря на то, что первые 3 источника информации называются наиболее часто, представленные данные свидетельствуют о довольно малой роли послевузовского образования и СМИ в повышении этико-правовых знаний врачей, а также о невысокой заинтересованности педиатров в самообразовании по данному вопросу. Родители чаще всего информацию о правах пациента получают из СМИ (53,4%) и от педиатра (34,8%). Не во всех детских поликлиниках есть стенды с подобной информацией, на этот источник указали только 16,8% матерей. Отмечается также недостаточное участие в информировании родителей средних медицинских работников (13,7%).

Таким образом, основными проблемами реализации принципа автономии пациента в амбулаторной педиатрической практике являются: нарушение прав ребенка, особенно в областях, касающихся информированного согласия, отказа от медицинского вмешательства и сохранения медицинской тайны. Среди причин можно назвать прежде всего низкий уровень знания врачами и родителями прав пациента; нежелание родителей участвовать в процессе принятия решения в отношении обследования и лечения ребенка; непризнание большинством педиатров и матерей ребенка как автономной личности и нежелание менять стереотипы мышления и поведения в отношении маленького пациента.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абильмагжанова Л.М. Этико-правовые проблемы при оказании стационарной помощи детям: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2006. — 21 с.
- Муратова М.В. Клинико-этические и организационные проблемы современной неонатологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., ГПМА, 2000. — 22 с.
- Эртель Л.А. Автономия ребенка как пациента в педиатрии и неонатологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Волгоград, 2006. — 48 с.
- Иванюшкин А.Я. Рабочие тетради по биоэтике. Вып. 2: Проблемы формирования субкультур людей с особенностями развития: Сб. науч. статей / Под ред. Б.Г. Юдина. — М.: Изд-во Моск. гуманит. ун-та, 2006. — С. 61–70.
- Силуянова И.В. Патернализм и информированное согласие: этическое и правовое регулирование отношений врач-пациент // Медицинское право. — 2005. — № 2. — С. 14–18.
- Покуленко Т.А. Принцип информированного согласия: вызов патернализму // Вопросы философии. — 1994. — № 3. — С. 73–76.
- Журилов Н.В. Проблема добровольного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство. В кн: Н.В. Журилов, А.Н. Пищита, Н.Г. Гончаров. Научные труды I Всероссийского съезда (Национального конгресса) по медицинскому праву. — М.: НАМП, 2003. — Т. 1. — С. 93–96.
- Калмыкова М.А., Фрейдин Ю.Л., Шкловский-Корди Н.Е. и др. Информированное согласие пациента на исследование и лечение (обзор зарубежной литературы) // Терапевтический архив. — 2000. — № 12. — С. 70–72.
- Пищита А.Н. Правовой статус российского пациента // Журнал российского права. — 2005. — № 11. — С. 7–11.
- Бевеликова Н.М. Проблемы реализации конституционного права граждан на бесплатную медицинскую помощь // Медицинское право. — 2006. — № 3. — С. 9–16.
- Мадьянова В.В. Мотивации профессиональной деятельности врачей-педиатров (по материалам комплексного социологического исследования): Автореф. дис. ... канд. соц. наук. / Волгоград, 2003. — 26 с.

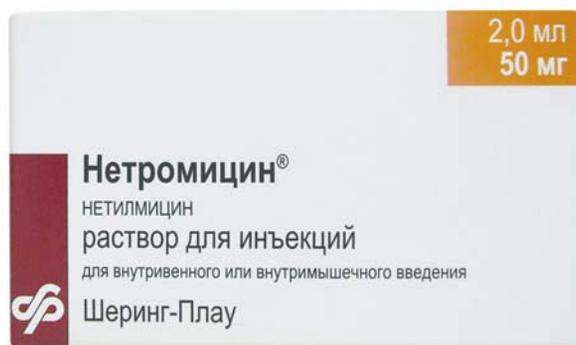
“...мои пациенты – самые маленькие...  
для них жизнь только началась,  
иногда даже раньше ожидаемого срока.  
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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 нейро- и/или нефротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребности в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности 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:

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

Для медицинских специалистов

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

119048 Москва, ул. Усачева 33, стр. 1  
Тел.: (495) 916-71-00  
Факс: (495) 916-70-94

 Шеринг-Плай

SP-PR-NET-04-08/07

Е.Л. Дыбунова, А.А. Модестов, Р.Н. Терлецкая, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ДИНАМИКИ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ ЗА 2001–2005 ГГ. УСТАНОВЛЕНА ВЗАИМОСВЯЗЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ИНВАЛИДНОСТИ ОТ ЭТИХ ПРИЧИН С ЭКОЛОГО-ГЕОГРАФИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (КОМФОРТНОСТЬ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ, УРОВЕНЬ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ВОЗДУХА И ВОДЫ). ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОВОДИТЬ ОПТИМИЗАЦИЮ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ИХ ОЗДОРОВЛЕНИЕ С УЧЕТОМ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ РЕБЕНКА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЭКОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДЕТСКОЕ НАСЕЛЕНИЕ.

12

### Контактная информация:

Терлецкая Римма Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник отдела  
социальной педиатрии Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119296, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 967-15-71  
Статья поступила 08.12.2006 г.,  
принята к печати 15.08.2007 г.

Одной из главных целей, стоящих перед обществом, является безопасность его развития; при этом к важнейшим факторам национальной безопасности относится охрана здоровья населения. Цивилизация, дающая человечеству множество благ, одновременно порождает серьезные проблемы, прежде всего связанные с нарушением экологии. Это оказывает неблагоприятное влияние на здоровье человека, причем значимость экологической составляющей превышает 20% [1].

Россия относится к странам с неблагоприятной экологической обстановкой. По данным ВОЗ, примерно 15% ее территории занимают зоны экологического бедствия и чрезвычайных экологических ситуаций [2]. Около 50 млн человек проживают в городах с уровнем загрязнения атмосферного воздуха, систематически в 10 раз и более превышающим предельно допустимые концентрации (ПДК). В отдельных городах отмечено 50-кратное превышение. Только 15–20% жителей городов и поселков дышат воздухом, отвечающим установленным нормативам качества. Около 50% потребляемой населением питьевой воды не удовлетворяет гигиеническим требованиям [3].

Проблему загрязнения атмосферы в городах определяют главным образом высокие концентрации взвешенных веществ, диоксида азота, бенз(а)пирена, формальдегида, фенола, фторида водорода и этилбензола. Главными веществ-

**Ye.L. Dybunova, A.A. Modestov, R.N. Terletskaia,  
R.M. Torshkhoyeva**

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

## Spread of allergies among children, residing in different ecological and geographical environments

THE ARTICLE PRESENTED THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE ENVIRONMENTAL SITUATION AND DYNAMICS OF THE STATISTICAL MORBIDITY AND INVALIDITY INDICES DURING THE ALLERGIC PATHOLOGIES AMONG CHILDREN IN DIFFERENT RUSSIAN REGIONS FOR THE PERIOD BETWEEN 2001 AND 2005. THE AUTHORS UNCOVERED THE INTERRELATION OF THE SPREAD OF BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, ATOPIC DERMATITIS AND ACCOMPANIED INVALIDITY WITH THE ECOLOGICAL AND GEOGRAPHICAL PECULIARITIES OF DIFFERENT REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION (COMFORT OF THE CLIMATIC CONDITIONS, LEVEL OF THE WATER AND AIR POLLUTION). DURING THE REHABILITATION OF THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE ALLERGIC DISEASES, IT IS RECOMMENDED TO OPTIMIZE THE HYGIENE AND SANITARY INDICES OF THE ENVIRONMENT, PROLONGED MONITORING FOR THE HEALTH STATUS AND THEIR SANITATION WITH REGARDS TO THE COMPLEX IMPACT OF THE MAN-CAUSED POLLUTION ON THE CHILD'S HEALTH.

**KEY WORDS:** ECOLOGY, ENVIRONMENTAL FACTORS, ALLERGIC DISEASES, INFANT POPULATION.

вами, загрязняющими поверхностные воды, являются нефтепродукты, фенолы, легкоокисляемые органические вещества, соединения меди и цинка, аммонийный и нитратный азот [4–8].

Россия как страна с преобладанием континентального климата, к тому же целиком лежащая в области морозных зим, характеризуется низким уровнем комфортности климата [9].

Установлено, что именно дети в большей степени подвержены воздействию экопатологических факторов, особенно в критические периоды роста и развития вследствие возрастной незрелости обменных процессов, а также незавершенности процессов пролиферации и дифференцировки клеток [10–12].

К индикаторам здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды, рекомендованным Европейским региональным бюро (ЕРБ) ВОЗ в рамках стратегии «Здоровье для всех», относится аллергическая заболеваемость [13].

Отмечаемый за последние 2 десятилетия рост распространенности аллергических болезней, в том числе и у детей, большинство исследователей связывают с загрязнением химическими соединениями окружающей среды — атмосферного воздуха, воды, почвы [14, 15].

Однако анализ взаимосвязи распространенности аллергических заболеваний среди детского населения во всех субъектах Российской Федерации с экологической ситуацией в них не проводился. Вместе с тем оценка состояния здоровья детей с определением показателей распространенности болезней и факторов риска развития той или иной патологии совершенно необходима для каждого региона. Это помогло бы органам здравоохранения принимать правильные решения по вопросам организации лечебно-профилактической помощи населению, подготовки кадров, численности коечного фонда, приоритетного развития той или иной службы.

Целью настоящего исследования явилось изучение эколого-географических особенностей аллергических заболеваний у детей на разных территориях Российской Федерации для использования полученных данных при разработке мероприятий по совершенствованию региональных программ профилактики и лечения данной патологии.

Нами использовалось медико-экологическое районирование страны. Анализ климатических условий, загрязнения воздуха и воды проводился по данным Госэпиднадзора РФ. Рейтинг территорий по комфортности природных условий для жизни населения осуществлялся по различ-

ным параметрам: продолжительность зимы, высокие зимние температуры, контрастность климата, годовое количество осадков и др. Загрязнение воздуха и воды оценивали по количеству выбросов, загрязняющих атмосферу веществ (в тыс. тонн на 1 кв. км территории), свежей воды, использованной для хозяйственных нужд (млн литров на 1 человека) и сточной воды, сброшенной в поверхностные водоемы (млн литров на 1 кв. км территории).

Изучена распространенность таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит за 2001–2005 гг. на основе данных официальной статистики с использованием отчетно-статистических форм Госкомстата РФ (формы 12 и 19). Оценивали заболеваемость и инвалидность детей в возрастных группах 0–14 и 15–17 лет.

В процессе анализа применялись методы сравнения данных с применением показателей наглядности (ранговые места) и оценки значимости различий (моделирование трендов). Для наглядного представления изучаемых показателей использовали методы медицинского картографирования в формате ЕРБ ВОЗ.

Анализ соответствия характеристик атмосферного воздуха требованиям санитарного законодательства в последние годы показывает устойчивую тенденцию к снижению количества проб с превышением гигиенических нормативов. В среднем по России этот показатель в 2003 г. составил 4,49% (2002 г. — 5,58%). Доля проб атмосферного воздуха с превышением предельно допустимых концентраций в 5 раз и более практически не изменилась: в 2002 г. — 0,22%, в 2003 г. — 0,20%.

Более чем на 45 территориях страны отмечено загрязнение атмосферного воздуха, превышающее ПДК в 5 раз и более. Превышение среднего по Российской Федерации показателя, касающегося содержания в атмосферном воздухе азота и диоксида выявлено в 23 регионах, по формальдегиду — на 21, по диоксиду серы — на 17, по свинцу — на 8 территориях (табл. 1).

Санитарное состояние водоемов как I (используемые для питьевого водоснабжения), так и II (используемые для рекреации) категории водопользования продолжает оставаться неудовлетворительным. Так, в 2003 г. доля опасных проб составила соответственно 28,7 и 25,5% по санитарно-химическим показателям и 25,4 и 22,5% — по микробиологическим (табл. 2).

В результате медико-экологического районирования на основе суммарной оценки здоровья было выделены 23 группы территорий (районов). Самым благополучным в

**Таблица 1.** Доля проб атмосферного воздуха с превышением гигиенических нормативов по приоритетным загрязнителям за 2001–2003 гг. (% от всех проведенных проб)

Загрязнитель	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Азота диоксид (23 территории)	10,05	9,6	7,36
Формальдегид (21 территория)	5,90	4,1	3,82
Серы диоксид (17 территорий)	2,97	2,27	2,11
Свинец (8 территорий)	4,31	3,2	3,81

**Таблица 2.** Доля проб воды водоемов, не отвечающей гигиеническим нормативам (% от всех проведенных проб)

Категория водоемов	Санитарно-химические показатели			Микробиологические показатели		
	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.
I	28,2	29,25	28,7	22,06	23,74	25,4
II	29,16	26,22	25,5	21,80	22,38	22,5

климато-экологическом отношении оказался Волжско-Сурский район, в который входят Республики Мордовия, Марий Эл и Чувашия, а также Пензенская область. В остальных районах имелись различные сочетания неблагоприятных ситуаций в плане гигиенического состояния воздуха и воды. Только в 6 из 23 районов Российской Федерации климатические условия были комфортными, в 7 они расценены как дискомфортные, их них 5 — территории с экстремальными условиями (табл. 3).

Следует отметить, что в 10 районах сочетался высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха и воды. В Северообском и Североенисейском районах, кроме этого, имеют место экстремальные климатические условия. Важно, что в Северо-Кавказском и Лено-Колымском районах на фоне низкого загрязнения атмосферного воздуха регистрируется неблагоприятная ситуация в отношении гигиенического состояния воды.

По мере увеличения ранга района по уровню общественного здоровья увеличивается число районов с неблагоприятной в плане климатических условий и загрязнения окружающей среды (воздух, вода) ситуацией.

Таким образом, анализ климатических условий, загрязнения воздуха и воды в Российской Федерации по данным Госэпиднадзора свидетельствует о неблагоприятной эко-

логической ситуации в большинстве районов. В связи с этим научный и практический интерес представляет изучение распространенности аллергических заболеваний у детей в указанных регионах.

За наблюдаемый период, по официальным данным в РФ, отмечен достоверный рост заболеваемости бронхиальной астмой с 971,2 в 2001 г. до 1189,4 — в 2005 г., аллергическим ринитом — с 354,7 до 448,8 и atopическим дерматитом — с 1180,3 до 1710,2 на 100 тыс. детей в возрастной группе 0–14 лет. Аналогичной оказалась ситуация и у подростков 15–17 лет: распространенность среди них бронхиальной астмы увеличилась с 1064,9 до 1394,9; аллергического ринита — с 477,3 до 573,4; atopического дерматита — с 836,1 до 1014,4.

При выявлении региональных особенностей аллергической заболеваемости у детей установлено, что высокая распространенность и бронхиальной астмы, и atopического дерматита отмечается в наиболее урбанизированных, промышленных регионах России — в Северо-Западном, Центральном, Уральском и Приволжском Федеральных округах. низкая аллергическая заболеваемость — в Южном, Сибирском и Дальневосточном округах.

Аналогичная ситуация отмечена и при медицинском картографировании (рис.).

Таблица 3. Медико-экологическое районирование

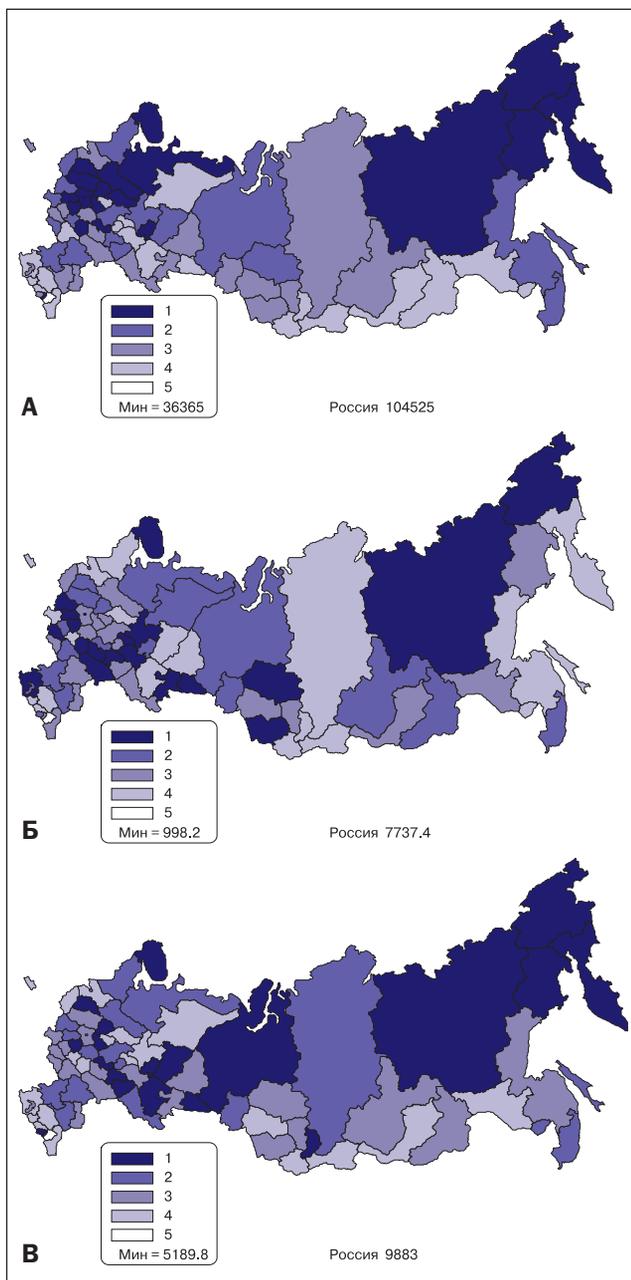
Антропоэкологический район*	Рейтинг		
	природных условий	загрязнения воздуха	загрязнения воды
1. Санкт-Петербургский	II	10**	22
2. Белгородско-Брянский	I	8	3
3. Волжско-Сурский	I	2	2
4. Северо-Кавказский	I + II	3	15
5. Московский-столичный	I	7	1
6. Волжско-Свияжский	I + II + III	12	17
7. Калужско-Рязанский	I	9	7
8. Кубано-Донской	I + II + III	5	23
9. Южноуральский	II + III	20	11
10. Московско-Нижегородский	I	6	14
11. Алтайско-Новосибирский	II + III	16	6
12. Вологодско-Вятский	II	18	10
13. Псковско-Тверской	I	14	8
14. Европейский Север	IV	22	16
15. Среднеуральский	II + III	19	9
16. Нижне-Волжский	II + III + IV	4	12
17. Хабаровско-Сахалинский	III + II + I	15	18
18. Забайкало-Амурский	III + IV + II	11	5
19. Кузнецко-Ангаро-Енисейский	II + III	17	19
20. Северообский	IV + V	21	21
21. Североенисейский	IV + V	23	20
22. Лено-Колымский	IV + V	1	13
23. Алтае-Саяно-Хакасский	III + II + IV	13	4

Примечание:

\* — ранжированы по уровню общественного здоровья;

\*\* — выделены районы с высоким рангом загрязнения воздуха и воды.

**Рис.** Картограмма заболеваемости детей в возрастной группе 0–14 лет бронхиальной астмой (А), аллергическим ринитом (Б) и атопическим дерматитом (В) в разных регионах РФ в 2005 г.



*Примечание:*

- 1 — верхняя граница заболеваемости;
- 2 и 3 — промежуточные показатели (в порядке убывания);
- 4 — нижняя граница;
- 5 — нет данных.

На следующем этапе анализировали корреляцию между аллергической заболеваемостью и инвалидностью и показателями, характеризующими окружающую среду (комфортность климатических условий, уровень загрязненности воздуха и воды на выделенных в результате районирования территориях Российской Федерации). Установлена взаимосвязь между изученными показателями различной степени выраженности. Так, распространенность аллергических заболеваний слабо зависела от климатических условий: при бронхиальной астме коэффициент корреляции ( $r$ ) составил 0,404, при аллергическом рините — 0,368, при атопическом дерматите — 0,384.

Наибольшее влияние на частоту аллергической патологии оказывал уровень загрязнения воздуха: при бронхиальной астме  $r = 0,9865$ , аллергическом рините —  $r = 0,4701$ , атопическом дерматите —  $r = 0,5842$ .

Загрязненность воды больше коррелировала с распространенностью атопического дерматита ( $r = 0,6566$ ) и в несколько меньшей степени — с частотой бронхиальной астмы ( $r = 0,5534$ ) и аллергического ринита.

В регионах с особо неблагоприятной экологической ситуацией выявлена высокая распространенность аллергических заболеваний, в основном одновременно бронхиальной астмы и атопического дерматита. Особо подчеркнем, что даже в случае невысокой заболеваемости течение болезни было более тяжелым. Так, доля детей-инвалидов при данной патологии оказалась выше, чем в целом по стране.

Аналогичные тенденции обнаружены при сопоставлении показателей заболеваемости и инвалидности с высокой концентрацией в атмосферном воздухе отдельных компонентов. Особенно неблагоприятной была ситуация при повышенном содержании в воздухе свинца.

Таким образом, установлена значительная распространенность аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита и их сочетания, реже — аллергического ринита) у детей, проживающих на территориях с высоким загрязнением атмосферного воздуха в целом и повышенным содержанием в нем различных ингредиентов (формальдегида, свинца, диоксида серы, оксида азота). Возникающая патология характеризуется тяжелым течением, часто приводящим к инвалидности.

По нашему мнению, полученные при изучении распространенности аллергических заболеваний на территориях с различными экологическими характеристиками результаты могут быть использованы при проведении медико-организационных мероприятий для профилактики и лечения детей с данной патологией.

Становится очевидной важность тесной связи экологической службы на местах с органами здравоохранения района что позволит информировать врачей о степени загрязнения окружающей среды, о наличии конкретных химических веществ в атмосфере, об их ПДК, о возможности развития под влиянием конкретных загрязнителей атмосферы той или иной патологии для принятия превентивных мер.

В каждом регионе необходимо разрабатывать отдельные конкретные программы медико-экологической реабилитации детского населения. При их осуществлении работа должна проводиться в нескольких направлениях, включая природоохранные меры, терапию экотоксических состояний с использованием адаптогенов, детоксицирующих средств, витаминов, пробиотиков и других препаратов, действие которых направлено на ликвидацию нарушений гомеостаза, профилактическую иммунокоррекцию.

Организационные мероприятия также представляют собой важный раздел профилактики аллергических заболеваний в экологически неблагоприятных районах. К ним относятся прежде всего организация углубленных массовых осмотров детей как врачами-педиатрами районного звена, так и сотрудниками диагностических медицинских центров и педиатрических кафедр медицинских вузов.

Среди организационных мер особое место занимает санитарно-просветительная работа, направленная на информированность населения о степени загрязнения окружающей среды, наличии конкретных химических веществ в атмосфере, их ПДК, возможности развития под влиянием этих загрязнителей среды проживания той или иной патологии для принятия конкретных мер.

Разработка эффективных методов профилактики в зонах эколого-биогеохимического неблагополучия предусмат-

**Таблица 4.** Распространенность аллергических заболеваний (на 100 тыс. детского населения) в различных антропоэкологических районах РФ

Антропоэкологический район*	Средние показатели распространенности		
	бронхиальная астма	аллергический ринит	атопический дерматит
1. Санкт-Петербургский	2177,6	297,4	3 274,1
2. Белгородско-Брянский	771,4	211,8	1 274,9
3. Волжско-Сурский	782,6	382,8	1 258,1
4. Северо-Кавказский	358,7	641,9	524,0
5. Московский-столичный	1716,5	396,5	1 305,2
6. Волжско-Свияжский	968,5	471,6	1 575,0
7. Калужско-Рязанский	1269,6	297,5	1 746,2
8. Кубано-Донской	773,2	632,4	881,1
9. Южноуральский	981,6	404,5	1 391,9
10. Московско-Нижегородский	1603,4	476,9	1 832,6
11. Алтайско-Новосибирский	1145,2	350,9	1 349,7
12. Вологодско-Вятский	1357,7	217,3	1 279,5
13. Псковско-Тверской	1262,2	451,7	1 460,1
14. Европейский Север	1331,5	83,3	2 601,5
15. Среднеуральский	1270,9	320,2	2 119,1
16. Нижне-Волжский	1054,4	630,1	717,9
17. Хабаровско-Сахалинский	1001,9	385,7	1 014,6
18. Забайкало-Амурский	560,3	210,0	1 142,1
19. Кузнецко-Ангаро-Енисейский	1616,5	725,5	2 019,3
20. Северообский	1226,9	242,5	1 700,9
21. Североенисейский	864,4	320,0	1 508,6
22. Лено-Колымский	974,4	311,8	2 673,1
23. Алтае-Саяно-Хакаский	458,9	247,5	1 198,1

Примечание:

\* — ранжированы по уровню общественного здоровья.

ривает организацию массового вывоза детей на каникулярное время в «чистые» регионы или, при отсутствии такой возможности максимальное оздоровление детей в местных условиях с использованием школьных лагерей отдыха с привозной водой и продуктами питания. Таким образом, реабилитация детей из районов экологического неблагополучия остается сложной проблемой

практической педиатрии, и решаться она должна специалистами разных профессий. В систему лечебно-профилактических мероприятий должны входить улучшение санитарно-гигиенических показателей окружающей среды, оздоровление детей с учетом комплексного воздействия техногенного загрязнения и организация длительного мониторинга за состоянием здоровья ребенка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лисицын Ю.П. Концепция факторов риска и образа жизни // Здравоохранение Российской Федерации. — 1998. — № 3. — С. 49–52.
2. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе в 2002 году // Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2002.
3. Вельтищев Ю.Е., Мизерницкий Ю.Л. Экологические аспекты педиатрической пульмонологической патологии // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2001. — Вып. 1. — С. 55–67.
4. Окружающая среда и здоровье населения России. Атлас / Под ред. М. Фешбах. — М.: ПАИМС. — 1995. — 448 с.
5. Здитовцева Н.А. Респираторная карта Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 11 с.
6. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. — М.: МНЭПУ. — 2001. — 264 с.
7. Ушаков С.А., Кац Я.Г. Экологическое состояние территории России. — М.: Academia, 2002. — 127 с.
8. Яблоков А.В. Окружающая среда и здоровье населения России: атлас. — М., 2003. — 235 с.
9. Прохоров Б.Б. Медико-экологическое районирование и региональный прогноз здоровья населения России. — М.: Изд-во МНЭПУ, 1996. — 72 с.
10. Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста // Педиатрия. — 1995. — № 4. — С. 26–33.
11. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 2. — С. 5–12.
12. Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей / Химическая экопатология. — М., 1996. — 57 с.
13. World Health Organization, World Health Report. — 1995. — 14 p.
14. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 56–62.
15. Ревич Б.А. Экологическая эпидемиология. — М. — 2004. — 17 с.

Т.М. Бзарова, П.Л. Щербаков, Е.И. Алексеева, Е.Г. Чистякова, С.И. Валиева, М.М. Лохматов, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЗОМЕПРАЗОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У 152 ДЕТЕЙ С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ В ВОЗРАСТЕ ОТ 3 ДО 18 ЛЕТ. ПРИМЕНЯВШАЯСЯ В ИССЛЕДОВАНИИ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ИНДУЦИРОВАЛА РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У 45% БОЛЬНЫХ, ОБЕСПЕЧИВАЛА ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА У 53% ПАЦИЕНТОВ, ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ ЭРОЗИЙ СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВОДА — У 30 ИЗ 32 ДЕТЕЙ. ПРЕПАРАТ НЕ ВЫЗЫВАЛ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ У ПРОЛЕЧЕННЫХ ДЕТЕЙ ДАЖЕ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА И МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РЕФЛЮКС, ЭЗОМЕПРАЗОЛ, ЭЗОФАГИТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.

### 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. (495) 134-14-94  
Статья поступила 14.05.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

В настоящее время наблюдается рост частоты заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, среди которых особое место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни заключается в ее высокой распространенности, наличии как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, так и нетипичных клинических проявлений, которые затрудняют ее диагностику [1–4]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может сопровождаться развитием таких тяжелых осложнений как стриктуры пищевода, кровотечения из язв пищевода, пищевода Баррета, а так же аденокарциномы пищевода [5, 6].

В последнее время в России увеличилось число детей с патологией пищеварительной системы. По данным П.Л. Щербакова, в 2002 г. этот показатель превысил 140 человек на 1000 детского населения [7]. В структуре патологии пищеварительного тракта у детей ведущее место занимают воспалительные заболевания его верхних отделов. К ним относятся кислотозависимые состояния: гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. У 2/3 детей воспалительные изменения верхних отделов пищеварительного тракта сопровождаются нарушением моторной функции, наиболее частыми проявлениями которого являются гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы [8]. Хроническое рецидивирующее течение этих заболеваний значительно снижает качество жизни больных. Недооценка последствий заболеваний пищеварительного тракта в детском возрасте не-

T.M. Bzarova, P.L. Shcherbakov, Ye.I. Alekseyeva,  
Ye.G. Chistiakova, S.I. Valiyeva, M.M. Lokhmatov,  
A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, Ye.Yu. Gudkova

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

**Treatment for  
gastroesophageal reflux  
disease among children,  
suffering from juvenile arthritis**

THE ARTICLE PRESENTS THE EVALUATION RESULTS OF ESOMEPRAZOL EFFICACY IN THE COMPLEX THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AMONG 152 CHILDREN AGED BETWEEN 3 AND 18, SUFFERING FROM JUVENILE ARTHRITIS. THE TREATMENT SCHEME USED IN TREATMENT INDUCED THE REMISSION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AMONG 45% OF PATIENTS, CONDUCTED TO CONSIDERABLE DECREASE OF THE OESOPHAGUS AFFECT INTENSITY AMONG 53% OF PATIENTS, EPITHELIZED EROSIONS OF THE MUCOUS COAT OF OESOPHAGUS AMONG 30 OF 32 CHILDREN. THE MEDICATION DID NOT CAUSE ANY CLINICALLY SIGNIFICANT SIDE RESPONSES AMONG THE CURED CHILDREN (EVEN YOUNGER ONES) AND MAY BE APPLIED TO TREAT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM JUVENILE ARTHRITIS.

**KEY WORDS:** GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, CHILDREN, TREATMENT, REFLUX, ESOMEPRAZOL, ESOPHAGITIS, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

редко приводит к формированию хронической патологии у взрослых. По мнению H.W. Chen et al., у 33% детей с клинической картиной гастроэзофагеального рефлюкса в течение последующих 50 лет может развиваться неопластический процесс в пищеводе [9, 10].

Согласно классификации ВОЗ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [11].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — многофакторное заболевание. Принято выделять ряд факторов, предрасполагающих к его развитию: стресс; работа, связанная с наклонным положением туловища; ожирение; курение; хиатальная грыжа; некоторые лекарственные средства (антагонисты кальция, антихолинэргические препараты и др.); факторы питания (жир, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая пища) [12].

В основе патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лежит нарушение двигательной функции пищевода и желудка, а также защитных механизмов: антирефлюксной барьерной функции гастроэзофагеального соединения и нижнего пищеводного сфинктера, эзофагеального клиренса, нормальной резистентности слизистой оболочки пищевода, своевременного удаления желудочного содержимого, контроля кислотообразующей функции желудка. В результате этого рефлюктант из желудка и/или двенадцатиперстной кишки оказывает агрессивное влияние на слизистую оболочку пищевода. Контакт слизистой оболочки пищевода с кислотой и пепсином — главная причина появления симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [13, 14].

В настоящее время не до конца ясна роль *H. pylori* в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Известно, что *H. pylori* вызывает гиперсекрецию соляной кислоты, выработку некоторых гастроинтестинальных гормонов и медиаторов воспаления, что приводит к развитию хронического гастрита и опосредованно влияет на функцию нижнего пищеводного сфинктера, определяя частоту и выраженность гастроэзофагеального рефлюкса. Согласно другим исследованиям, эрадикация *H. pylori* приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает вероятность развития заболевания [15, 16].

Клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей характеризуется упорными рвотами, срыгиваниями, отрыжкой, икотой, утренним кашлем. В дальнейшем, присоединяются такие симптомы как чувство горечи во рту, изжога, боли за грудиной, дисфагия (нарушение прохождения пищи по пищеводу), ночной храп, приступы затрудненного дыхания, поражение зубной эмали. Как правило, такие симптомы как изжога, боли за грудиной, в области шеи и спины наблюдаются уже при воспалительных изменениях слизистой оболочки пищевода, т.е. при рефлюкс-эзофагите. Болезненное и затрудненное прохождение пищи являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, особенно у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с ночной симптоматикой. К так называемым внепищеводным проявлениям этого заболевания относят рефлюксный ларингит, фарингит, отит, ночной кашель, все они затрудняют диагностику гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни и препятствуют началу своевременного лечения [17, 18].

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является сложной проблемой. Цель его заключается в купировании симптомов, улучшении качества жизни, лечении эзофагита, предотвращении или устранении осложнений. Терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни включает в себя рекомендации по питанию, изменению образа жизни с устранением факторов, способствующих развитию рефлюкса, медикаментозную терапию, а при развитии осложнений — и хирургическое лечение. Для лечения рефлюксной болезни применяются антацидные, обволакивающие препараты, лекарственные средства, влияющие на моторику ЖКТ (прокинетики), а так же антисекреторные препараты [19, 20].

Возможность наиболее мощного антисекреторного эффекта при лечении кислотозависимых заболеваний была реализована благодаря сравнительно новому классу лекарственных средств, непосредственно блокирующих  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазу — протонную помпу париетальной клетки.

Опыт лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни свидетельствует о том, что именно ингибиторам протонной помпы принадлежит ключевая роль в лечении рефлюкс-эзофагита. Препараты этой группы считаются в настоящее время самыми сильными антисекреторными препаратами. Они вошли в арсенал врача относительно недавно: первый ингибитор протонной помпы омепразол появился в 1988 г., затем были созданы лансопразол, пантопразол и рабепразол. Последней разработкой стал эзомепразол (2000) [21–27].

Эзомепразол — это S-изомер омепразола представляет собой чистый оптический изомер. S-изомеры ингибитора протонной помпы обладают более высокой биодоступностью и по фармакокинетическим параметрам превосходят R-изомеры, что и определяет их эффективность.

Действие эзомепразола заключается в торможении активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы в париетальных клетках желудка и блокаде заключительной стадии секреции HCl, при этом происходит практически 100% угнетение продукции соляной кислоты в желудке. Значительное угнетение кислотной продукции является главным фактором для заживления эрозивных и язвенных поражений слизистой пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Являясь слабыми основаниями, ингибиторы протонного насоса лучше накапливаются там, где значения pH наиболее низкие. Этот факт в значительной степени обеспечивает селективное накопление препаратов. Благодаря сокращению продолжительности контакта кислоты со слизистой оболочкой пищевода уменьшается интенсивность симптомов заболевания, которые исчезают в течение первых 2 сут лечения. Быстро достигаемый эффект блокирования образования кислоты не несет за собой какой-либо опасности, так как частое и быстрое естественное обновление эпителиальных и железистых клеток слизистой оболочки желудка восстанавливает все функции организма, заблокированные препаратами во время проведения курса лечения. Это подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах у детей младшего возраста [28].

В ранее проведенных исследованиях показано, что у 80% больных юношеским артритом выявляется поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта [29–31]. По данным ряда авторов эзофагит отмечается у 46% детей с юношеским артритом, гастроэзофагеальный рефлюкс — у 51% пациентов [32]. Однако трактовка этих изменений затруднена в связи с тем, что

больные юношескими артритами длительное время принимают нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, оказывающие негативное влияние на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ [33]. При ревматоидном артрите часто нарушается кислотообразующая функция желудка, причем на ранних стадиях заболевания отмечается значительное повышение желудочной секреции [34]. При недостаточности кардиоэзофагеального перехода это приводит к забросу желудочного содержимого в пищевод и развитию патологических изменений в слизистой оболочке пищевода. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляет большие трудности, так как действие агрессивных факторов продолжается длительное время (хроническое течение основного заболевания, длительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами, стрессы, длительное горизонтальное положение тела, ожирение при системной глюкокортикоидной терапии, и другие).

Учитывая все вышеизложенное, нами было предпринято исследование, цель которого — оценить эффективность эзомепразола в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 152 ребенка (66 мальчиков и 86 девочек). Критериями включения в исследование были возраст пациента от 3 года до 18 лет, наличие у ребенка юношеского артрита и признаков поражения пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии (табл.).

Средний возраст детей на момент исследования составил  $12,6 \pm 2,9$  года. Длительность заболевания варьировала от 2 мес до 14 лет, средняя —  $4,25 \pm 3,4$  года. Средний возраст дебюта юношеского артрита составил  $8,4 \pm 4,2$  года. Высокая активность заболевания (3-я степень) отмечалась у 38 (25%) пациентов, умеренная — у 30 (20%) детей, низкая активность — у 84 (55%) больных. На момент исследования у 12 пациентов отмечались лихорадка, сыпь и перикардит. Число активных суставов составило  $8,4 \pm 2,3$  на 1 больного.

Все дети, включенные в исследование, получали иммуносупрессивную терапию: метотрексат — 72 (47%) ребенка, циклоспорин — 41 (27%), сульфасалазин — 13 (8,5%), лефлуномид — 17 (11%) больных. Терапия инфликсимабом проводилась у 40 (26%) пациентов, циклофосфаном — у 2 (1,3%) детей. В течение одного месяца до начала исследования нестероидные противовоспалительные препараты получали 50 (33%) больных, глюкокортикоиды для перорального приема — 30 (20%) пациентов, пульс-терапия глюкокортикоидами проводилась 24 (16%) детям, инфузии внутривенного иммуноглобулина — 8 (5%) пациентам.

**Таблица.** Демографическая характеристика больных юношеским артритом, включенных в исследование

Показатели	Значение
Число больных	152
Пол: мальчики девочки	66 86
Возраст на момент исследования ( $M \pm m$ , годы)	$12,6 \pm 2,9$
Длительность основного заболевания ( $M \pm m$ , годы)	$4,25 \pm 3,4$
Возраст дебюта основного заболевания ( $M \pm m$ , годы)	$8,4 \pm 4,2$

Всем больным проводилось комплексное исследование, включающее оценку анамнестических данных, выявление характерных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни жалоб, физикальное и инструментальное обследование. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) выполнялись всем пациентам, независимо от наличия или отсутствия клинических данных о поражении желудочно-кишечного тракта. *H. pylori* определялся с помощью уреазного теста при проведении ЭГДС и методом ПЦР в кале у всех больных.

При выявлении признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни всем детям назначалась стандартная антирефлюксная терапия, включающая эзомепразол (Нексиум, Астра-Зенека, Великобритания) в дозе 20 мг/сут — детям до 8 лет и 40 мг/сут — детям от 8 до 18 лет в течение 2 нед, домперидон (мотилиум) — 1 мг/кг массы тела/сут 3 раза в день за 15–20 мин до еды в течение 3 нед (повторный курс через 1 мес); ноотропные препараты (фенибут в дозе 0,05–0,01 г/сут — детям до 8 лет, 0,25 г/сут — детям 8–18 лет, 3 раза/сут) в течение 1 мес. При наличии эрозивных изменений в пищеводе длительность терапии эзомепразолом увеличивалась до 4 нед. Назначались репаранты (сукральфат) в дозе 0,5 г 3–4 раза в день, за 30 мин до еды в течение 4 нед. После отмены антисекреторных препаратов все больные получали антациды по 10,0–15,0 мл 3 раза в день через 1,5 часа после еды и 4-й раз непосредственно перед сном в течение 3 нед. В случае выявления инфицированности *H. pylori* с эрадикационной целью назначались антибактериальные препараты (кларитромицин, амоксициллин) в возрастных дозировках.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также по результатам контрольной ЭГДС, которая проводилась всем больным через 3 мес от начала терапии, а детям с эрозивными и язвенными изменениями слизистой оболочки пищевода — через 2 нед.

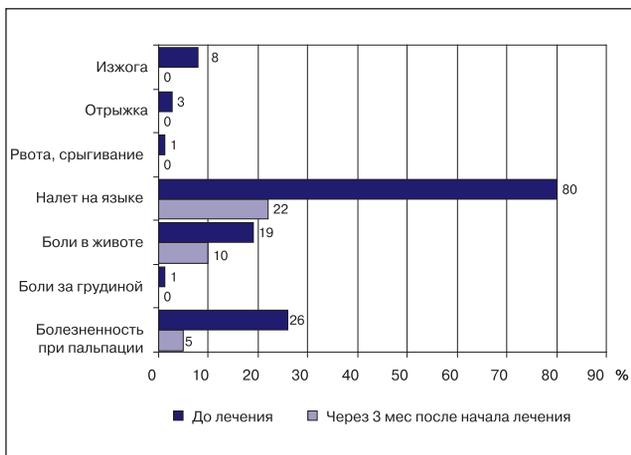
Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 10.0. Описательная статистика выполнялась с определением средней арифметической выборки ( $M$ ), стандартного отклонения ( $m$ ). Корреляционный анализ проводился методом  $\chi^2$  с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ). При коэффициенте коррекции до 0,5 связь расценивалась как слабая, 0,5–0,7 — умеренная, 0,7–0,9 — сильная. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы о наличии различий групп был принят при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных выявил скудность гастроэнтерологических жалоб у детей с юношеским артритом, что сопоставимо с данными других исследователей [29, 32]. Лишь у 8% детей отмечалась изжога, которая является одним из основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (рис. 1). При этом большинство из них жаловались на изжогу не более нескольких раз в месяц, и только 2 детей отмечали ежедневную изжогу.

Отрыжка отмечалась у 4 больных, редкое срыгивание — у 1 пациента, мучительная периодическая рвота — у 1 ребенка (рис. 1). Таких характерных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни проявлений, как горечь во рту, дисфагия, ощущение кома за грудиной, одинофагия

**Рис. 1.** Динамика клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных юношеским артритом на фоне лечения эзомепразолом (n = 152)

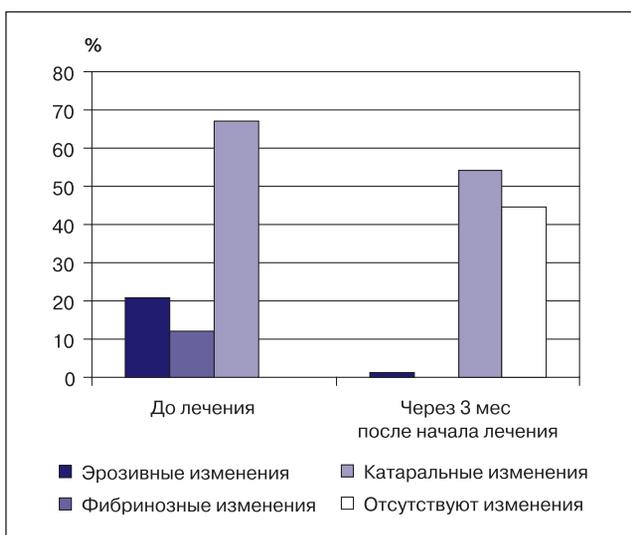


(ощущение боли при прохождении пищи по пищеводу) у больных, включенных в наше исследование, не было. При осмотре у 122 (80%) детей был выявлен налет на языке, от скудного до обильного, от белого до темно-коричневого цвета (рис. 1). Этот симптом фактически являлся единственным, коррелирующим с частотой выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом.

Боли в животе испытывали 29 (19%) больных, однако пальпаторная болезненность в эпигастрии при физикальном обследовании была выявлена у 40 (26%) пациентов. Большинство детей жаловались на голодные и ночные боли. Неприятные ощущения и боли за грудиной и по ходу пищевода беспокоили 2 больных (рис. 1).

Анализ особенностей поражения пищевода по данным эндоскопического исследования показал, что у 102 (67%) пациентов воспаление носило катаральный характер (рис. 2). Фибриновые изменения у больных юношеским артритом выявлялись редко: очаговый фибриновый налет на складках слизистой оболочки абдоминального отдела пищевода был отмечен лишь у 18 (12%) детей. Эрозивные изменения пищевода выявлены у 32 (21%) па-

**Рис. 2.** Динамика эндоскопической картины пищевода у больных юношеским артритом на фоне лечения эзомепразолом (n = 152)



циентов, у 20 (13%) из них были единичные эрозивные дефекты слизистой оболочки. Множественные эрозии обнаружены у 12 (8%) больных. Во всех случаях эрозии локализовались в кардиальном отделе пищевода. У 3 больных была повышена контактная ранимость слизистой оболочки. В нашем исследовании язвы пищевода, стенозы пищевода или признаки пищевода Баррета обнаружены не были.

Анализ локализации поражения показал, что у 29 (19%) больных отмечалась очаговая гиперемия и (или) рыхлость слизистой в дистальном отделе пищевода, у 61 (40%) пациентов диффузная гиперемия нижней трети пищевода, а у 12 (8%) детей, включенных в исследование, поражение слизистой оболочки распространялось и на грудной отдел пищевода.

Эрозивные изменения пищевода значительно чаще диагностировались у девочек (24 ребенка — 15,7%), чем у мальчиков (8 детей — 5,3%) ( $p < 0,05$ ). У всех мальчиков наблюдались единичные эрозивные дефекты, тогда как у 7 девочек были диагностированы множественные эрозии слизистой оболочки нижней трети пищевода.

Нарушение моторной функции пищевода было выявлено у 45 (30%) обследуемых детей (рис. 3). Гастроэзофагеальный рефлюкс был диагностирован у 10 (7%) больных, дуоденогастральный — у 38 (25%) пациентов, а смешанный рефлюкс — у 2 (1%) детей. Несостоятельность кардиоэзофагеального перехода (недостаточность кардии) отмечена у 43 (28%) больных, у двух (1%) детей были выявлены признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Анализ влияния иммуносупрессивной терапии на степень выраженности поражения слизистой оболочки пищевода выявил слабую статистически значимую корреляцию между приемом лефлуномида и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У детей, получающих лефлуномид, достоверно чаще выявлялся эрозивный эзофагит ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,02$ ) и развивался гастроэзофагеальный рефлюкс ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,015$ ). Также была выявлена слабая статистически значимая корреляция между терапией инфликсимабом и развитием эрозивного эзофагита ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,02$ ). Однако, для более конкретных выводов необходимо проведение детального исследования с включением большего числа больных.

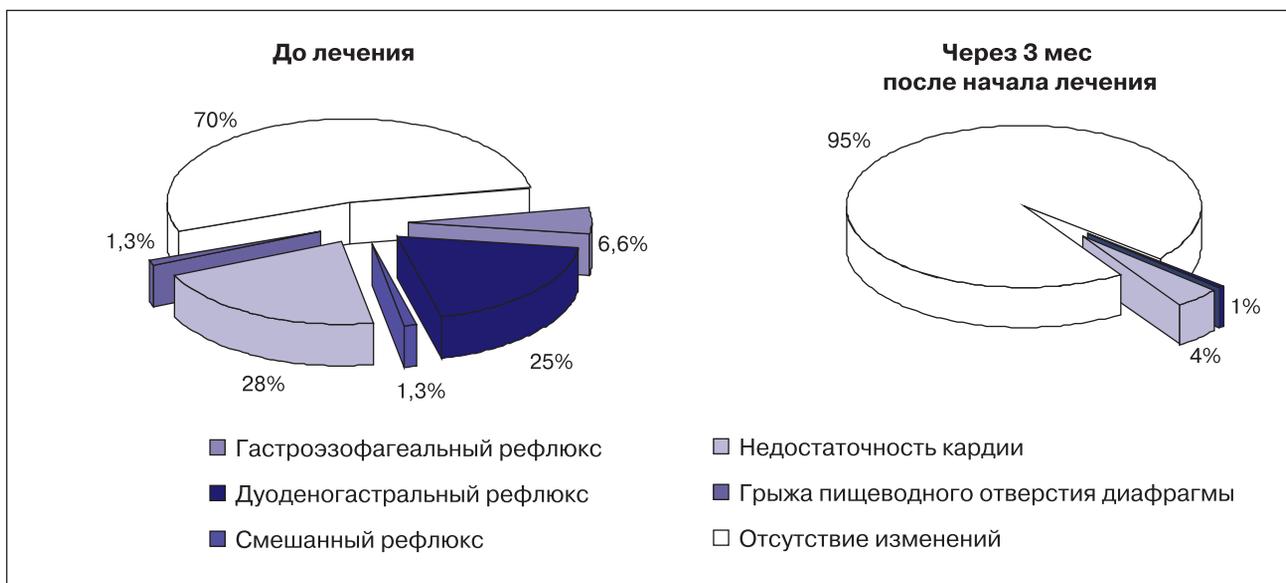
Взаимосвязи между приемом иммуносупрессивных препаратов и недостаточностью кардии выявлено не было. Не отмечалось также статистически значимой корреляции частоты развития эрозивного поражения пищевода с приемом НПВП и глюкокортикоидов.

Особое внимание было уделено наличию заболеваний, являющихся фоновыми для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, к числу которых относят хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит и др.

При проведении ЭГДС помимо поражения пищевода также были выявлены воспалительные изменения в желудке и тонком кишечнике. Поверхностный гастрит был диагностирован у 143 (94%) обследуемых детей, эрозии желудка — у 4 (3%) больных. Катаральные изменения в верхних отделах тонкого кишечника отмечались у 136 (90%) пациентов, эрозивный дуоденит — у 6 (4%) детей, а 9 (6%) больных имели рубцовые изменения в луковице двенадцатиперстной кишки.

Инфицированность *H. pylori* была выявлена у 9 больных с юношеским артритом.

**Рис. 3.** Динамика нарушения моторики верхних отделов ЖКТ у больных юношеским артритом на фоне лечения эзомепразолом (n = 152)



По данным УЗИ органов брюшной полости у 82 (54%) больных были выявлены признаки дискинезии желчевыводящих путей (деформация или увеличение желчного пузыря), у 46% пациентов — панкреатопатии (увеличение размеров, неоднородность паренхимы, изменение эхогенности ткани поджелудочной железы), у 58 (38%) детей — наличие холестаза в паренхиме печени. Частота панкреатопатии и дискинезии не влияли на степень выраженности поражения слизистой оболочки пищевода, в то время как признаки холестаза в паренхиме печени достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще диагностировались у детей с эрозивным эзофагитом, что, вероятно, связано с большой ролью патологии гепатобилиарной системы в генезе дуоденогастральных рефлюксов.

На фоне проводимой терапии у большинства детей отмечалась положительная динамика клинической симптоматики (рис. 1). На 3-й день терапии эзомепразолом были полностью купированы изжога, отрыжка, исчезли рвота и срыгивания, практически всех больных перестали беспокоить боли в животе и за грудиной. Очищение языка от налета было зарегистрировано у 119 (78%) больных. Пальпаторная болезненность сохранялась лишь у 5% пациентов, однако интенсивность болей уменьшилась. Все дети с сохраняющейся болезненностью имели эрозивные изменения в желудке и признаки дискинезии желчевыводящих путей и требовали продолжения лечения.

По данным контрольной ЭГДС, проведенной через 2 нед, у всех детей с эрозивным эзофагитом была отмечена эпителизация эрозий и купирование повышенной контактной ранимости слизистой оболочки пищевода (рис. 2).

Эндоскопический контроль, проведенный через 3 мес от начала терапии, подтвердил положительное влияние эзомепразола на состояние слизистой оболочки пищевода. Единичные эрозии были выявлены у двух детей, которые получали эрадикационную терапию, что могло явиться следствием снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и сохранения гастроэзофагеального рефлюкса. Этим детям была назначена повторная терапия эзомепразолом без применения антибактериальных препаратов. Фибриновые изменения в пищеводе полностью купировались. У 61 (40%) больных, включенных в наше исследо-

вание, сохранялась очаговая, а у 20 (13%) — диффузная гиперемия слизистой оболочки нижней трети пищевода. Ни у одного больного поражение не распространялось выше абдоминального отдела пищевода. Отсутствие патологических изменений в пищеводе было отмечено у 68 (45%) больных, что свидетельствует о высокой эффективности терапии эзомепразолом.

Восстановление моторной функции верхних отделов ЖКТ было отмечено у 137 (90%) больных (рис. 3). Лишь у 3 больных продолжали выявляться рефлюксы (у 1 больного — гастроэзофагеальный, у 2 — дуоденогастральный). Необходимо отметить, что у всех этих детей до начала лечения эзомепразолом выявлялись эрозивные дефекты слизистой оболочки пищевода и эндоскопический контроль проводился им через 2 нед. При повторном же исследовании через 3 мес дуоденогастральный рефлюкс сохранялся у 1 пациентки, имеющей также признаки дискинезии желчевыводящих путей.

Эрадикация *H. pylori* была достигнута у 7 из 9 детей, что составило 77,7%.

Никаких побочных эффектов на фоне терапии эзомепразолом не было зарегистрировано ни у одного ребенка. Тщательный учет возможных реакций (изменения аппетита, характера стула, поведения и общего самочувствия детей, лабораторных показателей, в частности, активности печеночных ферментов, анализов мочи) не выявил каких-либо отклонений ни у одного пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 92% больных юношеским артритом, включенных в исследование, протекала без выраженной клинической симптоматики. У подавляющего большинства пациентов единственным симптомом поражения верхних отделов ЖКТ явилась обложенность языка.

У двух третей больных поражение пищевода характеризовалось катаральным воспалением, у 32 (21%) — эрозивным эзофагитом.

Необходимо отметить, что нарушение моторики (рефлюксы) были выявлены у 45 (30%) пациентов, при этом они также никак клинически не проявлялись.

Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных юношеским артритом является фактором риска развития тяжелых осложнений, поэтому всем больным показано проведение ЭГДС вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб и клинических симптомов, характерных для этого заболевания.

Включение эзомепразола в схему лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни было высоко эффективным у 99% пациентов с юношеским артритом. Применявшаяся в исследовании схема лечения индуци-

ровала развитие ремиссии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 68 (45%) больных, обеспечивало значительное уменьшение выраженности поражения пищевода у 81 (53%) пациентов, эпителизацию эрозий — у 30 из 32 детей.

Анализ токсичности эзомепразола показал, что препарат не вызывал клинически значимых побочных реакций у пролеченных детей даже младшего возраста и может применяться для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных юношеским артритом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — Учебно-методическое пособие. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — 52 с.
2. Shaheen N., Ransohoff D.F. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review // JAMA. — 2002. — V. 287, № 15. — P. 1972–1981.
3. Sonnenberg A., El-Serag H.B. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease // Yale J. Biol. Med. — 1999. — V. 72 (2–3). — P. 81–92.
4. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в западной Сибири. — Новосибирск, 2000. — 165 с.
5. Takayasu H., Miwa T. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease // Nippon Rinsho. — 2000. — V. 58, № 9. — P. 1886–1891.
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. «Болезни пищевода» // Триада. — М., 2000. — 179 с.
7. Щербakov П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 107–112.
8. Филин В.А. Значение рефлюксного механизма в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Педиатрия. — 1994. — № 1. — С. 95–97.
9. Cheu H.W., Grosfeld J.L., Heifetz S.A., Fitzgerald J., Rescorla F., West K. Persistence of Barrett's esophagus in children after antireflux surgery: influence on follow-up care // J. Pediatr. Surg. — 1992. — V. 27. — P. 260–266.
10. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1993. — V. 16, № 4. — P. 345–364.
11. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика // Фарматека. — 2000. — № 7. — С. 45–56.
12. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. — М.: ГИУВ МО РФ, М., 2004. — 40 с.
13. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Наиболее значимые кислотозависимые заболевания в практике врача. — М., 2005.
14. Радев Д.В., Патогенез рефлюкс-эзофагита // Тер. арх. — 1992. — № 2. — 141 с.
15. Malfetheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht 2–2000 Consensus Report // Aliment. Pharm. Ther. — 2000. — V. 14, № 3. — P. 325–330.
16. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Щербakov П.Л., Дублина Е.С. Клиническое значение хеликобактерной инфекции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вопр. совр. педиатр. — 2004. — Т. 3. Приложение 1. — 320 с.
17. Маев И.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 5. — С. 55–56.
18. Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // РМЖ. — 2004. — № 23. — С. 1344–1348.
19. Иваников И.О., Исаков В.А., Маев И.В. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 2. — С. 1–5.
20. Cibor D.A. et al. Optimal maintenance therapy in patients with NERD reporting mild reflux symptoms // Gut. — 2005. — № 54 (Suppl. 7). — 112 p.
21. DeGiacomo, Fiocca R., Villani L. et al. Omeprazole treatment of severe peptic disease associated with antral G cell hyperfunction and hyperpepzinogenemia 1 in an infant // J. Pediatr. — 1990. — № 117. — P. 989–993.
22. Frits Nelis G., Westerveld B.D. Treatment of resistant reflux oesophagitis in children with omeprazole // Eur. J. Gastroent. Hepatol. — 1990. — № 2. — P. 215–217.
23. Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children // Am. J. Gastroent. — 2000. — № 95. — P. 3101–3106.
24. Jacqz-Aigrain E., Bellaiche M., Faure C. et al. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — № 47. — P. 181–185.
25. Faure C., Michaud L., Khan Stghaghi E. et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect of 24-hour intragastric pH // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — V. 33, № 2. — P. 144–148.
26. Kato S., Shibuyu H., Hayashi Y. et al. Effectiveness and pharmacokinetics of omeprazole in children // J. Pediatr. Gastroent. Nutr. — 1996. — № 128. — P. 415–421.
27. Gunasekaran T.S., Hassal E. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children // J. Pediatr. Gastroent. Nutr. — 1993. — № 123. — P. 148–154.
28. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 38–44.
29. Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Мелешкина А.В. Частота поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с системными формами ювенильного ревматоидного артрита в зависимости от проводимой терапии / Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». — М., 2003. — 91 с.
30. Шахбазян И.Е., Климанская Е.В., Жолобова Е.С., Мелешкина А.В., Таберовская Е.М., Новикова А.В. Роль различных факторов в развитии патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при хронических артритах у детей // Рос. педиатр. журн. — М., 2003. — № 3. — С. 37–40.
31. Бзарова Т.М., Щербakov П.Л., Алексеева Е.И. Лечение патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с ревматическими болезнями // Вопр. совр. педиатр. Приложение. Ревматические болезни. — М., 2006. — Т. 5, № 2. — С. 87–90.
32. Жолобова Е.С. Нестероидные противовоспалительные препараты и их значение в развитии гастропатий у детей с ювенильными артритами // Вопр. совр. педиатр. Приложение. Ревматические болезни. — М., 2006. — Т. 5, № 2. — С. 87–90.
33. Никишина И.П., Комелягина Е.Г. Рациональные принципы применения нестероидных противовоспалительных препаратов в педиатрии в педиатрической практике // Педиатрия. Прил. 3. — 2003. — С. 40–44.
34. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. — Руководство по внутренним болезням. — Москва: Медицина. — 1997. — С. 298–299.

И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Е.В. Лыкина

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

# Влияние нуклеотидов на формирование местного иммунитета кишечника у детей

В СТАТЬЕ ОСВЕЩЕНА ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ НУКЛЕОТИДОВ, ВХОДЯЩИХ В СОВРЕМЕННЫЕ ИСКУССТВЕННЫЕ СМЕСИ, НА СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ТЕСНОЙ СВЯЗИ ХАРАКТЕРА ВСКАРМЛИВАНИЯ С УРОВНЕМ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А (sIgA) В КОПРОФИЛЬТРАТЕ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ОСНОВАННЫЕ НА ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ 85 КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 ДО 4 МЕС, ПОКАЗАНА ОТЧЕТЛИВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ sIgA ОТ ХАРАКТЕРА ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ВСКАРМЛИВАНИЕ, НУКЛЕОТИДЫ, СЕКРЕТОРНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А, КОПРОФИЛЬТРАТЫ, МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ, МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА.

## Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры педиатрии  
Российской медицинской академии  
последиplomного образования  
Адрес: 123480, Москва,  
ул. Героев Панфиловцев, д. 28,  
тел. (495) 496-52-38  
Статья поступила 25.01.2007 г.,  
принята к печати 6.08.2007 г.

Состояние местной и общей иммунной защиты ребенка зависит от многих факторов, в том числе и от характера питания [1, 2]. Известно, что у детей первых месяцев жизни иммунная система незрелая, что определяет особенности ее функционирования в этом возрасте [3, 4]. Существенная роль в становлении местного иммунитета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) принадлежит микрофлоре кишечника. Исключительно важна также биологическая роль грудного молока в формировании иммунного ответа [5, 6]. К факторам, влияющим на иммунную систему, относятся нуклеотиды, секреторный иммуноглобулин А (sIgA), лактоферрин, вазоактивные пептиды и др. [7, 8].

Под местным иммунитетом понимают ту неразрывную и соподчиненную часть общего иммунитета, которая обеспечивает защиту естественных барьеров (кожи и слизистых оболочек, тканей, органов) от повреждающего действия патогенов и веществ антигенной природы. Естественный местный иммунитет обеспечивается барьерными свойствами кожных покровов и слизистых оболочек, выделением антимикробных веществ, нормальной микрофлорой, ареактивностью клеток, фагоцитарной реакцией, механическим удалением или ферментативным расщеплением повреждающего агента. Приобретенный местный иммунитет обеспечивается секреторными IgA, сенсibilизированными лимфоцитами и, вероятно, возникновением и селекцией резистентных к повреждающему агенту популяций клеток [9, 10].

Вопрос о формировании местного иммунитета при инфекциях обсуждался еще в первой половине XX века в работах А.М. Безредко о местной иммунизации. В последующем была установлена возможность местного синтеза иммуноглобулинов вне зависимости от системного антителообразования. Одним из доказательств местного синтеза секреторных иммуноглобулинов явилось отсутствие корреляции между уровнем сывороточных иммуноглобулинов и их содержанием в секретах [11, 12].

I.N. Zakharova, N.A. Korovina, Ye.V. Lykina

Russian Medical Academy of the Postgraduate Education,  
Moscow

**Impact of nucleotides  
on the formation of the local  
intestine immunity among  
children**

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE ISSUE OF THE EFFECTS OF THE NUCLEOTIDES, BEING A PART OF THE MODERN ARTIFICIAL MIXTURES, ON THE STATE OF THE LOCAL IMMUNITY AMONG CHILDREN. THE AUTHORS PRESENT THE LITERATURE DATA, WITNESSING THE CLOSE INTERRELATION BETWEEN THE FEEDING AND LEVEL OF SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A (sIgA) IN COPROFILTRATES. THEY ALSO PRESENT THE DATA OF THEIR OWN RESEARCH BASED ON THE DYNAMIC OBSERVATION OF 85 CLINICALLY HEALTHY INFANTS AGED BETWEEN 1 AND 4 MONTHS. THE ARTICLE DEMONSTRATES THE CLEAR DEPENDENCE OF THE sIgA LEVEL UPON THE CHARACTER OF THE INFANT FEEDING.

**KEY WORDS:** INFANTS, FEEDING, NUCLEOTIDES, SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A, COPROFILTRATES, LOCAL IMMUNITY, INTESTINE MICROBIOCENOSIS.

Изучали также роль sIgA в организме, механизмы его синтеза и транспорта в секреты [6, 13]. Синтез sIgA осуществляется плазматическими клетками в *lamina propria*; образующийся димер связывается с полииммуноглобулиновым рецептором (содержащим более 700 аминокислотных остатков), образованным в эпителиальных клетках, и затем транспортируется на поверхность слизистой оболочки в везикулах. В момент, когда sIgA поступает в просвет кишечника, рецептор частично расщепляется, в результате в составе sIgA остается фрагмент рецептора, который называют секреторным компонентом. Поэтому sIgA является продуктом кооперации 2 типов клеток — плазматических и эпителиальных [13, 14].

Универсальный характер системы секреторных иммуноглобулинов, защищающих все слизистые оболочки от патогенов, позволил назвать ее «системой местного иммунитета» [14]. В работе группы отечественных авторов, проведенной в 70-е годы прошлого века, показано, что sIgA не обнаруживается в копрофильтратах даже в конце внутриутробного периода, но активный его синтез начинается с момента первого кормления и резко возрастает в 1-ю неделю жизни [6, 13]. В первые 3 мес частота обнаружения sIgA в среднем составляет 78%, что связывают с недостаточностью секреции sIgA на первом месяце; в последующем, на первом году жизни синтез sIgA снижается [1, 9].

Секреторный IgA является основным компонентом внешних секретов, слезной жидкости, слюны, пота, слизистой оболочки носа, дыхательных путей и кишечника. Содержание иммуноглобулинов в различных секретах изменяется на фоне местных воспалительных процессов и увеличения проницаемости сосудистой стенки, в результате чего происходит перемещение иммуноглобулинов из сыворотки крови [1, 13].

Состав микрофлоры кишечника тесно связан с состоянием местного иммунитета различных органов и систем, а также с уровнем различных классов иммуноглобулинов в крови, особенно IgA. Наиболее активным стимулом для синтеза sIgA в кишечнике являются микробные антигены, часть которых (бактероиды, некоторые штаммы клебсиелл) обладают способностью к инаktivации sIgA [15–17].

Секреторный компонент IgA характеризуется резистентностью к действию протеиназ ЖКТ и способностью к избирательному транспорту. В секретах организма sIgA связывается с бактериями таким образом, что их углеводные компоненты соединяются с секреторным компонентом молекулы sIgA. Взаимодействие sIgA с вирусами предотвращает адгезию последних к поверхности слизистой оболочки [18, 19].

В экспериментальной работе, выполненной в конце 1990-х годов на обезьянах, была показана связь между уровнем sIgA в копрофильтратах и содержанием «защитных» микроорганизмов толстой кишки, в частности лактобактерий [19]. Была предположена возможность использования теста на sIgA в фекалиях с целью диагностики микробиологических нарушений кишечника [20]. Секреторные иммуноглобулины являются одним из многочисленных защитных факторов женского молока. Кроме них, в грудном молоке присутствуют нуклеотиды, макрофаги, клетки-киллеры. Защитные свойства грудного молока, а также его значение в формировании иммунной системы у младенцев продемонстрировано в целом ряде работ. Показано, что дети, вскармливаемые

женским молоком, реже болеют инфекционными заболеваниями по сравнению с теми, кто получает искусственную смесь [5, 12].

К числу важных защитных факторов грудного молока также относятся нуклеотиды, которые являются предшественниками дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот [21]. Нуклеотиды представляют собой низкомолекулярные соединения, состоящие из азотистых оснований — пуринов (аденозинмонофосфат — АМФ, гуанозинмонофосфат — ГМФ) и пиримидинов (цитидинмонофосфат — ЦМФ, уридинмонофосфат — УМФ, инозинмонофосфат — ИМФ), пентозного сахара (рибоза или дезоксирибоза) и фосфатных групп. В организме человека синтез нуклеотидов требует больших затрат энергии и происходит только в некоторых тканях [22]. У детей раннего возраста эндогенный синтез нуклеотидов из предшественников — пуринов и пиримидинов — затруднен вследствие незрелости органов и систем, поэтому ребенок должен получать нуклеотиды с пищей (с грудным молоком или его заменителями) [23]. Нуклеотиды положительным образом влияют на иммунный ответ, что показано в ряде работ. Так, в исследованиях на животных продемонстрировано иммуномодулирующее действие нуклеотидов, поступающих с пищей: благодаря нуклеотидам увеличивается активность клеток-киллеров, повышается активность макрофагов и синтез интерлейкина 2, усиливается пролиферация лимфоцитов, дифференцировка В клеток [24]. Нуклеотиды способствуют созреванию Т лимфоцитов, снижению реакции гиперчувствительности, влияют на выработку антител при вакцинации. Показано, что у детей, вскармливаемых смесью с нуклеотидами, был более высокий уровень антител в ответ на вакцинацию *H. influenza* типа b и дифтерийным анатоксином по сравнению с таковым у младенцев, получающих обычную адаптированную смесь [25].

Нуклеотиды играют важную роль в формировании точного иммунитета. Это подтверждено исследованиями, проведенными в 3 группах детей в возрасте до 4 мес [24]. В 1-й группе дети получали только грудное молоко, во 2-й — смесь с нуклеотидами, в 3-й — смесь без нуклеотидов. Было показано, что к концу 1-го и 3-го мес жизни у детей, получавших смесь с нуклеотидами, уровень IgM был примерно таким же, как у находившихся на грудном вскармливании, но значительно более высоким, чем у детей, получавших смесь без нуклеотидов. Аналогичные результаты отмечены при анализе уровня синтеза IgA. Ребенок раннего возраста находится в стадии интенсивного роста. Эндогенный синтез нуклеотидов требует много энергии, и именно в этот период может оказаться недостаточным. Концентрация нуклеотидов в женском молоке выше, чем в сыворотке крови, то есть в грудной железе кормящей женщины синтезируется дополнительное количество нуклеотидов, поступающих затем в грудное молоко [24].

В женском молоке содержание нуклеотидов значительно выше, чем в коровьем, кобыльем или козьем молоке. При вскармливании детей молоком домашних животных (что, к сожалению, продолжается и в настоящее время), равно как и необогащенными детскими смесями, ребенок не получает нуклеотиды в достаточном количестве [25, 26].

Ряд исследований указывает на хорошую прибавку массы тела у недоношенных и маловесных детей на фоне их

# Детские смеси ФРИСО



## 1 Дети с 0 до 6 месяцев: Фрисолак 1

- Пребиотики для улучшения пищеварения
- Нуклеотиды для повышения резистентности организма



## 2 Дети с 6 до 12 месяцев: Фрисолак 2

- Пребиотики для улучшения пищеварения
- Нуклеотиды для повышения резистентности организма



## 3 Дети старше года: Фрисолак 3

- Пребиотики для улучшения пищеварения
- Линолевая и альфа-линоленовая жирные кислоты; докозагексаеновая кислота важны для лучшего развития мозга
- Антиоксиданты для повышения резистентности организма



## 4 Дети с минимальными пищеварительными дисфункциями: Фрисовом 1 и Фрисовом 2



- Доказанная клиническая эффективность смеси с клейковиной рожкового дерева
- Диетологическая коррекция при синдроме срыгивания, гастроэзофагеальном рефлюксе
- Пребиотические свойства пищевых волокон (клейковина рожкового дерева) способствуют размягчению стула, ликвидации запоров и кишечных колик



## 5 Дети с легкими или умеренными проявлениями пищевой аллергии: Фрисопеп

- Полный гидролизат сывороточных белков
- Имеет хороший для гидролизатов вкус



## 6 Дети с тяжелыми проявлениями пищевой аллергии: Фрисопеп АС

- Глубокий гидролизат казеина
- Отсутствие остаточной антигенности
- Хорошее всасывание благодаря небольшому количеству свободных аминокислот



## 7 Дети с непереносимостью лактозы: Фрисософ

- Не содержит лактозы
- Не содержит белков коровьего молока
- Не содержит ГМО



## 8 Недоношенные и маловесные дети: Фрисопре

- Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты — докозагексаеновая и арахидоновая — важны для развития мозга и защиты органов зрения
- Инозитол необходим для синтеза сурфактанта легочной ткани
- Пребиотики (ГОС), нуклеотиды и аргинин важны для пищеварительной системы

  
frieslandfoods

Телефон бесплатной консультации Фрисо

**8-800-333-25-08**

(звонок по России бесплатный)

e-mail: [hotline@anika-ru.ru](mailto:hotline@anika-ru.ru); [www.anika-ru.ru](http://www.anika-ru.ru)

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

вскармливания смесями с нуклеотидами, с одновременным улучшением показателей физического и нервно-психического развития, более быстрым становлением зрительного анализатора [27, 28].

J.D. Carver et al. изучали влияние смеси с нуклеотидами на активность кровотока в тонкой кишке у недоношенных детей ( $28 \pm 2,2$  нед гестации) с помощью ультразвукового доплеровского мониторинга [29]. Результаты работы свидетельствуют о большей интенсивности кровотока в передней брыжеечной артерии на 60-й и 90-й мин после кормления у младенцев, получавших грудное молоко или смесь с нуклеотидами по сравнению с теми, кто находился на обычной адаптированной смеси. У последних интенсивность кровотока в тонкой кишке снижалась уже через 30 мин от начала кормления [30].

Сегодня убедительно доказана целесообразность использования смесей, содержащих нуклеотиды, для искусственного вскармливания детей. Введение нуклеотидов в детские молочные смеси впервые в 1965 г. осуществили в Японии, в 1989 г. — в США, в 1998 г. — в Европе, а также в Таиланде, Сингапуре и ряде других стран. Обогащение смесей нуклеотидами в дозе 5 мг/100 ккал способствует тому, что в первые месяцы жизни дети получают такую же суточную дозу нуклеотидов, как и находящиеся на грудном вскармливании (11–18 мг/сут).

Введение нуклеотидов в состав смеси не изменяет ее вкусовые качества [31]. Добавление нуклеотидов в заменители грудного молока (стартовые и последующие формулы) в дозе 5 мг/100 ккал предполагает следующее их максимальное содержание (на 100 ккал): ЦМФ — 2,5 мг, УМФ — 1,75 мг, АМФ — 1,50 мг, ГМФ — 0,50 мг, ИМФ — 1,0 мг.

В России в 2004 г. опубликованы результаты клинических испытаний смеси, содержащей нуклеотиды и олигосахариды [32]. Авторы отметили улучшение показателей микробиоценоза кишечника в виде повышения уровня бифидобактерий и уменьшения содержания лактозонегативной кишечной палочки, клебсиеллы, грибов рода *Candida*. Оценивая влияние смеси с нуклеотидами и олигосахаридами на иммунную систему ребенка, авторы подчеркивали нормализацию в крови уровня интерлейкина 2 и интерлейкина 4. Исследований, посвященных влиянию нуклеотидов на формирование системы местного иммунитета у детей, до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния нуклеотидов питательной смеси на секрецию секреторного иммуноглобулина класса А в кишечнике у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе детской городской поликлиники № 94 СЗАО Москвы. В исследование включено 85 детей, во всех случаях после получения от родителей информированного согласия об участии. Критериями включения являлись:

- клинически здоровые дети (нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие изменений со стороны крови и мочи) в возрасте от 1 до 4 мес, независимо от типа вскармливания (грудное или искусственное);
- доношенные дети (рождение на 38–40-й нед беременности);
- оценка по шкале Апгар при рождении не менее 7 баллов;
- в течение 1 мес до начала исследования дети не переносили острых заболеваний, не получали антибактериальных препараты, пре- или пробиотики;
- в течение 1 мес до начала исследования матери, кормившие детей грудью, не переносили острые заболевания и не получали лекарственные препараты.

С учетом характера вскармливания (грудное, искусственное смесью с нуклеотидами и искусственное смесями без нуклеотидов) обследованные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 39 детей, находившихся на искусственном вскармливании и получавших смесь «Фрисолак» (Фризленд Нутришн, Голландия) с нуклеотидами; 2-ю — 10 детей, которые находились на искусственном вскармливании и получали (в соотношении 50:50) стандартную адаптированную смесь без нуклеотидов в сочетании с отечественной кисломолочной смесью; 3-ю — 41 ребенок, находившийся в течение всего периода наблюдения на грудном вскармливании. Период наблюдения за детьми составил от 1 до 3 мес.

Содержание sIgA в копрофильтратах определяли в Московском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.И. Габричевского по методике, описанной Е.В. Черных-Хвостовой и соавт. [20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания sIgA в копрофильтратах здоровых детей в возрасте 1–4 мес показал, что уровень данного белка был одинаковым в группах, разделенных на основании факта перенесенного матерью во время беременности гестоза, урогенитальной (инфицированность уреоплазмой, хламидиями, грибами рода *Candida*, вирусами герпеса и/или цитомегаловирусом) и/или острой респираторной вирусной инфекции (табл. 1). Вместе с тем, было отмечено, что уровень sIgA в копрофильтра-

**Таблица 1.** Содержание sIgA в копрофильtrate у детей первого года жизни при наличии факторов риска течения беременности у матери

Показатель	Гестозы		Урогенитальная инфекция*		Острые инфекции во время беременности	
	+	–	+	–	+	–
Число детей	56	25	64	17	30	51
sIgA, мг/мл	$0,056 \pm 0,01$	$0,050 \pm 0,01$	$0,058 \pm 0,01$	$0,048 \pm 0,01$	$0,058 \pm 0,01$	$0,052 \pm 0,01$

Примечание:

(+) — наличие признака, (–) — отсутствие признака;

\* — инфицированность уреоплазмой, хламидиями, грибами рода *Candida*, вирусом герпеса и/или цитомегаловирусом, выявленная во время беременности.

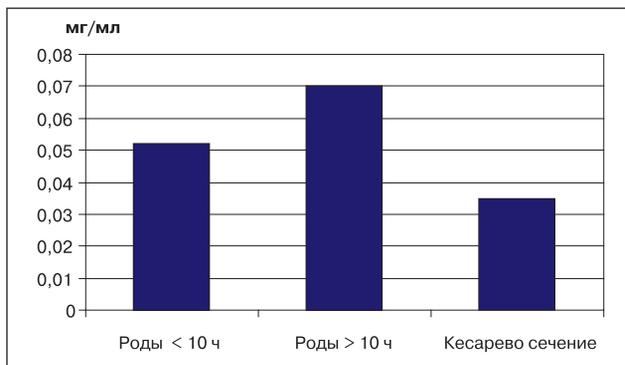
тах у детей, родившихся в результате продолжительных родов (> 10 ч), был выше (рис). В частности, при продолжительности родов < 10 ч уровень sIgA составил  $0,05 \pm 0,01$  мг/мл ( $n = 48$ ), > 10 ч —  $0,07 \pm 0,01$  мг/мл ( $n = 25$ ), при родах, завершившихся кесаревым сечением —  $0,035 \pm 0,01$  мг/мл ( $n = 8$ ). Более высокий уровень sIgA в копрофильтратах был зафиксирован и у детей, родившихся с более низкой оценкой по шкале Апгар, а также при наличии синдрома мышечной дистонии (табл. 2).

Таким образом, показано, что у здоровых детей уровень sIgA в копрофильтратах не зависит от особенностей течения беременности и инфекционных заболеваний, осложняющих ее течение. Вместе с тем, у здоровых детей, перенесших легкую гипоксию в родах (затяжные роды > 10 ч, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, признаки перинатальной энцефалопатии) содержание sIgA в копрофильтратах выше.

Исходное содержание sIgA в копрофильтратах у детей, находившихся на грудном вскармливании, практически не отличалось от такового у детей, получавших искусственную смесь, содержащую нуклеотиды ( $0,063 \pm 0,013$  и  $0,054 \pm 0,013$  мг/мл, соответственно) (табл. 3). Вместе с тем, в указанных группах оно было существенно выше, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании смесями без нуклеотидов ( $0,019 \pm 0,005$  мг/мл, в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

Через 1,5 мес наблюдения содержание sIgA в копрофильтратах у детей, находившихся на искусственном вскармливании, не различалось ( $0,017 \pm 0,003$  и  $0,022 \pm 0,016$  мг/мл у детей 1-й и 2-й групп). В то же время, уровень sIgA у этих детей был существенно ниже, чем у детей, находившихся на грудном вскармливании ( $0,07 \pm 0,018$  мг/мл, в обоих случаях  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о дополнительном поступлении sIgA с грудным молоком [12].

**Рис.** Влияние продолжительности родов на уровень sIgA в копрофильтратах у детей первого года жизни



Анализ содержания sIgA в копрофильтратах детей через 3 мес наблюдения показал, что с возрастом содержание данного белка заметно снижается. Так, у детей в возрасте 4–5,5 мес, находившихся на грудном и искусственном вскармливании смесью с нуклеотидами, уровень sIgA в копрофильтратах был одинаковым и почти в 2 раза ниже, чем у детей в возрасте 1–3 мес. Это наблюдение подтверждает имеющиеся данные о снижении с возрастом количества синтезируемого в кишечнике sIgA [1, 6], что в случае с детьми, вскармливаемыми искусственной смесью с нуклеотидами, свидетельствует о становлении активного иммунитета [1, 7].

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что содержание sIgA в копрофильтратах детей первого года жизни зависит от характера вскармливания. В возрасте 2 мес этот показатель у детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании смесью с нуклеотидами, примерно одинаковый, но существенно выше, чем при искусственном вскармливании смесями без нуклеотидов. С возрастом содержание sIgA в копро-

**Таблица 2.** Влияние перенесенной гипоксии на уровень sIgA в копрофильтратах у детей первого года жизни

Показатели	Оценка по шкале Апгар, баллы		Синдром мышечной дистонии	
	7/8	$\geq 8/8$	+	-
Число детей	19	63	53	29
sIgA, мг/мл	$0,072 \pm 0,02$	$0,049 \pm 0,02$	$0,062 \pm 0,01$	$0,037 \pm 0,01$

Примечание:

(+) — наличие признака, (-) — отсутствие признака.

**Таблица 3.** Уровень и частота обнаружения sIgA в копрофильтратах здоровых детей первого года жизни

Показатели	1-я группа (смесь с нуклеотидами)	2-я группа (смеси без нуклеотидов)	3-я группа (грудное вскармливание)
Возраст sIgA, мг/мл	$2,6 \pm 1,3$ мес ( $n = 38$ ) $0,054 \pm 0,013^*$	$2,5 \pm 1,2$ мес ( $n = 8$ ) $0,019 \pm 0,005$	$2,2 \pm 1,1$ мес ( $n = 35$ ) $0,063 \pm 0,013^*$
Возраст sIgA, мг/мл	$3,9 \pm 1,3$ мес ( $n = 34$ ) $0,017 \pm 0,003^{**}$	$4,3 \pm 1,1$ мес ( $n = 5$ ) $0,022 \pm 0,016$	$3,8 \pm 1,01$ мес ( $n = 23$ ) $0,07 \pm 0,018$
Возраст sIgA, мг/мл	$4,9 \pm 1,2$ мес ( $n = 15$ ) $0,027 \pm 0,004^{**}$	— —	$5,3 \pm 1,09$ мес ( $n = 14$ ) $0,027 \pm 0,006^{**}$

Примечание:

(-) — исследование не проводилось;

\*  $p < 0,05$  — при сравнении с аналогичным показателем у детей 2-й группы;

\*\*  $p < 0,05$  — при сравнении с исходным показателем в группе.

фильтрах существенно снижается независимо от типа вскармливания.

До настоящего времени было хорошо известно позитивное влияние пре- и пробиотиков на формирование естественной резистентности детского организма и на развитие физиологического биоценоза кишечника [33–35]. Результаты проведенного исследования, как и данные ряда других авторов, ясно показывают, что на ранних этапах онтогенеза важную роль в этих

процессах играют нуклеотиды грудного молока. Количество и спектр данного класса биологически активных веществ с успехом модулируется в составе современных детских молочных смесей [29, 36]. Как следствие, более широкое применение молочных смесей, содержащих нуклеотиды, позволит достичь не только высокое качество кормления новорожденных, но и будет способствовать формированию местного иммунного ответа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина. — 1991. — 240 с.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Грантъ. — 1998. — 286 с.
3. Володин Н.Н., Коршунов М.В., Агафонова С.А. Защитная система желудочно-кишечного тракта у детей // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 62–67.
4. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — № 30. — P. 2–7.
5. Грибакин С.Г., Адигамов Л.Ф. О значении биологически активных веществ и защитных факторов женского молока // *Вопр. охр. материнства и детства.* — 1985. — Т. 30, № 2. — С. 15–18.
6. Jatsyk G.V., Kuvaveva I.B., Gribakin S.G. Immunological protection of the neonatal gastrointestinal tract: The importance of breast feeding // *Acta Paediatr. Scand.* — 1985. — № 74. — P. 246–249.
7. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // *РМЖ.* — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 19–26.
8. Goldman A.S. Modulation of the intestinal tract of infants by human milk: interfaces and interactions // *J. Nutr.* — 2000. — № 130. — P. 426–431.
9. Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Гейне В., Плат Х. Особенности желудочно-кишечного тракта у детей с перинатальной патологией // *Перинатальная патология.* — М.: Медицина. — 1984. — С. 141–150.
10. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
11. Шендеров Б.А. Микробная экология пищеварительного тракта человека и ее роль в поддержании здоровья. — М.: ГРАНТЬ, 2001. — 312 с.
12. Грибакин С.Г., Нетребенко О.К., Студеникин В.М. и др. Принципы вскармливания недоношенных и новорожденных детей. НПО Союзмединформ. Обзорная информация. — М., 1989. — 53 с.
13. Куваева И.Б., Ладодо К.С., Грибакин С.Г. и др. Концентрация иммуноглобулинов в копрофильтратах и сыворотке крови недоношенных детей при различном характере вскармливания // *Педиатрия.* — 1978. — № 5. — С. 48–53.
14. Hanson L.A., Winberg J. Breast milk and defense against infection in the newborn // *Arch. Dis. Child.* — 1972. — № 47. — P. 845–848.
15. Bezkorovainy A., Miller-Catchpole R. *Biochemistry and physiology of Bifidobacteria.* — CRC Press, Boca Raton, 1989. — 226 с.
16. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М. и др. Дисбактериоз — актуальная проблема медицины // *Вестн. РАМН.* — 1997. — № 3. — С. 4–7.
17. Лыкова Е.А. Микробиологические и иммунобиологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей: дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2004. — 224 с.
18. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // *Вест. РАМН.* — 1996. — № 2. — С. 60–65.
19. Стебенева С.А., Лизько Н.Н., Виха Г.В. Секреторный иммуноглобулин А — показатель нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта // *Биотехнология.* — 1998. — № 6. — С. 85–87.
20. Чернохвостова Е.В., Герман Г.П., Котова Т.С. и др. Исследование иммуноглобулинов и других белков в секретах человека. Методические рекомендации. — М., 1989. — 34 с.
21. Грибакин С.Г., Казакова С.Н., Андреева А.В. Значение нуклеотидов в питании детей грудного возраста // *Вопр. практ. педиатрии.* — 2006. — № 1. — С. 70–74.
22. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Лыкина Е.В. Нуклеотиды в составе молочных смесей // *Вопр. современной педиатрии.* — 2004. — № 6. — С. 72–74.
23. Janas L.M., Picciano M.F. The nucleotide profile of human milk // *Pediatr. Res.* — 1982. — № 16. — 659 p.
24. Carver J.D. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects // *J. Nutr.* — 1994. — № 124. — P. 144–148.
25. Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides // *Pediatrics.* — 1998. — V. 101, № 2. — P. 242–249.
26. Leach J.L., Baxter J.H., Molitor B.E. et al. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — № 61. — P. 1224–1230.
27. Schlimme E., Martin D., Meisel H. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrum // *Br. J. Nutr.* — 2000. — № 84. — P. 59–68.
28. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants // *Arch. Dis. Child. Feta. Neonatal. Ed.* — 1996. — V. 74, № 2. — P. 122–125.
29. Carver J.D. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems // *Acta Paediatr. Suppl.* — 1999. — V. 88, № 430. — P. 83–88.
30. Carver J.D., Saste M., Sosa R. et al. The effects of dietary nucleotides on intestinal blood flow in preterm infants // *Pediatric Research.* — 2002. — № 52. — P. 425–429.
31. Carver J.D., Pimental B., Cox W.I. et al. Dietary nucleotides effects upon immune function in infant // *Pediatrics.* — 1991. — № 88. — P. 359–363.
32. Коль И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. и др. Нуклеотиды в питании детей грудного возраста. Результаты клинических испытаний адаптированной молочной смеси с нуклеотидами // *Вопр. дет. диетол.* — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 20–24.
33. Грибакин С.Г. Пребиотики против пробиотиков? // *Вопр. дет. диетол.* — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 71–74.
34. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // *РМЖ.* — 2000. — Т. 8, № 13–14. — С. 572–576.
35. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Костадинова В.Н. и др. Пребиотики и пробиотики при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей. — М.: «Медпрактика-М», 2004. — 72 с.
36. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. Diet and fecal flora in the newborn: nucleotides // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* — 1994. — V. 70, № 2. — P. 137–140.

Т.А. Чеботарева<sup>1</sup>, Л.Н. Мазанкова<sup>1</sup>, В.В. Малиновская<sup>2</sup>, В.В. Парфенов<sup>2</sup>, И.И. Ульянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

<sup>2</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

## Клинико-иммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей

В СТАТЬЕ ИЗЛОЖЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЗИ «ВИФЕРОН», СОДЕРЖАЩЕЙ ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ  $\alpha$ -2, У ДЕТЕЙ С ОРВИ. НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ВКЛЮЧАВШЕГО ОЦЕНКУ КУПИРОВАНИЯ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА (ЛИЗОЦИМА, СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А) И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ДОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ПРИ ОРВИ. ВЫЯВЛЕН ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИНТЕРФЕРОН  $\alpha$ -2, В ОТНОШЕНИИ СУПЕРИНФИЦИРОВАНИЯ ДРУГИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСАМИ, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ОРВИ, ДЕТИ, МЕСТНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ, ИНТЕРФЕРОН  $\alpha$ -2.

### Контактная информация:

Чеботарева Татьяна Александровна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры детских инфекционных  
болезней Российской медицинской  
академии последипломного  
образования

Адрес: 123995, Москва,  
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,  
тел. (495) 949-17-22

Статья поступила 11.01.2007 г.,  
принята к печати 01.08.2007 г.

Уровень заболеваемости гриппом и другими ОРВИ среди детей сохраняется высоким. Так, в 2005–2006 гг. по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ заболеваемость ОРВИ составила чуть менее 50 000 случаев на 100 тысяч детского населения, что составляет более 70% регистрируемой инфекционной патологии [1]. Кроме этого, у детей с ОРВИ высок риск возникновения тяжелых синдромов (синдром крупа, нейротоксикоз, бронхит и др.) и бактериальных осложнений, которые определяют тяжесть, длительность и исход заболевания.

В лечении ОРВИ все шире применяются препараты интерферона, обладающего антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием. Кроме того, интерферон оказывает не прямое антибактериальное действие за счет стимуляции фагоцитоза. В ряде исследований показано, что как антивирусные, так и антибактериальные свойства интерферона в полной мере проявляются и при системном и при местном его применении [2–4]. В ряде случаев местное применение препаратов интерферона более эффективно, чем системное, так как позволяет добиться активации мукоцилиарных факторов защиты при меньшем расходе препарата. Так, при интраназальном применении мази с интерфероном было отмечено благоприятное воздействие препарата на восстановление биоценоза слизистой носоглотки [3, 4].

**T.A. Chebotarivova<sup>1</sup>, L.N. Mazankova<sup>1</sup>,  
V.V. Malinovskaya<sup>2</sup>, V.V. Parfionov<sup>2</sup>, I.I. Ulianova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of the Postgraduate  
Education, Moscow

<sup>2</sup> N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology  
and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences,  
Moscow

**Clinical and immunological  
efficacy of the local IF therapy  
during the acute respiratory  
viral infections among children**

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE FINDINGS OF THE CLINICAL RESEARCH OF THE VIFERON OINTMENT THERAPEUTIC EFFICACY, CONTAINING HUMAN RECOMBINANT  $\alpha$ -2 INTERFERON, AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS. BASED ON THE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EXAMINATION FINDINGS, WHICH INCLUDED THE EVALUATION FOR THE STOPPAGE OF THE MAIN DISEASE SYMPTOMS, LOCAL IMMUNITY PARAMETERS DYNAMICS (LYSOZYME, A SECRETORY IMMUNOGLOBULIN) AND CYTOKINE STATUS, THEY PROVED HIGH EFFICACY OF THE LOCAL IF THERAPY DURING THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS. THE RESEARCHERS UNCOVERED THE PREVENTIVE EFFECTS OF THE OINTMENT, CONTAINING  $\alpha$ -2 INTERFERON, IN RESPECT OF THE SUPERINFECTION BY OTHER RESPIRATORY VIRUSES, WHICH WOULD ALLOW ONE TO OPTIMIZE THE ANTI-EPIDEMIC REGIME IN THE IN-PATIENT CONDITIONS.

**KEY WORDS:** ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION, CHILDREN, LOCAL IF THERAPY, INTERFERON  $\alpha$ -2.

Интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha$ -2 в составе мази эффективно используется для лечения детей и взрослых с вирусными поражениями кожи и слизистых [5, 6]. В литературе есть сведения о профилактическом эффекте интерфероновой мази в отношении ОРВИ при адаптации детей к организованным коллективам в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и другими ОРВИ [7]. Однако, эффективность мази в острый период ОРВИ не изучена, что указывает на целесообразность клинического изучения местной лекарственной формы интерферона.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось на базе Тушинской детской городской больницы г. Москвы. Для оценки клинической эффективности мази «Виферон» (Ферон, Россия), содержащей интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha$ -2, обследовано 100 детей с ОРВИ различной этиологии в возрасте от 1 года до 14 лет.

Пациенты поступали в стационар в первые 2 сут болезни с жалобами на плохое самочувствие и головную боль у старших детей; беспокойство, нарушение ритма сна, бледность, отказ от еды у детей младшего возраста. У всех больных отмечалась фебрильная лихорадка и респираторный синдром (заложенность носа до выраженного ринита, кашель, хрипы в легких). У 62,1% больных отмечали признаки крупы I–II степени. В целом преобладали среднетяжелые формы ОРВИ (87,9%). Болезнь осложнилась пневмонией у 3,0% больных, отитом — у 1,5%.

Дети основной группы (n = 50) в дополнение к базисной терапии получали интерфероновую мазь, контрольной группы (n = 50) — мазь-плацебо. Интерфероновую мазь назначали интраназально 3 раза в день в суточной дозе 1 г (40 000 МЕ) пятидневным курсом. С аналогичной периодичностью назначалось плацебо.

Выявление вируса, вызвавшего ОРВИ, проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Обработку проб смывов со слизистой носа проводили с использованием наборов пробоподготовки «Проба-НК» (ДНК-Технология, Россия). Амплификацию и детекцию вирусной

ДНК проводили с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green на амплификаторе для проведения ПЦР в реальном времени (ICycler IQ, Bio-Rad, США). Наряду с клинической оценкой пациентам проводилось иммунологическое исследование смывов со слизистой оболочки носа. Исследование интерферонового (ИФН  $\alpha$  и  $\gamma$ ) и цитокинового (ИЛ 1, ФНО, ИЛ 8) статуса проводилось в 1–2-й и 5–6-й день болезни методом ИФА (индуцированная продукция). Определение секреторного иммуноглобулина А (IgA) в назальных смывах в динамике болезни осуществлялось в реакции радиальной иммунодиффузии. Уровень лизоцима оценивали методом турбонифелометрии.

Лабораторные и иммунологические исследования выполнялись специалистами ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием статистической программы «Биостат».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной ОРВИ у обследованных больных в 20% случаев был РС-вирус, в 18,3% — аденовирус, в 16,7% — риновирус, у 10% — вирус парагриппа, в 1,7% — вирус гриппа В, и в таком же количестве — коронавирус. Вирус гриппа А идентифицировался только в микстинфекции, которая составила с учетом всех тестированных вирусов 10% случаев. У 21,7% больных этиология заболевания осталась нерасшифрованной (рис).

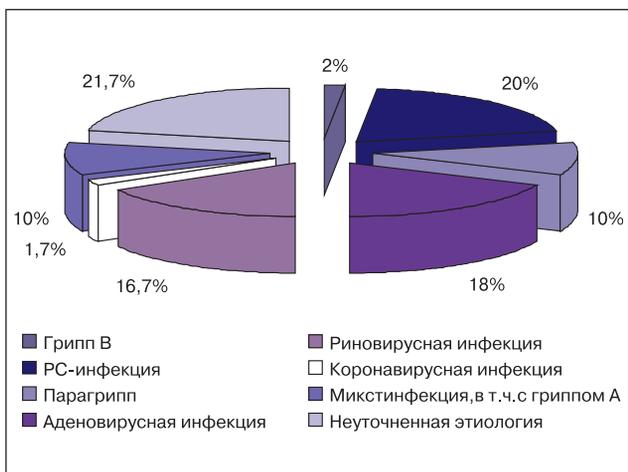
При использовании интерфероновой мази в остром периоде ОРВИ установлено быстрое купирование лихорадки уже на 3–4-й день болезни. Вместе с тем, изменения длительности лихорадки при неосложненном ОРВИ обнаружено не было.

Синдром интоксикации у получавших интерфероновую мазь также купировался быстрее: через 1–2 сут от начала лечения его проявления отсутствовали у 66,7% наблюдаемых, а в группе плацебо — у 54,4% ( $p > 0,05$ ); общая продолжительность синдрома интоксикации составила соответственно  $2,3 \pm 0,6$  и  $3,3 \pm 0,7$  дня ( $p > 0,05$ ). Существенных различий этих показателей в возрастных группах не отмечено. Вместе с тем, значимым оказалось различие в сроках восстановления двигательной активности у детей старше 7 лет ( $1,7 \pm 0,4$  дня на фоне терапии интерфероновой мазью,  $2,8 \pm 0,4$  в группе, получавших плацебо,  $p < 0,05$ ).

Влияние интерфероновой мази на течение респираторного синдрома выражалось в сокращении длительности насморка (средняя продолжительность  $3,5 \pm 0,2$  дня в сравнении с  $4,4 \pm 0,5$  днями в группе плацебо,  $p < 0,05$ ). У детей с длительно сохранявшимся ринитом на фоне интерферонотерапии его выраженность (отек, слизистое отделяемое) была достоверно меньше. Особо следует отметить, что среди получавших интерфероновую мазь число детей, у которых проявления ринита устранялись через 1–3 сут от начала лечения, было существенно больше, чем в контрольной группе — 59,7 и 38,4% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Значимого влияния на продолжительность кашля не отмечено, также как и на длительность синдрома крупы.

Рис. Виды ОРВИ у обследованных больных



Улучшение общего состояния, являющееся отражением динамики совокупности синдромов и обозначаемое в истории болезни как «удовлетворительное» происходило достоверно быстрее у детей при назначении интерфероновой мази (в среднем, через  $2,7 \pm 0,4$  дня и  $4,3 \pm 0,5$  в группе плацебо,  $p < 0,05$ ).

Важным преимуществом лечения интерфероновой мазью явился профилактический эффект в отношении вторичного бактериального инфицирования: в группе получавших мазь осложнения регистрировались у 23,7% больных, в группе плацебо у 45,0% ( $p < 0,05$ ). Трансформация острого ринита в гнойный вариант заболевания была отмечена у 7,9% больных пролеченных мазью и у 20% из группы плацебо.

Не выявлено различий между вариантами проводимой терапии в частоте развития вирусной суперинфекции.

За время пребывания детей в стационаре, как в основной, так и в контрольной группах, с одинаковой частотой регистрировались признаки новой вирусной инфекции (ОРВИ, вирусная диарея) до купирования эпизода основного заболевания (8–11% детей). Вместе с тем, у детей, получавших интерфероновую мазь, суперинфекция чаще была обусловлена вирусами, тропными к эпителию кишечника.

Оценка противовирусного эффекта интерфероновой мази проводилась на основании данных ПЦР-диагностики. Отмечено достоверное положительное влияние терапии мазью на элиминацию вируса, вызвавшего заболевание, из назальных смывов (табл. 1). У половины пациентов, получавших мазь, вирус не обнаруживался уже на 5–6-й день болезни, тогда как в группе плацебо элиминация вируса была отмечена только у каждого

**Таблица 1.** Влияние местной терапии интерфероном на элиминацию вирусов из назальных смывов

Группа обследованных	Частота случаев элиминации вируса на 5–6-й день болезни		Всего
	дети 1–7 лет	дети 7–14 лет	
Основная (интерфероновая мазь)	23,0%	27,0%	50,0%
Контрольная (плацебо)	16,2%	17,1%	33,3%
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ  
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И  
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И  
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

# СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп.А  
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН  
Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-5558 (коды г.Москвы: 495, 499)  
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su



третьего больного ( $p < 0,05$ ). В ряде случаев проводилось парное вирусологическое исследование назальных смывов и сыворотки крови, позволившее расшифровать этиологию регистрируемых суперинфекций. Несмотря на их одинаковую частоту отмечено достоверное преобладание в группе плацебо суперинфицирования респираторными вирусами (100% в сравнении с 57% случаев в основной группе).

Клиническая эффективность местной интерферонотерапии коррелировала с изменениями цитокинового статуса слизистой оболочки полости носа. Индуцированная продукция ИФН  $\alpha$  увеличивалась у пациентов, получавших интерфероновую мазь, в 2 раза и достоверно отличалась в периоде реконвалесценции от аналогичного показателя у детей, получавших плацебо ( $9,8 \pm 1,4$  и  $4,9 \pm 0,6$  мкг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В динамике ОРВИ у детей, получавших интерфероновую мазь, не изменялась концентрация ИЛ 8 в назальных смывах, тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с  $386,4 \pm 49,0$  до  $640,9 \pm 122,6$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ). Кроме этого у детей, получавших интерфероновую мазь, в динамике болезни увеличивалась концентрация секреторного IgA, которая

оказалась достоверно более высокой в периоде реконвалесценции по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Влияния местной интерферонотерапии на концентрацию ИФН  $\gamma$ , ИЛ 1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и лизоцима в назальных смывах не выявлено (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что при включении мази «Виферон», содержащей интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha$ -2, в комплекс лечебных мероприятий у больных ОРВИ или гриппом, отмечается сокращение длительности и выраженности симптомов интоксикации и респираторного синдрома. На фоне интерферонотерапии было отмечено снижение частоты осложнений, связанных с вторичным бактериальным инфицированием и суперинфицированием респираторными вирусами. Интерфероновая мазь способствует активной элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа в ранние сроки болезни, что происходит при существенном повышении локальной концентрации ИФН  $\alpha$  и секреторного IgA и, напротив, снижении концентрации провоспалительного цитокина ИЛ 8.

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов и секреторного IgA в назальных смывах детей до и после лечения

Показатели	Группа больных	1–2-й день, мкг/мл	5–6-й день, мкг/мл	p
ИЛ 1 $\beta$	Основная (интерфероновая мазь), n = 78 Контрольная (плацебо), n = 18	$40,8 \pm 17,9$	$49,2 \pm 35,0$ $67,5 \pm 32,1$	$> 0,05$ $> 0,05$
ФНО $\alpha$	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$30,9 \pm 17,7$	$9,17 \pm 3,17$ $17,7 \pm 8,2$	$> 0,05$ $> 0,05$
ИЛ 8	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$386,4 \pm 49,1$	$477,5 \pm 81,5$ $640,9 \pm 122,6$	$> 0,05$ $< 0,05$
Секреторный IgA	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$90,3 \pm 4,4$	$108,3 \pm 7,6$ $89,1 \pm 6,1$ n = 18	$< 0,05$ $> 0,05$
Лизоцим	Основная (интерфероновая мазь) Контрольная (плацебо)	$5,5 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,9$ $6,8 \pm 1,2$	$> 0,05$ $> 0,05$

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2006 год // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, №1. — 17 с.
2. Малиновская В.В., Парфенов В.В., Макарова З.С. и др. Новая лекарственная форма виферона (человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) для наружного применения // Фарматека. — 2004. — № 4. — С. 48–50.
3. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 56–61.
4. Jefferson T.O., Tyerell D. Antivirals for the common cold. — Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. — Published by John Wiley&Sons Ltd., 2005.
5. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В. и др. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью «Виферон» // Рос. журн. кожных и венерич. Болезней. — 2000. — № 1. — С. 35–38.
6. Тамразова О.Б., Мазанкова Л.Н., Корсунская И.М., Павлова Л.А. Герпетическая экзема у детей. Учебное пособие. — М., 2006. — 7 с.
7. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность применения мази «Виферон» при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий врач. — № 1. — 2006. — С. 86–87.

Е.Н. Серебрякова<sup>1,2</sup>, Д.К. Волосников<sup>1,2</sup>, С.Л. Сашенков<sup>1</sup><sup>1</sup> Челябинская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Челябинская областная детская клиническая больница

# Кислотная устойчивость, электрофоретическая подвижность эритроцитов у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ — ИЗУЧИТЬ КИСЛОТНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ И ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКУЮ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО В УКАЗАННОЙ ГРУППЕ (N = 41) ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПОНИЖЕНА, А КИСЛОТНАЯ ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ ПОВЫШЕНА, ЧТО СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О НАРУШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И НАПРЯЖЕНИИ ЭРИТРОПОЭЗА В ОТЛИЧИЕ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С (N = 44) БЕЗ ДИСТРЕСС-СИНДРОМА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НОВОРОЖДЕННЫЕ, РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ, ЭРИТРОЦИТЫ, КИСЛОТНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ, ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ.

## Контактная информация:

Волосников Дмитрий Кириллович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой детских  
болезней № 2 Челябинской  
государственной медицинской академии  
Адрес: 454092, Челябинск,  
ул. Воровского, д. 64,  
тел. 8-351-262-22-80  
Статья поступила 26.02.2007 г.,  
принята к печати 06.08.2007 г.

Респираторный дистресс-синдром является одной из основных причин заболеваемости и смертности новорожденных с высоким риском в раннем неонатальном периоде. Несмотря на существенные достижения в решении вопросов этиологии и патогенеза данной патологии, заболеваемость сохраняется на высоком уровне [1–4]. Поиск альтернативных путей улучшения газообмена у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом — одно из разрабатываемых в настоящее время направлений по оптимизации ведения новорожденных с данной формой патологии [5, 6]. Нарушение функциональной активности эритроцитов — важный фактор развития гипоксии [7].

Кислотная устойчивость эритроцитов отражает их функциональную активность. В физиологических условиях соотношение эритроцитов, различных по стойкости, строго стабильно и свидетельствует о динамическом равновесии в системе крови, обеспечивающем соответствие между деятельностью кроветворной и кроверазрушающей систем [8].

Ye.N. Serebriakova<sup>1,2</sup>, D.K. Volosnikov<sup>1,2</sup>,  
S.L. Sashenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk State Medical Academy<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital

**Acid resistance,  
electrophoretic mobility  
of the red cells among  
the newborn children  
with the severe respiratory  
distress syndrome**

RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IS ONE OF THE MAIN REASONS OF THE HIGH RISK MORBIDITY AND LETHALITY AMONG THE NEWBORN CHILDREN IN EARLY NEONATAL PERIOD. THE AIM OF THE PRESENT RESEARCH IS TO STUDY THE ACID RESISTANCE AND ELECTROPHORETIC MOBILITY OF THE RED CELLS AMONG THE TERM INFANTS WITH SEVERE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. THE RESULTS OF THE RESEARCH SHOWED THAT AMONG THE NEWBORN CHILDREN WITH SEVERE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (N = 41) THE ELECTROPHORETIC MOBILITY OF THE RED CELLS IS REDUCED, WHILE THE ACID RESISTANCE IS INCREASED, WHICH SPEAKS OF THE DISORDER IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE RED CELLS AND TENSION OF ERYTHROGENESIS IN THE GIVEN GROUP OF THE NEWBORN CHILDREN IF COMPARED WITH 44 CHILDREN WITHOUT DISTRESS SYNDROME. **KEY WORDS:** NEWBORN CHILDREN, RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, RED CELLS, ACID RESISTANCE OF THE RED CELLS, ELECTROPHORETIC MOBILITY OF THE RED CELLS.

Электрофоретическая подвижность (ЭФП) эритроцитов определяется величиной поверхностного заряда мембраны, является важным физиологическим параметром гомеостаза, имеет прямую связь с реологическими свойствами крови, отражает стабильность мембраны эритроцита [9, 10].

Цель исследования — изучить кислотную устойчивость и ЭФП эритроцитов у доношенных новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 2 группы новорожденных. В основную группу вошли доношенные дети ( $n = 41$ ), поступившие в отделение реанимации и интенсивной терапии Челябинской детской областной клинической больницы с октября 2005 по ноябрь 2006 г., у которых в раннем неонатальном периоде, развился тяжелый респираторный дистресс-синдром, потребовавший искусственной вентиляции легких. Критериями включения в основную группу служили:

- декомпенсированная дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких через интубационную трубку, возникшая у новорожденного в раннем неонатальном периоде;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  мм рт. ст.; 3) легочный комплаенс  $< 0,9$  мл/кг/мм рт. ст.;
- признаки пневмопатии на рентгенограмме. Критериями исключения были тяжелые врожденные пороки развития у новорожденных, не совместимые с жизнью.

В группу сравнения вошли 44 доношенных новорожденных, родившихся в Челябинском областном перинатальном центре. Критерием включения в группу сравнения было отсутствие респираторных нарушений в раннем неонатальном периоде, критериями исключения: наличие врожденных пороков развития и патологические состояния раннего неонатального периода.

Изучение кислотной устойчивости и ЭФП эритроцитов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом проводилось в острую стадию заболевания, медиана 3 (1–5) сут жизни. У новорожденных без респираторных нарушений исследование проводилось в аналогичные сроки, медиана 3 (2–5) сут жизни. Группы новорожденных были сопоставимы по возрасту на момент исследования ( $p = 0,3$ ). Для анализа использовали 20 мкл капиллярной крови из объемов крови, взятых для рутинных исследований.

Кислотную устойчивость эритроцитов определяли методом, предложенным И.И. Гительзоном, И.А. Терсковым [8]. Принцип метода: во взвесь эритроцитов в физиологическом растворе в стандартной концентрации добавляют 0,004 N раствор соляной кислоты в соотношении 1:1, каждые 30 с регистрируется оптическая плотность взвеси эритроцитов в растворе соляной кислоты при длине волны 620 нм. В результате получается убывающий ряд значений оптической плотности, соответствующий распределению эритроцитов по стойкости. Оптическую плотность регистрировали, пока не было получено 3 совпадающих показания, что служит признаком конца гемолиза. Разность между измерениями оптической плотности соответствует количеству эритроцитов, распавшихся за время, прошедшее между 2 измерениями. За 100% принимается разность между первым и последним отсчетом. Данные могут быть представлены в виде численных значений: общее время гемолиза — время, в минутах, от начала отсчета до завершения гемолиза. Стадия с максимальной скоростью гемолиза показывает, на какой минуте распа-

лось максимальное количество эритроцитов. Уровень максимального гемолиза — количество эритроцитов (в %), распавшееся на стадии с максимальной скоростью гемолиза. Количество высокостойких эритроцитов — количество эритроцитов (в %), распавшихся после 10-й мин от начала гемолиза.

Для определения ЭФП эритроцитов был использован микрометод С.С. Харамоненко, принцип которого заключается в том, что в специально сконструированной микрокамере с помощью секундомера и микроскопа с окулярмикрометром измеряется скорость перемещения эритроцитов в электрическом поле [10]. Микрокамера состоит из электродной системы Ag/AgCl, герметично соединенной с измерительной ячейкой агаровым сифоном и диализной мембраной. Стеклокамерный капилляр заполняется 0,05% эритроцитной взвесью, суспензирующей средой служит физиологический раствор хлорида натрия. Капилляр помещается в измерительную ячейку. При подключении установки к сети эритроциты начинают двигаться в постоянном электрическом поле. Сила тока в камере регистрируется миллиамперметром. Расстояние, на которое перемещаются эритроциты, определяется по окулярной микрометрической сетке. Среднюю ЭФП исследуемых эритроцитов высчитывают по формуле:

$$U = S/tH, \text{ где}$$

$U$  — подвижность эритроцитов в  $\text{мкм с}^{-1} \text{v}^{-1} \text{см}^{-1}$ ;  $S$  — расстояние, на которое переместились исследуемые эритроциты, в  $\text{мкм}$  (в нашем исследовании — 200  $\text{мкм}$ );  $t$  — время в с, в течение которого эритроциты перемещаются на указанное расстояние;  $H$  — градиент потенциала в  $\text{v см}^{-1}$ , который рассчитывали по формуле:

$$H = I/qN, \text{ где}$$

$I$  — сила тока, в амперах (в нашем исследовании — 0,0025 A);  $N$  — удельная электропроводность среды, в  $\Omega^{-1}$  (в нашем исследовании — 0,0130719  $\Omega^{-1}$ );  $q$  — поперечное сечение капилляра, в  $\text{см}^2$  (в нашем исследовании — 0,00785  $\text{см}^2$ ). Таким образом,

$$H = 0,0025 \text{ A} / 0,00785 \text{ см}^2 \times 0,01307 \Omega^{-1} = 24,37 \text{ v/cm}$$

Следовательно,

$$U = S/tH = 200 \text{ мкм} / t \times 24,37 \text{ v/cm} = 8,21 / t \times \text{мкм с}^{-1} / \text{v}^{-1} / \text{см}^{-1}$$

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Количественные признаки, представленные в виде медианы (25–75 процентиля), сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных бинарных признаков использован двусторонний тест Фишера. В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о половой принадлежности, гестационном возрасте, оценке по шкале Апгар, массе тела при рождении среди новорожденных 2 групп представлены в табл. 1, из которой видно, что группы были сопоставимы по указанным параметрам. Статистически значимые различия выявлены при сравнении оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных новорожденных

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Мальчики/девочки, абс	25/16	25/19	0,8
Гестационный возраст, нед	39 (38–40)	39 (38–40)	1,0
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	4 (2–6)	7 (7–8)	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	6 (4–7)	8 (8–8)	< 0,001
Масса тела при рождении, г	3250 (2995–3621)	3345 (3160–3775)	0,2

Данные о соматическом, акушерском анамнезе матерей новорожденных сравниваемых групп приводятся в табл. 2, из которой видно, что среди матерей новорожденных группы сравнения реже встречались хронические заболевания на момент наступления беременности ( $p = 0,04$ ), прием алкоголя во время беременности ( $p < 0,001$ ), токсикоз первой ее половины, гестоз ( $p = 0,001$ ), кольпит ( $p = 0,02$ ), эпизоды острых респираторных заболеваний ( $p < 0,001$ ).

Данные об особенностях течения родов у матерей новорожденных сравниваемых групп представлены в табл. 3. Видно, что аномалии родовой деятельности, меконий в околоплодных водах встречались реже у матерей новорожденных группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Данные о кислотной устойчивости эритроцитов новорожденных рассматриваемых групп представлены в табл. 4. Наиболее значимые различия получены при сравнении показателей стадии с максимальной скоростью гемолиза. У доношенных новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом стадия с максимальной скоростью гемолиза наступает позднее — (на 8-й мин) чем у детей без дыхательных расстройств — (на 6-й мин,  $p < 0,001$ ), т.е. кислотная стойкость основной массы эритроцитов у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом повышена, что может свидетельствовать о нару-

шении у них физико-химических свойств мембран эритроцитов, формировании жестких, ригидных мембран, более устойчивых к действию кислотного гемолизатора. Более высокая устойчивость мембран эритроцитов к повреждающим воздействиям в условиях дыхательной недостаточности показана А.А. Ненашевым, И.М. Тищенко: с нарастанием степени тяжести дыхательной недостаточности у пациентов отмечалось увеличение механической резистентности эритроцитов [11]. В работе В.В. Банковой, Н.Ф. Прищеловой, О.И. Авратинского отмечается, что аутогемолиз эритроцитов у детей с дыхательной недостаточностью значительно понижен [12].

Повышение ригидности цитолеммы эритроцитов приводит к снижению внутритканевого давления кислорода, так как деформируемость ригидных эритроцитов понижена, узкую часть капилляров эритроциты с пониженной деформируемостью минуют через шунтирующие анастомозы, перенос кислорода в этом случае осуществляется путем простой диффузии, чего недостаточно для адекватного снабжения кислородом органов и тканей. Снижение кислородной емкости крови связано с увеличением степени механического гемолиза жестких эритроцитов в кровеносных сосудах, в порах венозных синусов селезенки [13]. Количество высокостойких эритроцитов у доношенных новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синд-

**Таблица 2.** Соматический и акушерский анамнез матерей новорожденных 2 групп

Признак	Основная группа	Группа сравнения	p
Возраст, годы	24 (21–29)	26 (22–31)	0,07
Хронические заболевания в анамнезе	20	12	0,04
Курили до наступления беременности	12	6	0,07
Стаж курения, годы	8	7	0,96
Количество выкуриваемых сигарет в день	6	10	0,053
Курили во время беременности	8	4	0,2
Количество выкуриваемых сигарет в день	6	6	0,8
Употребляли алкоголь во время беременности	23	5	< 0,001
Желанная беременность	29	32	1,0
Воспалительные заболевания репродуктивной системы	19	18	0,7
Первая/повторная беременность	20/21	14/30	0,1
Угроза прерывания беременности	24	22	0,5
Токсикоз первой половины беременности	29	15	0,001
Гестоз	28	13	0,001
Анемия во время беременности	29	27	0,5
Гестационный пиелонефрит	14	7	0,08
Эпизоды ОРЗ во время беременности	30	14	< 0,001
Кольпит	22	12	0,02

Таблица 3. Особенности течения родов у матерей новорожденных 2 групп

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Роды: первые/повторные	27/14	25/19	0,5
Способ родоразрешения: самостоятельные/оперативные роды	26/15	23/21	0,4
Оперативные роды в плановом порядке/ по экстренным показаниям	8/7	12/9	1,0
Аномалии родовой деятельности (из количества самостоятельных родов)	22	5	< 0,001
Меконий в околоплодных водах	24	5	< 0,001

Таблица 4. Кислотная устойчивость эритроцитов у новорожденных 2 групп

Кислотная устойчивость эритроцитов	Основная группа	Группа сравнения	p
Общее время гемолиза, мин	14,0 (12,5–16,5)	13,0 (11,0–17,0)	0,4
Стадия с максимальной скоростью гемолиза, мин	7,5 (6,5–8,0)	5,5 (5,0–6,0)	< 0,001
Уровень максимального гемолиза, %	15,7 (13,0–18,0)	15,5 (13,1–18,9)	0,7
Количество высокостойких эритроцитов, %	5,2 (1,5–11,0)	2,6 (0,4–6,5)	0,02

ромом значимо выше (5,2%), чем у доношенных новорожденных без дыхательных расстройств (2,6%;  $p = 0,02$ ). Самой высокой кислотной стойкостью обладают незрелые эритроциты [8]. Увеличение количества высокостойких эритроцитов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом свидетельствует об активации эритропоэза в ответ на тканевую гипоксию. Таким образом, определение кислотной устойчивости эритроцитов позволяет разделить последние по стойкости к слабому раствору соляной кислоты. При этом кислотная устойчивость эритроцитов новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом отличается от таковой у новорожденных без респираторных нарушений.

Данные об ЭФП эритроцитов новорожденных сравниваемых групп подтверждают значимые различия данного показателя между группами. ЭФП эритроцитов у доношенных новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом составила  $1,026 \text{ мкм с}^{-1} \text{ v}^{-1} \text{ см}^{-1}$ , без дыхательных расстройств —  $1,173 \text{ мкм с}^{-1} \text{ v}^{-1} \text{ см}^{-1}$ , то есть была значимо выше ( $p < 0,001$ ).

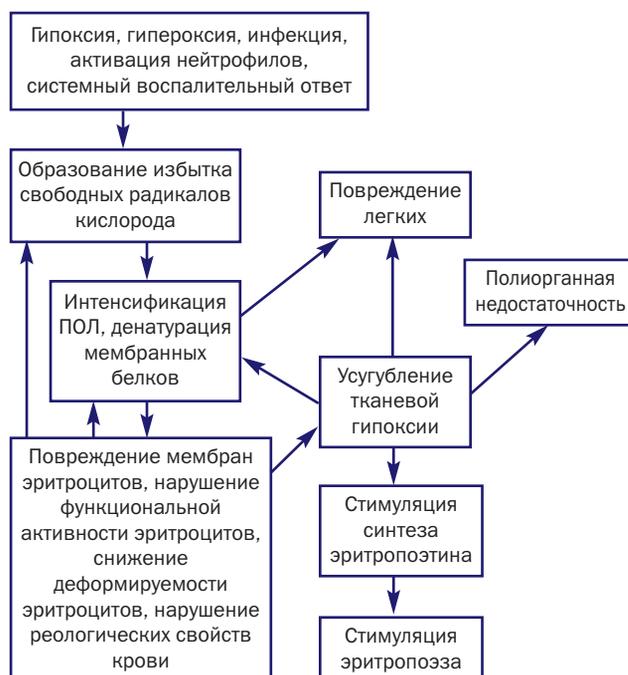
ЭФП эритроцитов тесно связана с процессами их энергообеспечения. Энергодефицит в эритроцитах сопровождается снижением их ЭФП, а это приводит к изменению реологических свойств крови, нарушению микроциркуляции, агрегации эритроцитов, усугублению тканевой гипоксии [13]. Нарушение реологических свойств крови является одним из патогенетических факторов, способствующих развитию респираторного дистресс-синдрома [14].

Активация лейкоцитов и продукция ими провоспалительных медиаторов приводит как к локальному, так и к системному повреждению клеточных мембран, в том числе эритроцитов. Эритроциты с поврежденной мембраной становятся источником свободных радикалов [15–17]. Избыток последних способствует повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны в легких, инактивации сурфактанта и ингибированию его синтеза [14].

Функционально активные эритроциты способны инактивировать свободные радикалы, так как обладают мощной антиоксидантной системой [16]. Повышение кислотной

стойкости основной массы эритроцитов и снижение ЭФП эритроцитов у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом свидетельствуют о нарушении функциональной активности эритроцитов, снижении их способности связывать свободные радикалы. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что нарушение функциональной активности эритроцитов может быть одним из звеньев патогенеза тяжелого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (рис.). Таким образом, у новорожденных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом повышается кислотная устойчи-

Рис. Нарушение функциональной активности эритроцитов как одно из звеньев патогенеза тяжелого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных



вость и снижается ЭФП эритроцитов. Это свидетельствует о нарушении функциональной активности эритроцитов, что сопровождается интенсификацией эритропоэза. Нарушение функциональной активности эритроцитов, возможно, является одним из звеньев патогенеза тяжелого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

Перспективным направлением по улучшению газообмена у новорожденных детей с тяжелым респираторным дистресс-синдромом является поиск, разработка и внедрение лекарственных средств, улучшающих энергетический метаболизм в эритроцитах и стабилизирующих мембраны последних.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Володин Н.Н., Ефимов М.С., Дегтярев Д.Н. и др. Принципы лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 26–32.
2. Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. — 2000. — № 1. — С. 69–80.
3. Дементьева Г.М., Рюмина И.И. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 14–19.
4. Fidanovski D., Milev V. Sajkovski et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation // Srp. Arh. Celok. Lek. — 2005. — V. 133 (1–2). — P. 29–35.
5. Рюмина И.И., Болтенков Н.Д., Малашина О.А. и др. Перспектива использования высокочастотной искусственной вентиляции легких у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 18–20.
6. Chess P.R., D'Angio C.T., Pryhuber G.S. et al. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // Semin Perinatol. — 2006. — V. 30, № 4. — P. 171–178.
7. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 53–65.
8. Гительзон И.И., Терсков И.А. Эритрограммы как метод клинического исследования крови. — Красноярск, 1959. — 233 с.
9. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии — Минск: Беларусь, 1974. — 143 с.
10. Адалашвили Н.З., Сарычева Т.Г., Попова О.В. и др. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у детей с заболеваниями органов дыхания // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 36–39.
11. Ненашев, А.А., Тищенко И.М. Определение функциональной активности популяции эритроцитов при различных гипоксических состояниях // Лабораторное дело. — 1986. — № 3. — С. 134–136.
12. Банкова В.В., Прищепова Н.Ф., Авратинский О.И. Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1987. — № 3. — С. 78–81.
13. Зинчук В.В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты // Успехи физиологических наук. — 2001. — Т. 32, № 3. — С. 66–78.
14. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т. 1. — 680 с.
15. Bracci R., Perrone S., Buonocore G. Oxidant injury in neonatal erythrocytes during the perinatal period // Acta Paediatr. Suppl. — 2002. — V. 91, — № 438. — P. 130–134.
16. Bracci R., Perrone G., Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia // Biol. Neonate. — 2001. — V. 79, № 3–4. — P. 210–212.
17. Perrone S., Bracci R., Buonocore G. New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress, R. Bracci, G. Buonocore // Acta Paediatr. Suppl. — 2002. — V. 91, № 438. — P. 135–138.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**7 июля исполнилось 125 лет со дня рождения Леона Абгаровича Орбели (1882–1958)**, выдающегося отечественного физиолога, академика АН СССР и АМН СССР. Л.А. Орбели — член Президиума АМН (1944–1946), академик-секретарь отделения биологических наук АН (1939–1948) и вице — президент АН (1942–1946), Герой Социалистического Труда (1945), лауреат Государственной премии (1941). В 1918–1946 гг. он руководил физиологическим отделением Научно-исследовательского института им. П.Ф. Лесгафта и одновременно работал профессором кафедры физиологии 1-го Ленинградского медицинского института и Военно-медицинской академии (1925–1950). В 1943–1950 гг. Л.А. Орбели — начальник академии и одновременно (1936–1950) директор Физиологического института им. И.П. Павлова и Института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова (в Колтушах), с 1956 г. — директор Института эволюционной физи-

ологии им. И.М. Сеченова. Л.А. Орбели — один из основоположников эволюционной физиологии, он создал школу физиологов. Обосновал и развил учение об адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы и установил влияние последней на скелетные мышцы (феномен Орбели — Генецинского), рецепторы и всю ЦНС, включая кору больших полушарий головного мозга. Получил объективные данные о зависимости зрительных функций у животного от деятельности полушарий головного мозга. Обосновал теорию динамичности спинномозговых координаций и совместно с сотрудниками установил роль мозжечка в регулировании функционального состояния низших отделов ЦНС. Л.А. Орбели и его школе принадлежат важные обобщения в области физиологии высшей нервной деятельности и анализа её нарушений при различных формах патологии, фундаментальные исследования в области физиологии органов чувств, взаимодействия афферентных систем и др.



Леон Абгарович Орбели

И.Ю. Юров<sup>1</sup>, С.Г. Ворсанова<sup>1,2</sup>, В.Ю. Воинова-Улас<sup>2</sup>, П.В. Новиков<sup>2</sup>, Ю.Б. Юров<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Научный центр психического здоровья РАМН, Москва<sup>2</sup> Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

## Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей

СИНДРОМ РЕТТА ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ НАИБОЛЕЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. ЭТОТ СИНДРОМ, В ОСНОВНОМ, ВСТРЕЧАЕТСЯ У ДЕВОЧЕК: ЕГО ЧАСТОТА СОСТАВЛЯЕТ 1:10 000–1:15 000. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ МУТАЦИИ В X-СЦЕПЛЕННОМ ГЕНЕ *MECP2* РАССМАТРИВАЮТСЯ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА СИНДРОМА. У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ОБНАРУЖЕН ТАКЖЕ ОСОБЫЙ ТИП РЕПЛИКАЦИИ ХРОМОСОМЫ X (ТИП C), ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕТЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ ЛЕГЛИ В ОСНОВУ РАЗРАБОТКИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА РЕТТА. ОН ОСНОВАН НА ПРИМЕНЕНИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ, ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ, МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧНЫХ ДНК ПРОБ В УЧАСТКЕ *MECP2* НА ХРОМОСОМЕ X, ОПРЕДЕЛЕНИИ МУТАЦИЙ ГЕНА *MECP2*, АНАЛИЗЕ ОСОБЕННОСТИ ИНАКТИВАЦИИ ХРОМОСОМЫ X. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КЛИНИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ СЕМЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** СИНДРОМ РЕТТА, ИНАКТИВАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X, МУТАЦИИ ГЕНА *MECP2*, РЕПЛИКАЦИЯ ХРОМОСОМЫ X, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Юров Иван Юрьевич,  
кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник лаборатории  
цитогенетики Научного центра  
психического здоровья РАМН  
Адрес: 113152, Москва,  
Загородное шоссе, д. 2 корп. 2,  
тел. (495) 952-89-90  
Статья поступила 12.02.2005 г.,  
принята к печати 01.08.2007 г.

Синдром Ретта (MIM и OMIM, 312750) представляет собой тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития пациентов. Синдром Ретта характеризуется нормальным развитием ребенка до 6–18 мес с последующей утратой им сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук. Они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Это заболевание поражает преимущественно девочек. Случаи синдрома Ретта у мальчиков встречаются крайне редко. Частота синдрома Ретта составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000, что позволяет говорить о синдроме Ретта, как об одной из наиболее частых причин всех случаев умственной отсталости у девочек [1]. Результаты обследования российской когорты больных показывают, что среди девочек с умственной отсталостью примерно 2,5% страдают синдромом Ретта [2]. Таким образом, синдром Ретта представляет одним из наиболее социально значимых среди детских наследственных нервно-психических заболеваний.

В 1999 г. была определена генетическая причина болезни. Ген синдрома Ретта, кодирующий метил-СрG-связывающий белок 2 — *MECP2*, расположен в хромосоме X (в районе q28) и участвует в регуляции транскрипции

I.Y. Yurov<sup>1</sup>, S.G. Vorsanova<sup>1,2</sup>, V.Y. Voinova-Ulas<sup>2</sup>,  
P.V. Novikov<sup>2</sup>, Y.B. Yurov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Center of Mental Health Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Research Institute of Pediatrics and Children  
Surgery

## Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children

RETT SYNDROME REPRESENTS ONE OF THE MOST IMPORTANT NEUROPSYCHIATRIC GENETIC DISEASES. IT AFFECTS GENERALLY GIRLS WITH THE INCIDENCE 1:10000–1:15000. MUTATIONS IN X-LINKED GENE *MECP2* ARE CONSIDERED AS THE MAIN CAUSE OF THE DISEASE. THE PARTICULAR PATTERNS OF CHROMOSOME X REPLICATION (TYPE C) ARE OBSERVED IN AFFECTED FEMALES ALLOWING THE CYTOGENETIC TECHNIQUE APPLICATION FOR THE DIAGNOSIS. CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC STUDIES CARRIED OUT IN THE PRESENT WORK ALLOWED US TO PROPOSE AN INTEGRATED APPROACH FOR THE DIAGNOSIS OF THIS DISEASE. A CLINICAL DESCRIPTION, CYTOGENETIC ANALYSES (ASSESSMENT OF AN ABNORMAL CHROMOSOME X REPLICATION TYPE IN AFFECTED FEMALES AS WELL AS CHROMOSOME COMPLEMENT ABNORMALITIES IN AFFECTED MALES), MOLECULAR CYTOGENETIC ASSAYS USING DNA PROBES SPECIFIC FOR *MECP2* GENE REGION, STUDYING *MECP2* MUTATIONS, AND X CHROMOSOME INACTIVATION PATTERN STUDIES WERE COMBINED IN ORDER TO PROVIDE THE EFFICIENT CLINICAL AND GENETIC DIAGNOSIS OF RTT AS WELL AS COUNSELING OF FAMILY WITH AFFECTED CHILDREN. THE DATA OBTAINED HAVE SHOWN TO INCREASE SIGNIFICANTLY THE EFFICIENCY OF THE DIAGNOSIS AS WELL AS GENETIC COUNSELING OF FAMILIES WITH RETT SYNDROME AFFECTED CHILDREN.

**KEY WORDS:** RETT SYNDROME, X-CHROMOSOME INACTIVATION, *MECP2* MUTATIONS, REPLICATION OF CHROMOSOME X, CHILDREN.

генома (эпигенетическом контроле транскрипции генов) [3]. Мутации гена *MECP2* встречаются у 35–80% детей с синдромом Ретта. Известно также, что многие изменения в последовательности расположения гена *MECP2* не могут рассматриваться как патогенные мутации. Таким образом, определение мутаций гена *MECP2* не является единственным и специфичным методом лабораторной диагностики синдрома Ретта [1]. Помимо этого, неизвестна генетическая природа синдрома Ретта у девочек без мутации в гене *MECP2*. Не определены также гены, в регуляции транскрипции которых участвует белок *MeCP2*, а также мутации, приводящие к синдрому Ретта. Исследования последних лет направлены на обнаружение биологических маркеров (молекулярных и цитогенетических), которые можно использовать в доклинической и пренатальной диагностике синдрома Ретта.

Целью настоящего исследования явилась разработка комплексного клиничко-генетического подхода к диагностике синдрома Ретта на базе данных об особенностях инактивации хромосомы X у детей и их матерей, о мутациях гена *MECP2*, выявляемых методом ПЦР-рестрикционного анализа, а также с учетом клинической характеристики больных.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 детей с клиническим диагнозом «синдром Ретта» (75 девочек и 5 мальчиков) и 80 матерей этих детей. Диагностика проводилась с использованием международных критериев, которые представлены в таблице. По клиническим признакам дифференцировали классическую и атипичные формы синдрома Ретта.

Изучение особенностей инактивации хромосомы X проводилось по ранее описанному методу при помощи метилчувствительной рестрикции фланкирующей последовательности тринуклеотидных повторов (ЦАГ)<sub>n</sub> интрона 1 гена андрогенного рецептора (*HUMARA*). В последующем применялась количественная ПЦР с использованием меченых (IRD-800) праймеров. Количественная оценка метилированных неактивных аллелей проводилась с помощью математического анализа цифрового изображения электрофореграмм, полученных с помощью секвенатора [4]. Проведено исследование происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X у девочек с синдромом Ретта. Метод определения происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X представляет собой сравнительный анализ данных об особенностях X-инактивации у девочек с синдромом Ретта и их матерей

**Таблица.** Диагностические критерии синдрома Ретта [15, 16]

Обязательные диагностические критерии	
1	Нормальное развитие в пренатальном и перинатальном периоде до начала заболевания
2	Нормальное психомоторное развитие в первые 6 мес жизни
3	Нормальная окружность головы при рождении
4	Уменьшение темпов роста головы между 5 мес и 4 годом жизни
5	Потеря приобретенных навыков целенаправленных движений рук между 6–18 мес жизни, связанная с коммуникативными дисфункциями и социальной изоляцией
6	Развитие тяжело поврежденной экспрессивной и рецептивной речи и наличие очевидного психомоторного регресса
7	Стереотипные движения рук (потирание, похлопывание, постукивание, сосание пальцев и другие), возникшие после утраты целенаправленных движений
8	Появление признаков апраксии и атаксии между 1–4 годами жизни
9	Установление предположительного диагноза между 2–5 годами жизни
Дополнительные диагностические критерии	
1	Дыхательные расстройства: периодические приступы апноэ во время бодрствования, гипервентиляция, форсированное изгнание воздуха и слюны
2	Судорожные приступы
3	Спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц
4	Периферические вазомоторные расстройства
5	Сколиоз
6	Задержка роста
7	Гипертрофичные маленькие ступни
8	Электроэнцефалографические изменения
Дополнительные диагностические критерии	
1	Внутриутробная задержка роста
2	Органомегалия или другие признаки болезней накопления
3	Ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов
4	Микроцефалия при рождении
5	Перинатально приобретенное повреждение мозга
6	Наличие метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания
7	Неврологические нарушения в результате инфекции или черепно-мозговой травмы

в каждой семье с помощью исследования длины и интенсивности амплифицированных участков двух разных хромосом X.

Определение восьми рекуррентных мутаций гена *MECP2* (R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) проводилось с помощью качественного ПЦР-рестрикционного анализа (Enzymatic testing — ET) по ранее описанному протоколу [5]. В работе также использованы ранее полученные данные об особенностях репликации хромосомы X у детей с синдромом Ретта при помощи цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов, а также данные о мутациях гена *MECP2*, определяемых методом секвенирования [6–10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По клиническим признакам в исследованной группе детей с синдромом Ретта выявлены 62 девочки с классической формой и 13 — с атипичными вариантами синдрома Ретта. Среди мальчиков у одного была выявлена классическая форма, а у четырех — фенотипические проявления, подобные синдрому Ретта. Все пробанды и их матери были обследованы цитогенетическими методами. В результате этого в российской когорте больных синдромом Ретта и их матерей численные хромосомные аномалии были обнаружены у матери одного мальчика, а также — одной девочки с классической формой синдрома Ретта — мозаичная форма синдрома Тернера с кариотипами 45,X[1]/46,XX[20] и 45,X[1]/46,XX[16], соответственно. У другой матери девочки с классической формой синдрома Ретта обнаружен мозаицизм по трисомии хромосомы X и дополнительной маркерной хромосоме (кариотип — 47,XX,+mar[15]/48,XXX,+mar[2]). В результате молекулярно-цитогенетических исследований методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), описанным ранее, был подтвержден и уточнен цитогенетический диагноз матерей с мозаичными формами синдрома Тернера и трисомии X [11, 12]. Кроме того, определение происхождения маркерной хромосомы показало, что она не содержит материала хромосомы X, а также материала околоцентромерного гетерохроматина других хромосом. У мальчика с классической формой синдрома Ретта в клетках мышечной ткани обнаружен клон клеток с дисомией хромосомы X (47,XXY) в 14%. У остальных детей с синдромом Ретта и их матерей численных аномалий хромосом с помощью метода FISH не выявлено. Молекулярно-цитогенетический анализ показал, что у всех 28 исследованных девочек с синдромом Ретта обнаруживается ранее реплицированный участок хромосомы X (Xq28) [8].

При исследовании мутаций гена *MECP2* у детей с синдромом Ретта методом секвенирования и ПЦР-рестрикционного анализа рекуррентных мутаций обнаружено, что мутации гена *MECP2* имели 32 (84,2%) из 38 и один мальчик с классической формой синдрома Ретта [10]. Обнаружено 13 миссенс мутаций (40,6%) — R133C (3 индивидуума), T158M (4 индивидуума), T197M (1 индивидуум), R306C (4 индивидуума), P388T (1 индивидуум); 16 нонсенс мутаций (46,9%) — R168X (5 индивидуумов), R255X (6 индивидуумов), R270X (3 индивидуума), R294X (1 индивидуум); 4 делеции (12,5%) — del466-470 (155F/S), 691delG (230F/S), 732delG (239F/S), P403X (del1157-1197). Вклад рекуррентных мутаций (R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) составил 81,2% (26 девочек). У мальчика с классической формой синдрома Ретта обнаружена мутация R270X [9].

В настоящем исследовании особенности инактивации хромосомы X (методом анализа статуса метилирования

фланкирующих участков экспансии (ЦАГ)<sub>n</sub> повторов гена *HUMARA*) выявлены у 70 (93%) из 75 детей с синдромом Ретта и одного сибса без клинических проявлений синдрома Ретта; у 65 (81%) из 80 матерей девочек и одного мальчика с синдромом Ретта, а также четырех матерей мальчиков с фенотипическими проявлениями болезни. Было обнаружено, что у 12 (20%) из 60 матерей детей с синдромом Ретта наблюдается неравная инактивация хромосомы X, что свидетельствует о наличии асимптомных носителей мутаций, приводящих к синдрому Ретта. Анализ инактивации хромосомы X у пяти матерей мальчиков с классической формой синдрома Ретта и реттоподобными фенотипическими проявлениями показал, что у 3 (60%) из них имеется практически полный сдвиг инактивации хромосомы X.

Изучение происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X проводили у детей с синдромом Ретта, имеющих сдвиг инактивации более 60%. Учитывая 10% погрешность используемого метода, это значение сдвига инактивации хромосомы X достоверно отличается от 50% [4]. Кроме того, данное отклонение от равной X-инактивации в определенной степени может повлиять на фенотипические проявления синдрома Ретта [13]. В результате исследования происхождения преимущественно неактивной хромосомы X из 20 девочек с синдромом Ретта, исследованных на наличие *MECP2* мутации, 7 (35%) имели материнское и 13 (65%) — отцовское происхождение преимущественно инактивированной хромосомы X. Из 15 девочек с синдромом Ретта, у которых не исследовали *MECP2* мутации, 4 (27%) имели материнское и 11 (73%) отцовское происхождение преимущественно неактивной хромосомы X.

В настоящее время вопрос о диагностике синдрома Ретта окончательно не решен. Это связано с тем, что не все случаи синдрома вызваны мутациями гена *MECP2*, а также не охарактеризованы процессы, непосредственно приводящие к синдрому Ретта [1, 2, 14]. Данные, полученные в настоящей работе, в значительной степени могут способствовать разработке методов дифференциальной диагностики при нервно-психических заболеваниях у детей. Несмотря на то, что в 1988 г. были определены диагностические критерии синдрома Ретта (см. таблицу), клиническая гетерогенность данного заболевания затрудняет выделение болезни из-за различных видов аутизма, а также других форм умственной отсталости с психомоторными аномалиями [1]. Следовательно, более корректными методами, подтверждающими диагноз синдрома Ретта, являются лабораторные исследования. Анализ цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей синдрома Ретта и их последующее сопоставление с клиническими проявлениями болезни в каждом конкретном случае могут в значительной степени помочь в постановке диагноза.

На рисунке представлена схема дифференциальной диагностики синдрома Ретта, которая была разработана на базе полученных авторами этой статьи данных, с учетом ранее опубликованных результатов по изучению особенностей синдрома Ретта [6, 7, 9, 10].

Первой стадией комплексной диагностики синдрома Ретта является клиническая диагностика. В настоящее время практически все исследователи используют разработанные и дополненные диагностические критерии [15, 16]. Эти критерии являются в достаточной степени корректными.

В качестве одной из стадий дифференциальной диагностики можно предложить цитогенетический анализ. При цитогенетическом исследовании особенностей реплика-

Рис. Схема комплексной диагностики синдрома Ретта



ции хромосомы X ранее выявлено, что у 90% больных синдромом Ретта имеется особый вариант поздно реплицирующей хромосомы X (тип C) [6, 7, 9]. Этот факт свидетельствует о том, что данный феномен (ранняя репликация участка Xq28) также следует использовать для диагностики синдрома Ретта. Таким образом, можно сделать вывод о том, что цитогенетические исследования детей с синдромом Ретта могут иметь высокую эффективность при проведении диагностики. Тип C обнаруживается в 90% случаев синдрома Ретта, что нельзя не учитывать при исследовании случаев с синдромом Ретта [1, 6–9]. Другой особенностью синдрома Ретта является наличие ранее реплицированного участка хромосомы X (Xq28), который может быть выявлен с помощью молекулярно-цитогенетических методов [8]. У мальчиков с синдромом Ретта в большинстве случаев обнаруживается дополнительная хромосома X в кариотипе (47,XXY). Если дополнительная хромосома X не обнаружена, следует помнить о возможности наличия тканевого мозаицизма, который не определяется в клетках крови. Таким образом, одной из стадий дифференциальной диагностики синдрома Ретта у мальчиков является FISH анализ численных аномалий хромосомы X в различных тканях [7, 9]. В связи с этим, возникает необходимость идентификации кариотипа с учетом возможного наличия тканевого мозаицизма, у мальчиков с синдромом Ретта для корректной диагностики. Таким образом, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические методы позволяют дифференцировать формы умственной отсталости, вызванные хромосомными аномалиями, а также с высокой эффективностью, достигаемой за счет выявления особого типа репликации хромосомы X (тип C), характерного для синдрома Ретта, могут внести значительный вклад в диагностику этого заболевания.

В ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта следует учитывать определение мутаций гена *MECP2* и особенности инактивации хромосомы X. Поиск *MECP2* мутаций у детей с синдромом Ретта для экономии финансовых затрат и времени необходимо проводить в две стадии: первая — энзиматический тест на наличие восьми рекуррентных мутаций; вторая — секвенирование кодирующей области и фланкирующих последовательностей гена *MECP2*. Энзиматический тест на наличие восьми рекуррентных мутаций (R160W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) не уступает по эффективности секвенированию и позволяет определить мутации гена *MECP2* у 40–80% детей с синдромом Ретта. Для пациентов, у которых не обнаружены мутации при использовании энзиматического теста, необходимо проводить исследование *MECP2* мутаций методом секвенирования. Поскольку в качестве первоначального метода определения *MECP2* мутаций предлагается использовать энзиматический тест при поиске *MECP2* мутаций у детей с синдромом Ретта, временные и финансовые затраты будут значительно меньшими. Следует также отметить недостаточную для диагностики синдрома Ретта эффективность исследований изменения последовательности гена *MECP2*. Так как разные мутации *MECP2* приводят к различным нервно-психическим заболеваниям у мальчиков, некоторые исследователи предполагают, что у девочек также определенные изменения последовательности гена *MECP2* могут приводить к другим формам умственной отсталости или являться непатогенными перестройками [1]. Таким образом, наличие мутации гена *MECP2* не является достоверным критерием для диагностики синдрома Ретта.

Одним из основных методических подходов к диагностике синдрома Ретта является исследование X-инактивации у детей и их матерей. Общая эффективность метода исследования данного феномена, использованного в данной работе, составила 89,8%, что позволяет считать метод метил-чувствительной рестрикции в сочетании с количественной ПЦР адекватным для диагностики синдрома Ретта. При подробном клиническом и генетическом анализе каждого конкретного случая синдрома Ретта обнаружено, что теоретически носительницами *MECP2* мутаций могут являться 7 из 69 матерей. При оценке вклада семейных случаев при синдроме Ретта нами было показано, что 10 (14,5%) случаев из 69 могут быть определены как семейные. В работах других авторов считается, что 1% случаев синдрома Ретта являются семейными, тогда как в данной работе их вклад составляет 14,5% [17]. Таким образом, в нашей группе вклад семейных случаев больше, чем было показано ранее. Анализ происхождения преимущественно инактивированной хромосомы X показал, что третья часть детей (11 из 33) имеет сдвиг X-инактивации в сравнении с материнской хромосомой X. Исследования особенностей инактивации хромосомы X у детей с синдромом Ретта и их матерей позволяет определить носительство мутации, что крайне важно при последующих беременностях, так как вероятность рождения ребенка с синдромом Ретта у матери-носительницы мутации составляет 50%. Данный анализ позволяет также проводить диагностику у девочек с синдромом Ретта без *MECP2* мутаций, как было показано ранее [18]. Изучение инактивации хромосомы X с учетом клинической картины у матери и ребенка позволяет определить преимущественно инактивированную хромосому X, что важно для определения носительства мутации и для дальнейшего прогноза. Кроме того, даже 15% отклонение от равной X-инактивации в

определенной степени может влиять на фенотип синдрома Ретта. Таким образом, необходимость определения X-инактивации в ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта продиктована тем, что данный фенотип характерен для синдрома Ретта, а также позволяет идентифицировать носительство мутации без применения методов секвенирования [13].

Завершающей стадией комплексной диагностики синдрома Ретта должен стать анализ отдельно взятого случая и, по возможности, семьи с учетом клинических характеристик, данных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований, факта наличия или отсутствия мутации гена *MECP2* и результатов анализа особенностей X-инактивации у ребенка и матери. Данная схема диагностики перекрывает весь широкий спектр клинической гетерогенности синдрома Ретта, поскольку его применение

позволяет учитывать классическую и атипичные формы синдрома Ретта, случаи без *MECP2* мутаций, а также вариант заболевания мальчиков с классической формой синдрома Ретта и ретроподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, а также выявлять асимптотическое носительство у матерей. Помимо этого, использование предложенной схемы комплексной диагностики позволяет изучать корреляции генотип-фенотип, что в свою очередь решает проблему прогнозирования течения болезни и разработки тактики пренатальной диагностики при последующей беременности. Необходимо отметить, что обоснованное прогнозирование течения заболевания, а также эффективная пренатальная диагностика и корректное медико-генетическое консультирование при синдроме Ретта до настоящего времени не представлялись возможными.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome // *J. Pediatr. Neurol.* — 2004. — № 2. — P. 179–190.
- Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А., и др. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1999. — № 3. — P. 61–69.
- Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein2 // *Nat Genet.* — 1999. — № 23. — P. 185–188.
- Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Villard L. et al. The study of X chromosome inactivation in mental retardation: comparative analysis of molecular-cytogenetic and polymerase chain reaction-based techniques in Rett syndrome // *Balkan J. Med. Genet.* — 2003. — № 6. — P. 33–37.
- Bienvenu T., Villard L., de Roux N. et al. Spectrum of *MECP2* mutations in Rett syndrome // *Genet. Test.* — 2002. — № 6. — P. 1–6.
- Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Улас В.Ю., и др. Цитогенетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика синдрома Ретта у детей // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1998. — № 4. — P. 53–56.
- Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases // *NeuroReport.* — 1996. — № 7. — P. 187–189.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Soloviev I.V. FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome // *Brain Dev.* — 2001. — № 23 (S1). — P. 191–195.
- Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys) // *Brain Dev.* — 2001. — № 23 (S1). — P. 196–201.
- Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Юров Ю.Б. и др. Клинико-генетические корреляции при синдроме Ретта: изучение российской когорты больных // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2002. — № 10. — P. 23–29.
- Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis // *Focus.* — 1994. — V. 16, № 4. — P. 115–116.
- Soloviev I.V., Yurov Y.B., Ioannou P. et al. Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids PAC and YAc clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis // *Cs. Pediatr.* — 1997. — № 52. — P. 529–538.
- Yurov I.Y., Vorsanova S.G., Ulas V.Y. et al. Molecular genetic and epigenetic studies of Rett syndrome: insights into genotype and phenotype correlations // *FENS Abstr.* — 2004. — 2A. — № 198. — 8 p.
- Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // *Вестник РАМН.* — 2001. — № 7. — С. 26–31.
- Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group // *Ann. Neurol.* — 1988. — № 23. — P. 425–428.
- Hagberg B., Skjedal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria // *Pediatr. Neurol.* — 1994. — № 11. — P. 5–11.
- Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y. Rett syndrome and *MECP2*: linking epigenetics and neuronal function // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — № 71. — P. 1259–1272.
- Villard L., Levy N., Xiang F. et al. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without *MECP2* mutation: implication for the disease // *J. Med. Genet.* — 2001. — № 38. — P. 435–442.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**8 августа — 80 лет со дня рождения Святослава Николаевича Федорова (1927–2000)**, выдающегося российского офтальмолога, члена-корреспондента РАН, академика РАМН. С 1969 г. С.Н. Федоров — заведующий кафедрой глазных болезней Московского медицинского стоматологического института, затем — директор Московского НИИ микрохирургии глаза (1979), генеральный директор

Межотраслевого научно-технического комплекса микрохирургии глаза (1986). Он предложил для замены помутневшего хрусталика искусственный хрусталик из различных материалов. Разработал способ хирургической коррекции близорукости и астигматизма (радиальная кератотомия). Принимал участие в создании отечественных моделей инструментов, предназначенных для проведения опера-

тивных вмешательств на стекловидном теле и хрусталике. Предложил способы лечения тромбоза вен сетчатки, диабетической ретинопатии, двухэтапный способ кератопротезирования, микрохирургический вариант сквозной субтотальной кератопластики с применением неконсервированной роговицы. Был председателем Всероссийского общества офтальмологов (1981).

## XII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 19–21 февраля 2008 г.

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российская академия медицинских наук
- Союз педиатров России
- ГУ Научный центр здоровья детей РАМН
- ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
- ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

### ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА

Открытие Конгресса: **18 февраля 2008 года, 18:00**  
Москва, ул. Волхонка, 15,  
Зал Церковных соборов Храма Христа Спасителя

Научная часть Конгресса: **19–21 февраля 2008 года, 9:00–18:00**  
Москва, Краснопресненская набережная, 12,  
Центр международной торговли, 4-й подъезд

### НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

Будет освещать все наиболее важные для детских врачей проблемы педиатрии.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до **1 декабря 2007 г.** по электронной почте (решения Оргкомитета по заявкам будут направлены адресатам также по электронной почте).

**Вниманию докладчиков:** для демонстрации презентаций необходимо предоставлять материалы на CD-дисках или Flash-картах.

Адрес: **119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62**  
ГУ Научный центр здоровья детей РАМН  
Тимофеева Анна Георгиевна

E-mail: [timofeeva@nczd.ru](mailto:timofeeva@nczd.ru)

### РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос в размере **1500 рублей** должен быть переведен на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России»: **Получатель платежа: Общественная организация «Союз педиатров России», ИНН 7704027058, КПП 773601001, р/с 40703810377020097001 в ЗАО «Международный промышленный банк», г. Москва, к/с 3010181000000000748, БИК 044525748**

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса с указанием фамилий участников, названия учреждения должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» (с пометкой «Оплата регистрационного взноса»). Возможна оплата при регистрации.

Адрес **тот же**  
Кованова Наталья Николаевна  
Телефон: **(499) 134-13-08**; E-mail: [kovanova@nczd.ru](mailto:kovanova@nczd.ru)

**Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на:**

- присутствие на всех заседаниях и симпозиумах Конгресса;
- получение папки со всеми официальными материалами Конгресса;
- получение бейджа участника Конгресса;
- размещение тезисов в сборнике материалов Конгресса.

Предварительная регистрация ведется на сайте Союза педиатров России: [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)

Во время работы XII Конгресса можно оплатить ежегодный членский взнос в Союз педиатров России (2000 руб.) на 2008 г. Это позволит бесплатно участвовать в ежегодных научных мероприятиях Союза педиатров России, получать журналы, издаваемые Союзом педиатров России («Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология») и другие информационные материалы.

### ПОСЛЕУЗОВСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ В рамках Конгресса проводятся «Школы специалистов».

В работе школ могут принять участие врачи-педиатры различных специальностей, организаторы здравоохранения, специалисты в области гигиены детей и подростков. Для участия в работе школ необходимо до **1 января 2008 г.** прислать по почте или по e-mail заявку с информацией об участнике (Ф.И.О., дата рождения, должность, место и стаж работы, адрес домашний и служебный, контактный телефон, e-mail). При посещении всех занятий слушатели получают сертификаты о прохождении школы с указанием часов.

**Обучение для членов Союза педиатров России бесплатно!**

Адрес **тот же**  
Алексеева Екатерина Исосифовна,  
Чистякова Евгения Геннадьевна  
Телефон: **(499) 134-14-94**; E-mail: [shkola@nczd.ru](mailto:shkola@nczd.ru)

### КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **20 января 2008 г.** прислать по почте или e-mail заявку на участие, резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление — см. «Тезисы»). Заявка должна содержать информацию об авторе (Ф.И.О., дата рождения, должность, организация, город, страна, контактный телефон, e-mail) и быть заверена подписью руководителя учреждения. Авторы присланных работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых и будут освобождены от уплаты регистрационного взноса. Авторам лучших работ будет предоставлена возможность выступить с устным докладом.

Адрес **тот же**  
Намазова Лейла Сеймуровна

Телефон: **(499) 967-15-66, 967-14-18**; E-mail: [konkurs@nczd.ru](mailto:konkurs@nczd.ru)

\* Опубликованы могут быть только работы, поступившие не позднее **1.12.2007 г.**

### ТЕЗИСЫ

**Оплата тезисов.** Для публикации тезисов необходимо перевести сумму в размере 150 рублей на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России», либо оплатить регистрационный взнос, в который входит сбор за одну публикацию тезисов. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **1 декабря 2007 г.** по почте (обязательно с приложением дискеты!) или по e-mail (с пометкой «Тезисы Конгресса педиатров России»).

Адрес **тот же**  
Бирюкова Елена Геннадьевна  
Телефон: **(499) 967-14-18**; E-mail: [tezis@nczd.ru](mailto:tezis@nczd.ru)

### ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

Текст должен быть напечатан в редакторе MSWord, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 мм x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки — полное официальное название учреждения и город. Текст тезисов должен иметь следующую структуру: «Актуальность», «Цель исследования», «Пациенты и методы», «Результаты», «Заключение». В названии файла указываются фамилия первого автора и город, набранные без пробелов латинскими буквами. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например: Ivanov Moscow, Ivanov Moscow1).

Работы, присланные по факсу, без дискеты или оформленные не в соответствии с данными требованиями, а также позже установленного срока приниматься не будут. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Конгресса или имеющих рекламную направленность. В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Конгресса.

\* Работы, присланные до **15 ноября 2007 г.**, публикуются бесплатно.

**Внимание:** любые организационные вопросы Вы можете задать, написав по адресу: [orgkomitet@nczd.ru](mailto:orgkomitet@nczd.ru)

### ВЫСТАВКА

Одновременно с Конгрессом будет работать 15-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка — 2008», на которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, средства гигиены, продукты питания для детей.

**Организатор выставки — Выставочная компания «Меткомцентр»**

Адрес: **123610, Москва, Краснопресненская наб., 12,**  
Центр международной торговли  
Телефон: **(495) 681-76-65, 631-14-12**; E-mail: [zmir@sumail.ru](mailto:zmir@sumail.ru)

### ГОСТИНИЦА

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос. Заявки на бронирование мест в гостинице принимаются не позднее **20 января 2008 г.** Вопросами бронирования гостиниц для участников Конференции занимается туристическая компания «Интел Сервис Центр»:

Адрес: **117912, Москва, Ленинский проспект, 29, офисы 401–408**  
Компания «Интел Сервис Центр»  
Клебанова Ирина  
Телефон: **(495) 956-44-22, 956-22-44**; E-mail: [iklebanova@intelservice.ru](mailto:iklebanova@intelservice.ru)

П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина, Ю.Г. Мухина, А.С. Тертычный

Российский государственный медицинский университет, Москва

## Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей

В СТРУКТУРЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ЖКТ) У ДЕТЕЙ МОЖНО ВЫДЕЛИТЬ ОСОБУЮ ГРУППУ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ — ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ ОБЫЧНО У ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ ЛИЦ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ БОЛЬНОГО ЧЕЛОВЕКА И ПРИРОДЫ АЛЛЕРГЕНА АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ МОЖЕТ РАЗВИВАТЬСЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВОВЛЕЧЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ — ИЛИ TH 2 IgE-ОПОСРЕДОВАННОГО, ИЛИ TH 1 HE-IgE-ОПОСРЕДОВАННОГО. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ СЛУЖИТ ПРОЯВЛЕНИЕМ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗВАННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПИЩЕВЫХ АНТИГЕНОВ СО СТРУКТУРАМИ ЛИМФОИДНЫХ ТКАНЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛИЗИСТЫМИ ОБОЛОЧКАМИ ТОГО ИЛИ ИНОГО ОРГАНА-МИШЕНИ. МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОСНОВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ЯВЛЯЕТСЯ ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ ТКАНЕЙ. К ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЯМ ЖКТ ОТНОСЯТСЯ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЭЗОФАГИТ, ГАСТРОЭНТЕРИТ, ЭНТЕРИТ, КОЛИТ, ПРОКТИТ И РЯД ДРУГИХ СОСТОЯНИЙ. КАЖДАЯ ИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПОРАЖЕНИЯ ЖКТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ИМЕЕТ СВОИ ОСОБЕННОСТИ, КАСАЮЩИЕСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ, ВОЗРАСТА МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ХАРАКТЕРА ЕГО ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЭОЗИНОФИЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ЭЗОФАГИТ, ГАСТРОЭНТЕРИТ, КОЛИТ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ.

### Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович,  
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 26.04.2007 г.,  
принята к печати 01.08.2007 г.

В структуре воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей можно выделить особую группу хронической патологии органов пищеварения — эозинофильные заболевания ЖКТ и гастроэнтерологические проявления пищевой аллергии. При аллергическом поражении в патологический процесс может быть вовлечен любой отдел ЖКТ — от ротовой полости до прямой кишки. Большинство из этих заболеваний не имеют специфических клинических симптомов, что значительно затрудняет их своевременную диагностику и назначение адекватной терапии. Поздняя диагностика эозинофильных заболеваний ЖКТ также обусловлена отсутствием достаточных знаний по проблеме аллергических поражений пищеварительного тракта как у участковых педиатров, так и у детских гастроэнтерологов.

Пищевая аллергия чаще отмечается в раннем детстве, преимущественно в первые 2 года жизни. У детей раннего возраста ее частота составляет 6–8%. С возрастом заболеваемость снижается, в общей популяции пищевая аллер-

P.V. Shumilov, M.I. Dubrovskaya, O.V. Yudina,  
Yu.G. Mukhina, A.S. Tertychny

Russian State Medical University, Moscow

## Eosinophilic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and food allergy among children

WITHIN THE STRUCTURE OF THE INFLAMMATORY DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AMONG CHILDREN, ONE MAY SINGLE OUT A SPECIFIC GROUP OF THE CHRONIC PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE APPARATUS — EOSINOPHILIC DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE FOOD ALLERGY. THE FOOD ALLERGY IS CHARACTERIZED BY THE PATHOLOGIC IMMUNE REACTIVITY AMONG COMMONLY GENETICALLY PREDISPOSED PEOPLE. DEPENDING ON THE PECULIARITIES OF THE IMMUNE REACTIVITY OF A SICK PERSON AND THE NATURE OF THE ALLERGEN, THE ALLERGIC REACTION MAY EVOLVE WITH PRIMARY INVOLVEMENT OF THE DIFFERENT MECHANISMS OR TH2 IgE-MEDIATED, OR TH1 NON-IgE-MEDIATED. CLINICAL PICTURE OF THE FOOD ALLERGY IS THE MANIFESTATION OF THE IMMUNOINFLAMMATORY PROCESS CAUSED BY THE INTERACTION OF THE FOOD ANTIGENS WITH THE STRUCTURES OF THE LYMPHOID TISSUES ASSOCIATED WITH THE MUCOUS MEMBRANES OF THIS OR THAT TARGET ORGAN. THE MORPHOLOGICAL BASIS OF THE CLINICAL PICTURE IS MOSTLY IMMUNE INFLAMMATION WITH PRIMARILY EOSINOPHILIC TISSUE INFILTRATION. THE EOSINOPHILIC LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT INCLUDE EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS, EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS, EOSINOPHILIC ENTERITIS, EOSINOPHILIC COLITIS, EOSINOPHILIC PROCTITIS AND OTHER STATES. DURING THE FOOD ALLERGY EACH OF THE CLINICAL FORMS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT LESION HAS ITS OWN PECULIARITIES WITH REGARDS TO THE PRIMARY DEVELOPMENT MECHANISM, AGE OF MANIFESTATION, CHARACTER OF THE RUN AND BEHAVIOUR TACTICS.

**KEY WORDS:** EOSINOPHILIC INFLAMMATION, ESOPHAGITIS, GASTROENTERITIS, COLITIS, FOOD ALLERGY.

гия отмечается у 2,5% населения. По данным зарубежных авторов, у детей раннего возраста пищевую аллергию чаще вызывают молоко (2,5%), яйцо (1,3%), арахис (0,8%), лесной орех (0,2%), рыба (0,1%) и морепродукты (0,1%) [1]. Это перекликается с данными отечественных исследователей, показывающих, что у детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией, наиболее часто выявляется гиперчувствительность к белкам коровьего молока (85%), куриного яйца (62%), глютену (53%), белкам банана (51%), риса (50%) [2]. Реже встречается сенсibilизация к белкам гречи (27%), картофеля (26%), сои (26%), еще реже — к белкам кукурузы (12%), различных видов мяса (0–3%).

Динамика прогрессирования пищевой аллергии зависит от своевременности диагностики, верификации и элиминации причиннозначимых пищевых аллергенов. В большинстве случаев пищевая аллергия с возрастом разрешается. В первую очередь это касается основных пищевых аллергенов (яйцо, молоко, пшеница, соя), аллергия к которым почти полностью угасает к 5-летнему возрасту [3]. Проспективные исследования показали, что 85% детей первых 2 лет жизни с аллергией к белкам коровьего молока приобретают к ним толерантность к 3-летнему возрасту, а у 80% детей с аллергией к яйцу толерантность формируется к 5 годам [4].

Пищевая аллергия характеризуется патологической иммунной реактивностью у генетически предрасположенных лиц. В последние годы стало очевидно, что ЖКТ выполняет не только пищеварительную функцию, но и является главным иммунным органом, который на протяжении всей жизни человека взаимодействует приблизительно с 1 тонной белков, каждый из которых обладает разнообразными биологическими функциями. Иммунная система ЖКТ выполняет двойную селективную функцию: осуществляет отбор основных питательных веществ, необходимых для роста и развития организма, и предотвращает развитие патологических иммунных реакций к белкам пищи, которые и проявляются пищевой аллергией. В большинстве случаев иммунная реакция к белкам пищи не развивается благодаря уникальной способности иммунной системы ЖКТ формировать пищевую толерантность. Более 98% потребленных белков при условии сохранности слизистого барьера ЖКТ и адекватности полостного пищеварения подвергаются деградации и последующему всасыванию. Лишь незначительная часть (не менее 2%) всасывается в неизменном виде или как крупные пептиды. После приема пищи чужеродные неизменные белки или пептиды проникают через слизистый барьер и взаимодействуют с Т и В лимфоцитами непосредственно либо через посредников — антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые в ЖКТ представлены макрофагами, дендритными клетками или специализированными микроворсинчатыми эпителиальными клетками (М-клетки).

Клеточный состав этого взаимодействия и определяет дальнейший сценарий развития иммунной реакции — развернутый иммунный ответ или иммунологическая толерантность. Оба пути вовлекают целый набор иммунных механизмов, при котором распознавание антигена Т-клеткой требует комплексного взаимодействия 3 молекул: Т-клеточного рецептора (TCR), пептида-антигена и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса. Процесс распознавания антигена Т-клетками возможен только в том случае, если белок презентуется в комплексе с молекулами МНС на мембране клетки.

Иммунный ответ в организме осуществляется с вовлечением двух основных путей презентации антигена: экзоген-

ного пути, при котором экзогенный антиген подвергается процессингу путем эндоцитоза и презентуется Т-клеткам на мембране АПК в комплексе с молекулами МНС II класса; эндогенного пути, при котором эндогенные антигены подвергаются процессингу в цитозоле и презентуются в мембране клетки-мишени в комплексе с молекулами МНС I класса.

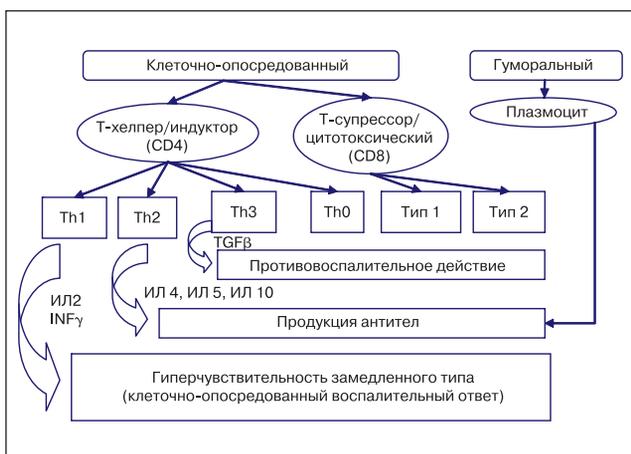
Рецепторный аппарат Т-клеток (TCR) играет центральную роль в определении антигенной специфичности ответа и вызывает активацию клетки-мишени в комплексе с молекулами МНС и пептидом или активацию АПК через ее комплекс антиген-МНС II класса. Для развития полного иммунного ответа для Т-клеток необходимо 2 отдельных сигнала для активации и последующей пролиферации эффекторных клеток: начальный сигнал (сигнал 1), который вызывается взаимодействием комплекса TCR-CD3, и ко-стимулирующий сигнал (сигнал 2), который вызывается взаимодействием молекул CD28 на поверхности Т-клеток и B7 на АПК.

Большинство белков пищи, всасывающихся в тощей кишке, презентуются Т и В лимфоцитам в комплексе с молекулами МНС II класса без участия дендритных клеток. При этом сценарии развития реакции отсутствует ко-стимулирующий сигнал, и это приводит к подавлению активности Т-клеток. Таким образом, не развивается полный иммунный ответ на белок пищи, а формируется иммунологическая толерантность, вызванная супрессорными CD8-лимфоцитами. Однако если белок в малоизмененном виде достигает терминальных отделов подвздошной кишки, подвергается процессингу М-клетками и презентуется дендритными клетками в комплексе с молекулой II класса МНС, то Т-клетки получают оба стимулирующих сигнала, что приводит к развитию полного иммунного ответа с активацией всей иммунной системы, проявляющейся развитием клинической картины пищевой аллергии. При этом Т и В лимфоциты активируются в Пейеровых бляшках и попадают через лимфоидные фолликулы и лимфатическую систему в общий кровоток.

Далее активированные Т и В лимфоциты мигрируют в органы-мишени, к которым относят ЖКТ, кожу, дыхательную систему, центральную нервную систему (ЦНС). Точный механизм этой миграции не известен. Предполагается, что он связан с определенным тропизмом клеток к тканям того или иного органа. Этот тропизм генетически уникален для каждого человека, страдающего аллергией, и обусловлен определенным набором селективных молекул адгезии, которые и направляют Т и В лимфоциты в определенные органы. В органах-мишенях Т и В лимфоциты после встречи с аллергеном активируются и вызывают развитие иммунной реакции с высвобождением биологически активных веществ: антител, vasoактивных пептидов, интерлейкинов (ИЛ), интерферонов (ИФН) и других цитокинов, которые обуславливают постагрессивную реакцию в пораженном органе, что проявляется определенной клинической картиной.

При развитии Т-клеточной активности происходит целая цепь иммунных событий, с участием 2 субпопуляций Т-клеток: Th1-клеток, регулирующих преимущественно клеточно-опосредованный иммунный ответ, и Th2-клеток, регулирующих в основном продукцию антител. Дифференцировка наивных Th0-клеток может идти по любому из 2 возможных путей в зависимости от ряда факторов: генетической предрасположенности, возраста больного, вовлеченных органов-мишеней, природы антигена, воздействия цитокинов, а также продукции трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) Th3-клетками (рис. 1).

**Рис. 1.** Схема созревания Т лимфоцитов и формирования иммунного ответа



Наивные Th0-клетки в присутствии ТФР β, ИФН γ и ИЛ 2 дифференцируются по Th1-пути, тогда как Th2-путь возможен в присутствии ИЛ 4 и ИЛ 5. У лиц с atopической предрасположенностью отмечаются дефицит Th1-ответа и преобладание Th2-пути, что способствует гиперпродукции иммуноглобулина (Ig) E.

Соотношение Th1/Th2, определяющее преимущественный путь иммунного ответа (клеточный или гуморальный), имеет возрастные особенности. Во внутриутробном периоде и на первом году жизни отмечается Th2-сдвиг Th1/Th2-парадигмы, обуславливающий относительную склонность в этот период к гуморальному иммунному ответу. С возрастом усиливается Th1-путь в связи с более интенсивным воздействием на организм ребенка старше 1 года различных бактериальных возбудителей, и баланс Th1/Th2 приближается к таковому у взрослых.

Учитывая феномен Th2-сдвига в Th1/Th2-парадигме у детей первого года жизни, необходимо избегать раннего введения в рацион ребенка чужеродных белков, поэтому предпочтительным видом вскармливания является естественное (материнское грудное молоко). У детей, находящихся на грудном вскармливании, IgA материнского молока не только обеспечивает антимикробную защиту кишечной стенки, но и предотвращает развитие иммунного (потенциально аллергического) ответа на белок, а также обеспечивает становление нормальной микрофлоры кишечника в первые месяцы жизни, что способствует нормализации баланса Th1/Th2. Однако, если новорожденные дети (с естественным Th2-сдвигом) рано начинают получать белки коровьего молока (БКМ), резко возрастает вероятность развития у них иммунологической сенси-

билизации и Th2-опосредованных реакций в виде IgE-опосредованной аллергии к белкам коровьего молока. Эти ранние иммунологические изменения могут иметь серьезные последствия на протяжении всей жизни.

В зависимости от особенностей иммунной реактивности больного человека и природы аллергена аллергическая реакция может развиваться с преимущественным вовлечением различных механизмов, или Th2 IgE-опосредованного, или Th1 не-IgE-опосредованного. Клиническая картина пищевой аллергии служит проявлением иммуно-воспалительного процесса, вызванного взаимодействием пищевых антигенов со структурами лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками того или иного органа-мишени. Они обусловлены относительным дисбалансом Th1/Th2-парадигмы, который и регулирует выраженность пищевой аллергии. В табл. 1 представлены основные проявления IgE-опосредованного, не-IgE-опосредованного и смешанных (IgE/не-IgE) механизмов пищевой аллергии в зависимости от органа-мишени.

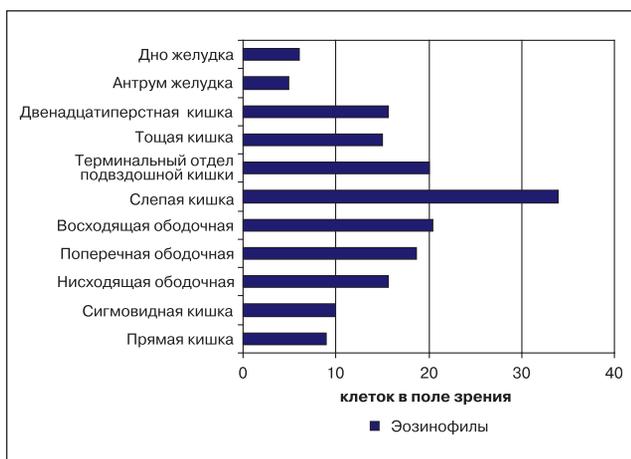
Гастроэнтерологические проявления пищевой аллергии довольно разнообразны и зависят от вида и дозы аллергена, возраста пациента, уровня и глубины поражения ЖКТ. Морфологической основой клинической картины в большинстве случаев является иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей при отсутствии других причин для тканевой эозинофилии таких, как паразитарные заболевания, новообразования, коллагенозы, системные васкулиты, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). К эозинофильным поражениям ЖКТ относятся эозинофильные эзофагит, гастроэнтерит, энтерит, колит, проктит и ряд других состояний. Эозинофилы в норме присутствуют в ЖКТ, селезенке, лимфатических узлах, тимусе и играют важную роль по защите организма от паразитарных инвазий. В пищеварительной системе эозинофилы обычно находятся в собственной пластинке слизистой оболочки практически всех отделов ЖКТ (желудка, тонкой и толстой кишки), за исключением пищевода. В зависимости от отдела ЖКТ нормальное содержание эозинофилов варьирует в широких пределах (рис. 2), при превышении этого уровня следует заподозрить эозинофильное поражение данного органа.

Каждая из клинических форм поражения ЖКТ при пищевой аллергии имеет свои особенности, касающиеся преимущественного механизма развития, возраста манифестации заболевания, характера его течения и тактики ведения пациента. Как уже отмечалось, клиническая симптоматика зависит не только от локализации поражения, но и от глубины эозинофильной инфильтрации. При

**Таблица 1.** Клинические проявления пищевой аллергии в органах-мишенях в зависимости от иммунологического механизма

Иммунологический механизм	Орган-мишень	Клинические проявления
IgE-опосредованный	ЖКТ Кожа Дыхательная система	Гиперчувствительность немедленного типа ЖКТ, оральная аллергическая реакция Острая крапивница, отек Квинке Бронхоспазм; астма; анафилаксия
Не-IgE-опосредованный	ЖКТ Кожа Дыхательная система ЦНС	Целиакия, БКМ-энтеропатия, аллергический энтероколит, колит при естественном вскармливании, проктоколит, проктит Герпетиформный дерматит Heiner-синдром Нарушения поведения
Смешанный (IgE/не-IgE)	ЖКТ Кожа Дыхательная система	Эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит Атопический дерматит Бронхиальная астма с пищевой сенсibilизацией

**Рис. 2.** Нормальный уровень эозинофильной инфильтрации тканей различных отделов ЖКТ [5, 6]



эозинофильных поражениях ЖКТ у детей условно выделяют слизистую, мышечную и серозную формы, хотя в повседневной практике мы чаще имеем дело со смешанными формами, с различной степенью выраженности отдельных компонентов.

Слизистая форма — наиболее распространенная, обычно она проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. Симптоматика при этой форме эозинофильной патологии во многом зависит от уровня поражения ЖКТ. Дисфагия и боли за грудиной — наиболее характерные жалобы при эозинофильном эзофагите; болями в эпигастрии и рвотой обычно проявляется эозинофильная гастропатия. Эозинофильное поражение тонкой кишки характеризуется диареей, иногда с клинической картиной выраженного синдрома мальабсорбции, а при наиболее тяжелых формах возможны существенные потери белка кишечником с развитием гипоальбуминемии и отечного синдрома. Поражение толстой кишки характеризуется наличием дизентериеподобного синдрома с большим количеством слизи и примесью крови в стуле.

Эозинофильное воспаление при мышечной форме эозинофильной гастроэнтеропатии может иметь локальный или генерализованный характер. Наиболее часто патологический процесс локализуется в антральном отделе желудка, вызывая выраженное утолщение желудочной стенки и проявляется клинической картиной обструктивного синдрома. У детей раннего возраста при этой форме симптоматика часто напоминает гипертрофический пилоростеноз. При поражении кишечника отмечается диффузное или сегментарное утолщение стенки кишки, что требует дифференциальной диагностики со стенотической формой болезни Крона. Эозинофильная инфильтрация аппендикса клинически напоминает течение обострения хронического или острого аппендицита.

Серозная форма эозинофильной гастроэнтеропатии протекает достаточно тяжело, но встречается крайне редко. Клинически она проявляется эозинофильным асцитом с признаками разлитого перитонита и выраженным метеоризмом.

Не всегда поражения ЖКТ при пищевой аллергии проявляются выраженной клинической картиной. В ряде случаев употребление определенных пищевых аллергенов, независимо от времени возникновения аллергического процесса, может вызывать скудную, стертую клиническую картину. Кроме того, своевременную диагностику затрудняет рецидивирующий характер течения, при котором обострения могут сменяться довольно продолжительными «светлыми» промежутками.

## **БКМ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ**

В детском возрасте часто гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) этиологически связан с аллергией к БКМ или вторичен по отношению к ней. У детей первого года жизни ГЭР более чем в 30% случаев связан с пищевой аллергией. БКМ-индуцированный ГЭР по своей клинической картине практически не отличается от «классического» ГЭР. Типичными симптомами являются повторяющаяся рвота, проявления со стороны дыхательной системы в виде бронхообструктивного синдрома и повторных пневмоний, в осложненных случаях отмечается выраженная задержка физического развития.

В последние десятилетия в большинстве крупных исследовательских центров Северной Америки, Европы и Азии отмечен существенный рост заболеваемости эозинофильным эзофагитом, как среди детей, так и среди взрослого населения. Эозинофильный эзофагит может диагностироваться в любом возрасте. По данным исследования R. Noel et al., проведенного в 2003 г. среди детского населения штата Огайо, частота эозинофильного эзофагита составила 1 случай на 10 тыс. в год, а его распространенность в этой популяции приближается к 4 на 10 тыс. человек [7]. При подобном исследовании среди взрослого населения Швейцарии частота эозинофильного эзофагита составила около 0,15 случаев на 10 тыс. в год при распространенности этой патологии до 2,9 на 10 тыс. населения [8]. Эти данные показывают, что частота эозинофильного эзофагита сопоставима с таковой при иммунопатологических состояниях — таких, как воспалительные заболевания кишечника. В клинической картине у детей старшего возраста и у взрослых пациентов преобладают жалобы на «ком в горле», поперхивание и другие признаки дисфагии, изжогу, боли в груди, в то время как у детей раннего возраста преобладают срыгивание, тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, раздражительность, беспокойство. Клиническая и эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита неспецифична и практически не отличается от возникающей при «классическом» эзофагите. При диагностике эозинофильного поражения пищевода мало помогают исследование общего IgE, уровень которого часто остается в пределах нормы или слегка повышен; эозинофилия в периферической крови не обязательна, а результаты кожных проб часто отрицательные. На мысль об эозинофильной патологии наводит отсутствие положительной динамики на фоне традиционной медикаментозной терапии, а порой и безрезультативность хирургической коррекции. У таких пациентов часто отмечаются осложненный аллергологический анамнез и отягощенная наследственность по атопии.

Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением. В отличие от «классического» рефлюкс-эзофагита эозинофильный эзофагит не всегда связан с ГЭР. Для него характерно поражение пищевода на всем протяжении, а не только дистального отдела.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода выявляются эозинофильная инфильтрация с участками Т-клеточной активации в слизистом и подслизистом слоях, гипертрофия папиллярной и базальной зон. Морфологические изменения ограничиваются только пищеводом и не выявляются в желудке и двенадцатиперстной кишке. Эозинофильная инфильтрация иногда может отмечаться и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но тогда ее уровень не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при эозино-

фильном эзофагите достигает 15–25 в поле зрения. Правомочность диагноза эозинофильного поражения пищевода может быть подтверждена хорошим лечебным эффектом элиминационной (с удалением из рациона причинных и облигатных аллергенов) или элементной диеты (на основе смеси синтетических аминокислот), а также эффективностью системных или топических стероидных препаратов.

Эозинофильный гастроэнтерит — хроническое заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией стенки желудка, кишечника. При эозинофильном гастродуодените чаще поражается антральный отдел желудка. Антральный гастрит диагностируется при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим изучением биоптата слизистой оболочки, при котором выявляется > 20 эозинофилов в поле зрения. Эозинофильный гастродуоденит часто может сочетаться с инфицированностью *H. pylori*, и один диагноз совершенно не исключает другого. Более чем в 50% случаев эозинофильный гастроэнтерит сочетается с периферической гиперэозинофилией (> 1000 эозинофилов). Клиническая картина представлена болевым синдромом, диареей, рвотой, раздражительностью, нарушением сна, признаками ГЭР, нарушением аппетита и задержкой физического развития. Традиционная эрадикационная и антисекреторная терапия часто бывает неэффективной, а элементная диета позволяет достигнуть состояния ремиссии и поддерживать его. При рефрактерных формах показано применение иммуносупрессивной терапии.

БКМ-индуцированная энтеропатия, аллергическая энтеропатия, аллергический энтероколит являются болезнями детей первого года жизни. Эти не-IgE-опосредованные нарушения главным образом обусловлены Т-клеточными иммунными механизмами, хотя В-клетки также вовлечены в патологический процесс, что доказывает инфильтрация плазматическими клетками, особенно собственной пластинки кишечных ворсин.

БКМ-индуцированная энтеропатия манифестирует чаще в возрасте старше 4 мес и проявляется клиникой типичного синдрома мальабсорбции. Для этого заболевания характерны хроническая профузная диарея, рвота, существенный дефицит массы тела, мышечная дистрофия, большой живот, вторичная задержка физического и нервно-психического развития. Из-за частого сочетания с гипопроотеинемией, могут отмечаться отеки. С учетом возраста, в котором имеется заболевание, и схожести клинической картины часто необходимо проводить дифференциальную диагностику с целиакией, но, как правило, все серологические маркеры целиакии (аутоантитела к тканевой трансглутаминазе, антиретиккулиновые и антиэндомизиальные антитела) отрицательные. Морфологическая картина также напоминает целиакию, отмечается атрофический энтерит с атрофией ворсин, гиперплазией крипт, но в слизистой и подслизистой слоях число эозинофилов повышено.

БКМ-индуцированный аллергический энтероколит чаще отмечается у детей в возрасте от 1 нед до 3 мес. В клинической картине преобладают упорные срыгивания, рвота, выраженный жидкий стул с большим количеством слизи, примесью крови, хотя классический синдром мальабсорбции развивается крайне редко. При отсутствии адекватной терапии и коррекции отмечается задержка физического развития. Как и при БКМ-индуцированной энтеропатии, при БКМ-индуцированном энтероколите исследование общего и специфических IgE неинформативно, кожные пробы также часто отрицательные. Морфологическая картина характеризуется активным иммунным

эозинофильным воспалением слизистой оболочки и подслизистого слоя тонкой кишки. Дифференциальную диагностику в этом случае проводят с аномалиями развития кишечника и кишечной инфекцией.

Аллергический колит, колит при естественном вскармливании, проктоколит являются патологией детей первых месяцев жизни, и проявляются прожилками крови в стуле без других явных признаков заболевания. Большинство из этих детей получают материнское грудное молоко, и лишь в 40% случаев такая клиническая картина отмечается при искусственном вскармливании. Считается, что чужеродные белки, например БКМ, употребляемые матерью, в последующем поступают в молоко и вызывают у ребенка не-IgE-опосредованный аллергический процесс. Клеточно-опосредованные иммунные реакции с преимущественным Th1-ответом и продукцией ИЛ 2 и ИФН $\gamma$  вызывают поражение сегментов толстой кишки. Изменение материнской диеты в виде ограничения употребления коровьего молока позволяет часто решить эту проблему и сохранить грудное вскармливание. При рефрактерных формах показано полное исключение коровьего белка, его замена аминокислотными смесями или немолочными источниками диетического белка.

Эозинофильный проктит также является болезнью детей первых месяцев жизни. В клинической картине отмечаются беспокойство и раздражительность, нарушение у ребенка аппетита, а копрологический синдром представлен разжиженным стулом с примесью крови от небольших прожилок в слизи до тяжелых кровотечений. Кровопотери иногда могут приводить к анемии легкой степени тяжести. При эндоскопическом исследовании обнаруживаются линейные эрозии, отек слизистой оболочки дистальных отделов кишечника, а при гистологическом исследовании определяются признаки иммуновоспалительного процесса с преимущественной эозинофильной инфильтрацией. Однозначного мнения по поводу этиологии и патогенеза эозинофильного проктита нет, считается, что это преимущественно клеточно-опосредованная патология. Заболевание манифестирует в первые недели жизни без видимой причины, большинство заболевших детей находятся на естественном вскармливании [10]. В отличие от другой аллергической патологии элиминационная и элементные диеты часто бывают неэффективными, обострения возможны даже при приеме смесей с глубоким гидролизом белка и на основе синтетических аминокислот. Только применение стероидной и иммуносупрессивной терапии дает относительный положительный эффект.

В отличие от описанной выше патологии БКМ-индуцированным запором чаще страдают дети старше 2 лет. Обычно нарушенной дефекации сопутствуют другие аллергические проявления иотягощенный семейный анамнез по атопии. При длительном течении процесса БКМ-индуцированный запор может сочетаться с анальными трещинами, отеком и гиперемией прямой кишки. По патогенетическому механизму БКМ-индуцированный запор относится к функциональным, связан с нарушением слизеобразования в толстой кишке, что приводит к замедленному пассажу каловых масс в дистальном направлении. Морфологической основой этой патологии являются лимфоцитарная инфильтрация, лимфоидные узлы, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами». Данная патология рефрактерна к традиционной терапии, но на фоне элиминационной диеты отмечается положительная динамика (особенно это касается перианальных поражений).

# Нутрамиген и Прегестимил

## В чем отличие?

### Аллергия/ Непереносимость

- Аллергия/непереносимость белков коровьего молока/белков сои<sup>2</sup>
- Атопический дерматит
- Алиментарно-зависимые колики
- Профилактика аллергии у детей из группы высокого риска<sup>3</sup>
- Элиминационная диета

### Показания

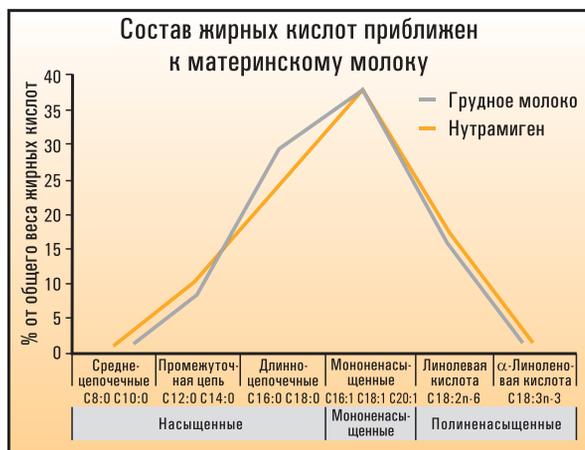
### Аллергия / Нарушение переваривания жиров (мальабсорбция) и нарушение всасывания жиров (мальабсорбция)

- Поливалентная или тяжелая формы пищевой аллергии<sup>4</sup>
- Хроническая диарея<sup>5</sup>
- Незрелость или дисфункция желудочно-кишечного тракта
- Состояние после операции
- Переход от парентерального питания к обычному питанию

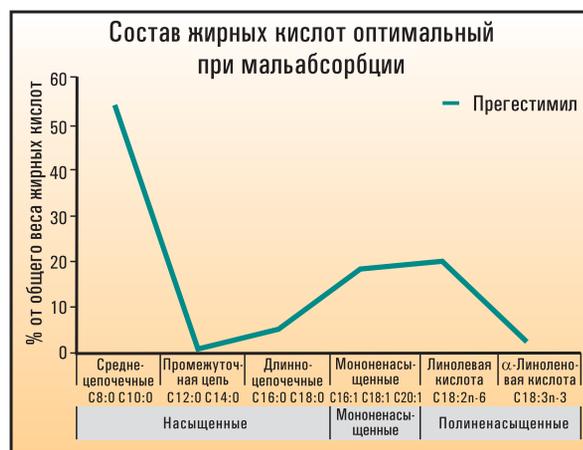
Смесь на основе гидролизата казеина высокой степени гидролиза с длинноцепочечными триглицеридами (ДЦТ)

### Диетотерапия<sup>1</sup>

Смесь на основе гидролизата казеина высокой степени гидролиза с оптимальным соотношением среднецепочечных (СЦТ) и длинноцепочечных триглицеридов



### Профиль жирных кислот



### Продукт



## ДИАГНОСТИКА

Ключевым в диагностике пищевой аллергии является изучение подробного анамнеза заболевания, особенно диетического и аллергологического. Основные пункты в анамнезе, на которых стоит внимательно остановиться, следующие: подозрительный пищевой агент; подвергался продукт термической обработке или был сырым; промежуток между употреблением предположительного аллергена и проявлением реакции; количество продукта, вызывающее появление реакции; частота и повторяемость реакции; динамика клинических симптомов и локализация процесса. Важно также уточнить семейный анамнез, который часто бывает осложнен по atopическим заболеваниям.

Большое значение придается подробному аллергологическому обследованию с изучением всех возможных иммунологических механизмов (кожный тест, радиоаллергосорбционный тест, кожная аллергическая проба, определение специфических IgG, IgA, IgE, реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция торможения миграции лимфоцитов и т.д.). При поражении ЖКТ особое место занимают лабораторные методы, оценивающие повреждение слизистой оболочки кишечника путем оценки кишечной проницаемости (тест с ксилозой, манитолом, рамнозой), а также определения экскреции с калом биологически активных веществ, указывающих на активность процесса (эозинофильного катионного протеина, фактора некроза опухоли и иммуноглобулинов). Основным морфологическим критерием диагностики эозинофильных заболеваний ЖКТ является уровень тканевой эозинофилии. Морфологический диагноз правомочен, если в биоптате эозинофильные лейкоциты составляют не менее 25–50% клеточного инфильтрата или 20–25 эозинофилов в поле зрения.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основным в терапии пациентов с эозинофильными заболеваниями ЖКТ, как и пищевой аллергии, является лечебное питание, ведущими принципами которого являются: определение и элиминация причинно-значимых аллергенов с обязательной их адекватной заменой; индивидуальный подход к составлению элиминационного рациона. Поскольку у детей раннего возраста главным аллергеном является БКМ, основным принципом диетотерапии является полное исключение коровьего молока и продуктов на его основе из рациона ребенка или диеты матери, если ребенок находится на естественном вскармливании. Если у ребенка на грудном вскармливании отмечаются тяжелые проявления аллергии или имеет место поливалентная сенсibilизация, из рациона матери помимо молочных продуктов следует исключить и другие потенциально аллергенные продукты — яйцо, глютен, рыбу, морепродукты. Отчасти положительная клиническая динамика на фоне элиминации аллергенов может быть обусловлена восстановлением барьерной функции слизистой оболочки кишки, что предотвращает чрезмерное поступление в организм других случайных антигенов (потенциальных аллергенов).

Поскольку молоко является важным источником основных питательных веществ для детей раннего возраста, безмолочная диета не может обеспечить нутритивные потребности активно растущего организма, особенно в первые месяцы жизни, когда молоко является основой ежедневного рациона. По мере взросления ребенка его диета расширяется, и доля молока уменьшается. В этот период особенно важно избегать продуктов, содержащих в своем составе БКМ (скрытые источники БКМ), так как да-

же употребление небольшого количества аллергена может вызвать тяжелую клиническую реакцию.

Молоко, полученное не от коровы, а от других млекопитающих (козы, овцы, ослицы, кобылицы и т.д.), может применяться в элиминационной диете у детей с легкими формами аллергии к БКМ или в питании их матерей, если ребенок находится на естественном вскармливании. Однако существует ряд лимитирующих моментов. Во-первых, это — несбалансированный состав данного молока, так, применение козьего молока может привести к развитию фолиеводефицитной анемии, а в молоке ослицы крайне низкий уровень жиров. Во-вторых, велика вероятность перекрестных иммунных реакций на белки коров, овец, коз и т.д. Вследствие высокой гомологичности этих белков, перекрестные аллергические реакции к ним отмечают более чем у 80% пациентов с аллергией к БКМ. В-третьих, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, применение цельного молока у детей в возрасте до 12 мес нежелательно. На российском рынке имеется продукт на основе козьего молока — смесь «Нэнни» (Бибиколь, Новая Зеландия), производители которой рекомендуют использовать ее с первых суток жизни ребенка, однако данный заменитель грудного молока является частично адаптированным и содержит в своей основе сухое козье молоко.

На вопрос «Что является лучшим заменителем молочных смесей?» получить однозначный ответ невозможно. За прошедшее столетие были открыты и применялись разные источники белка, способные заменить БКМ, однако наиболее исследованными и широко используемыми являются изолят соевого белка, гидролизаты казеина, гидролизаты сывороточных белков и смеси синтетических аминокислот.

Идеальный заменитель молока должен иметь сбалансированный состав (обеспечивать потребности детского организма в питательных веществах); приятный вкус (чтобы обеспечить комплаентность терапии со стороны ребенка и родителей) и аналлергенность (не вызывать развитие аллергических реакций).

В клинической практике наиболее широкое применение получили соевые смеси и смеси на основе гидролизатов молочных белков. Оба типа заменителей грудного молока обеспечивают хорошие темпы физического и нервно-психического развития ребенка.

Соевые смеси имеют достаточно приятный вкус, в широком ассортименте представлены на современном рынке заменителей грудного молока (табл. 2); благодаря низкой стоимости они являются достаточно популярным видом заменителей молочных смесей, особенно в странах Северной Америки. Однако хорошо известно, что у детей с аллергией к БКМ довольно быстро развивается вторичная аллергия к соевым белкам (таким же аллергенным, как и БКМ). Поэтому смеси на основе изолята соевого белка не могут широко рекомендоваться для питания детей с предположительной и доказанной аллергией к БКМ. Смеси на основе гидролизатов молочных белков представлены в табл. 3. Их белковый компонент (казеин или сывороточные белки) подвергнут большей или меньшей степени гидролиза. Гидролиз осуществляется с целью снижения аллергенности БКМ. По степени гидролиза все смеси на основе гидролизатов белка делят на 2 группы: смеси с глубоким и частичным гидролизом белка.

Смеси с глубоким гидролизом белка производятся на основе гидролизата белка, частицы которого настолько малы, что обеспечивают выполнение критерия 90% клинической толерантности у детей с доказанной IgE-опосредованной аллергией к БКМ (95% доверительный интервал), который определен Европейским обществом

**Таблица 2.** Химический состав и энергетическая ценность детских специализированных смесей на основе изолята соевого белка (на 100 мл смеси) [9]

Название	Страна	Производитель	Химический состав, г			Калорийность, ккал
			белки	жиры	углеводы	
«Нутрилак-соя»	Россия	Нутритек	1,8	3,6	6,7	67
«Нутрилон-соя»	Голландия	Нутриция	1,8	3,6	6,7	67
«Галлия-соя»	Франция	Данон	1,9	3,5	8,3	72
«Фрисо-соя»	Голландия	Фрисленд	1,7	3,5	7,1	67
«Хумана-СЛ»	Германия	Хумана	2,0	3,6	7,9	72
«Энфамил-соя»	США	Мид Джонсон	1,76	3,7	6,8	68

**Таблица 3.** Смесии на основе гидролизатов белка, зарегистрированные в Российской Федерации

Белковый компонент	Глубокий гидролиз белка		Частичный гидролиз белка	
	название смеси	производитель, страна	название смеси	производитель, страна
Казеиновые	«Нутрамиген» «Прегестимил» «Фрисопеп АС»	Мид Джонсон, США Мид Джонсон, США Фризленд Нутришн, Голландия		
Сывороточные	«Альфаре» «Нутрилон Пепти ТСЦ» «Нутрилак пептиди СЦТ» «Туттели-Пептиди» «Фрисопеп»	Нестле, Швейцария Нутриция, Голландия Нутритек, Россия Валио, Финляндия Фризленд Нутришн, Голландия	НАН ГА 1 и 2 «Нутрилак ГА» Нутрилон Комфорт 1 и 2 Нутрилон ГА 1 и 2 ХиПП ГА 1 и 2 Хумана ГА 1 и 2	Нестле, Швейцария Нутритек, Россия Нутриция, Голландия Нутриция, Голландия ХиПП, Австрия Хумана, Германия

педиатров-аллергологов и клинических иммунологов (ESPAC) и Комитетом по питанию Американской академии педиатрии.

Вопрос об аналлергенности смесей на основе гидролиза белков беспокоит исследователей давно. Более 40 различных белков коровьего молока потенциально могут вызывать развитие аллергии. Наиболее мощными аллергенами являются казеин и сывороточные белки —  $\alpha$ -лактальбумин и  $\beta$ -лактоглобулин. Путем термической обработки и ферментативного гидролиза основные производители заменителей грудного молока стараются максимально снизить аллергенный потенциал белкового компонента смесей, однако эффективность этой работы требует тщательного исследования. В одном из первых научных исследований немецкие ученые путем ряда тестов *in vivo* и *in vitro* попытались оценить потенциальную аллергенность 6 гипоаллергенных смесей: 2 гидролизатов казеина («Нутрамиген» и «Прегестимил», Мид Джонсон), 3 гидролизатов сывороточных белков («Альфаре», «Beba HA» и экспериментальный ультрафильтрат, Nestle) и соево-коллагенового гидролизата («Pregomin», Milupa) [11]. Как показали результаты кожной скарификационной пробы со стандартизированными разведениями всех смесей и коровьего молока, теста связывания специфического IgE в сыворотке большой аллергией к БКМ, теста RAST-ингибирования и пероральной провокационной пробы наиболее ареактогенными являются смеси на основе гидролизата казеина («Нутрамиген» и «Прегестимил»), результаты всех тестов у этих смесей были отрицательными. Хорошие результаты лабораторных проб были получены и для смеси «Альфаре», но при проведении провокационной пробы у 2 из 12 детей было отмечено развитие аллергической реакции немедленного типа. Смесии

«Beba HA», «Good Start HA» и соево-коллагеновый гидролизат («Pregomin») показали свою высокую аллергенность. В другом исследовании авторы попытались оценить в 12 смесях на основе гидролизата молочного белка (6 смесей с глубоким и 6 с частичным гидролизом белка) содержание потенциально аллергенных субстанций, способных вызвать или облегчить развитие аллергических реакций у детей [12]. Датскими учеными на основании физико-химических и иммунохимических методов исследования было показано, что смеси существенно различаются по максимальному размеру содержащихся в них пептидных частиц, но все содержат потенциально аллергенные субстанции (табл. 4). На основании полученных результатов авторы разделили все 12 смесей на 4 группы по мере снижения аллергенности: 1-я — «НАН ГА», «Beba HA»; 2-я — «Aptamil HA», «Aptamil Hypoantigen»; 3-я — «Альфаре», «Нутрилон Пепти», «Nutrilon Pepti Plus», «Pepti Junior», «Profylac», «Pregomin»; 4-я — «Нутрамиген», «Прегестимил». Справедливость этого деления смесей на группы аллергенности подтверждена на клиническом этапе исследования данными кожных и провокационных проб. Многие исследования показывают, что при лечении пищевой аллергии наиболее эффективны смеси на основе глубокого гидролиза казеина, однако значительная разнородность проведенных исследований, небольшое число участвовавших в них пациентов, отсутствие единого подхода в оценке эффективности диктует необходимость проведения крупномасштабных двойных слепых рандомизированных исследований для подтверждения эффективности при лечении пищевой аллергии тех или иных типов смесей на основе глубокого гидролиза молочного белка. Смесии с частичным гидролизом белка содержат пептиды достаточно крупных размеров, которые способны вы-

Таблица 4. Исследование молекулярного веса и остаточной аллергенности смесей на основе гидролизата молочного белка [12]

Продукт	Производитель	Белковый компонент		Максимальная молекулярная масса пептидов, Да	Содержание β-лактоглобулина, мкг/л	Содержание KSTI*, мкг/л	Дот-иммуноблоттинг		
		тип белка	гидролиз				анти-сыворотка	анти-казеин	анти-KSTI*
«НАН ГА» «Beba HA» «Альфаре»	Нестле, Швейцария	Сывороточный	Частичный	> 30 000	48 180	< 3	+++	++	–
		Сывороточный	То же	> 30 000	96 250	< 3	+++	++	–
		Сывороточный	Глубокий	14 000	198	< 3	–	–	–
«Нутрилон Пепти» «Nutrilon Pepti Plus» «Pepti Junior»	Нутриция, Нидерланды	Сывороточный	Частичный	11 000	207	< 3	–	++	–
		Сывороточный	То же	12 000	18	< 3	–	++	–
		Сывороточный	Глубокий	12 000	13	< 3	–	+++	–
«Aptamil HA» «Aptamil Hypoantigen» «Pregomin»	Milupa, Германия	Коллаген + соевый	Частичный	> 30 000	77	12	–	–	+
		Сывороточный + казеиновый	То же	14 000	359	< 3	+	+++	–
		Коллаген + соевый	Глубокий	> 30 000	4,7	< 3	–	–	+
«Нутрамиген» «Прегестимил»	Мид Джонсон, США	Казеиновый	То же	7000	1,1	< 3	–	–	–
		Казеиновый	То же	7000	5,0	< 3	–	–	–
«Profylac»	ALK, Дания	Сывороточный	Глубокий	12 000	23	< 3	–	–	–

Примечание:

\* — Kunitz soybean trypsin inhibitor (соевый ингибитор трипсина Куница).

звать аллергическую реакцию у больных детей, поэтому не могут быть рекомендованы в качестве лечебной смеси при аллергии к БКМ. Их применение с профилактической целью активно изучается, но до сих пор однозначного мнения об их эффективности нет. Не вызывает сомнения профилактическая роль при аллергии к БКМ смесей с высокой степенью гидролиза белка [10].

Стратегической целью профилактики аллергии к БКМ является предотвращение влияния факторов риска у генетически предрасположенных лиц. Профилактические мероприятия состоят из 2 этапов:

- выявление лиц с риском развития пищевой аллергии;
- уменьшение воздействия пищевых аллергенов у детей с atopической предрасположенностью.

С целью исследования профилактической роли различных смесей на основе гидролизатов молочного белка в Германии в 1995–1998 гг. проводилось проспективное двойное слепое рандомизированное исследование (GINI Study), в котором приняли участие 2252 ребенка с генетической предрасположенностью к развитию atopических заболеваний [13]. Согласно линиям рандомизации все дети, участвующие в исследовании, с момента включения в него до возраста 12 мес получали 4 вида смесей: стандартную молочную смесь («Nutrilon Premium», Нутриция), смесь с частичным гидролизом сывороточного белка («Beba HA», Нестле), смесь с глубоким гидролизом сывороточного белка («ХипП ГА», ХипП), смесь с глубоким гидролизом казеина («Нутрамиген», Мид Джонсон). В качестве критериев эффективности профилактического действия смесей оценивали частоту клинических проявлений пищевой аллергии и отдельно — atopического дерматита. Результаты GINI Study показали лучшую эффективность в предотвращении развития пищевой аллергии и atopического дерматита у детей на первом году жизни смесей на основе глубокого гидролиза казеина, которые значительно превосходили в этом плане смеси с частичным и глубоким гидролизом сывороточного белка.

У смесей с глубоким гидролизом белка сохраняется остаточная аллергенность, клинически проявляющаяся у 5–10% детей с аллергией к БКМ, которые не переносят

данный вид лечебных смесей [11]. В этом случае показано применение элементарных диет (диеты на основе смеси синтетических аминокислот).

Смеси на основе синтетических аминокислот применяются у детей с непереносимостью смесей на основе глубокого гидролизата казеина или сывороточных белков. Такие пациенты часто страдают тяжелыми формами аллергических заболеваний (тяжелая экзема или клеточно-опосредованное аллергическое поражение ЖКТ) или имеют поливалентную аллергию и, как следствие, нуждаются в выраженных диетических ограничениях. Данные смеси полностью аналлергенны, совершенно не содержат пептидов, их белковый компонент представлен смесью свободных аминокислот. Главным ограничением для их широкого применения являются высокая стоимость и обычно крайне неприятные органолептические свойства, хотя в последнее время их вкус несколько улучшился.

При недостаточной эффективности лечебного питания в виде монотерапии и невозможности или безрезультатности применения элементарных диет в комплексном лечении пищевой аллергии необходимо применение медикаментозных препаратов. Препаратами первого выбора являются пероральные формы кромогликата натрия, которые достаточно эффективны как при IgE-, так и не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии, резистентных к диетическим мероприятиям [14]. Отечественными учеными накоплен достаточный опыт применения кромогликата натрия, в частности его пероральной формы (Налкром) в лечении пищевой аллергии у детей, но, к сожалению, в настоящее время ни один препарат из этой группы не зарегистрирован в России [15].

Следующей группой препаратов, эффективных при пищевой аллергии, являются H<sub>1</sub>-антагонисты, обладающие способностью стабилизировать мембраны тучных клеток (кетотифен). При длительности курса от 3 нед до 4–6 мес часто отмечается существенная положительная динамика на фоне приема кетотифена в возрастной дозировке, как при кожных формах аллергии, так и при ряде эозинофильных поражений ЖКТ (эозинофильные гастроэнтерит, колит, некоторые формы эозинофильного проктита) [14].

При лечении эозинофильного эзофагита кромогликат натрия, как и кетотифен, недостаточно эффективен. В то же время существенная положительная динамика эозинофильного эзофагита отмечена на фоне приема топического кортикостероида — флутиказона пропионата, который обычно используется при лечении бронхиальной астмы. На фоне его приема в возрастной дозе (по 44 мкг у детей в возрасте 2–4 лет, по 110 мкг — в 5–10 лет и по 220 мкг — в возрасте старше 11 лет 2 раза в сутки) в течение 8 нед отмечается достижение как клинической (к концу 1-й нед приема), так и морфологической ремиссии (существенно уменьшается степень эозинофильной инфильтрации) [16]. Топические кортикостероиды с успехом применяются и при других эозинофильных поражениях ЖКТ у детей с первых месяцев жизни. В частности, отмечена положительная динамика на фоне приема будесонида при некоторых формах аллергического энтероколита и проктоколита [17].

В ряде случаев при тяжелых и рефрактерных формах пищевой аллергии возникает необходимость в использовании системных кортикостероидов и даже иммуносупрессантов (азатиоприн) по жизненным показаниям.

В настоящее время активно изучается применение антицитокиновых и антилейкотриеновых препаратов при некоторых формах эозинофильного поражения ЖКТ. В частности, в западных странах активно изучается эффективность ингибитора экспрессии рецептора лейкотриена (cys-LT1), препарата монтелукаст. Он блокирует дейст-

вие лейкотриена D4, который является специфическим эозинофильным хемоаттрактантом. Показана эффективность монтелукаста при эозинофильном эзофагите и эозинофильном энтероколите [18–20]. Другим активно изучаемым агентом является антиинтерлейкин 5, препарат меполизумаб (mepolizumab) [21]. При проведении открытого клинического испытания антиинтерлейкина 5 у пациентов с эозинофильным эзофагитом показана существенная положительная динамика. На фоне приема препарата меполизумаб отмечено уменьшение периферической и тканевой эозинофилии, исчезновение клинической симптоматики и морфологических изменений в пищеводе. Подобные исследования проводятся и при эозинофильном гастроэнтерите.

Последние несколько лет ознаменованы активным изучением эозинофильных заболеваний пищеварительной системы у взрослых и детей. Стало ясно, что это достаточно частая патология, имеющая свои особенности в диагностике и тактике ведения пациентов. Постоянно пополняются данные о патогенезе этих заболеваний и о тонких молекулярных механизмах, что позволяет разрабатывать новые методы терапии с применением современных генноинженерных технологий. Это требует от врачей различных специальностей активного самообразования с помощью современных печатных и электронных источников информации, а на последипломном этапе медицинского образования — внедрения новых технологий обучения врачей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baral V.R., O'V Hourihane J. Food allergy in children // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — V. 81. — P. 693–701.
2. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Макарова С.Г. Диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Российский аллергологический журнал.* — 2004. — № 4, Приложение.
3. Sampson H.A., Scanlon S.M. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis // *J. Paediatr.* — 1989. — V. 115. — P. 23–27.
4. Dannaeus A., Inganaes M.A. Follow-up study of children with food allergy. Clinical course in relation to serum IgE and IgG antibody levels to milk, egg and fish // *Clin. Allergy.* — 1981. — V. 11. — P. 533–539.
5. Lowichik A., Weinberg A.G. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract // *Mod. Pathol.* — 1996. — V. 9, № 2. — P. 110–114.
6. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2007. — V. 36. — P. 75–91.
7. Noel R., Putnam P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 9. — P. 940–941.
8. Straumann A., Simon H. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115, № 2. — P. 418–419.
9. Методическое письмо «Новые технологии питания детей, больных целиакией и лактазной недостаточности», Москва, 2005.
10. Cavataio F., Guandalini S. Cow's milk allergy. In: Guandalini S., editor / *Essential pediatric gastroenterology, hepatology, & nutrition.* New York: McGraw-Hill; 2005. — P. 175–192.
11. Rugo E., Wahn R., Wahn U. How allergenic are hypoallergenic infant formulae? // *Clinical and Experimental Allergy.* — 1992. — V. 22. — P. 635–639.
12. Rosendal A., Barkholt V. Detection of potentially allergenic material in 12 hydrolyzed formulas // *J. Dairy Sci.* — 2000. — V. 83, № 10. — P. 2200–2210.
13. Von Berg A., Koletzko S., Grubl A. et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111, № 3. — P. 533–540.
14. Suzuki J., Kawasaki Y., Nozawa R. et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* — 2003. — V. 21. — P. 193–197.
15. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии // *PMЖ.* — 2000. — Т. 8, № 18. — С. 739–745.
16. Teitelbaum J., Fox V., Twarong F. et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate // *Gastroenterology.* — 2002. — V. 122. — P. 1216–1225.
17. Tan A.C., Kruiemel J.W., Naber T.H. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric coated budesonide tablets // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — V. 13. — P. 425–427.
18. Attwood S., Lewis C., Bronder C. et al. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast // *Gut.* — 2003. — V. 52. — P. 181–185.
19. Neustrom M.R., Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104. — 506 p.
20. Schwartz D.A., Pardi D.S., Murray A.J. Use of montelukast as steroid sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis // *Dig. Dis. Sci.* — 2001. — V. 46. — P. 1787–1790.
21. Garrett J., Jameson S., Thomson B. et al. Anti-interleukin 5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113. — P. 115–119.

**О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев**

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Применение крема пимекролимуса в терапии атопического дерматита при локализации высыпаний в областях с тонкой и чувствительной кожей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, РАССМОТРЕНЫ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВЫСЫПАНИЙ У ПАЦИЕНТА. ПРИВЕДЕНЫ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ КРЕМА ПИМЕКРОЛИМУСА, В ТОМ ЧИСЛЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА ПРИ НАНЕСЕНИИ НА ЛИЦО И ДРУГИЕ УЧАСТКИ С ТОНКОЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ВЗРОСЛЫЕ, ТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС.

54

### Контактная информация:

Коростовцев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и клинической фармакологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. 8 (812) 274-09-90  
Статья поступила 29.03.2007 г., принята к печати 13.08.2007 г.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с определенной возрастной динамикой и характеризующееся зудом, экзематозными и лихеноидными высыпаниями, сухостью кожи, повышенным уровнем сывороточного иммуноглобулина класса Е и гиперчувствительностью к аллергенным и неаллергенным факторам, провоцирующим обострение. Клинические симптомы заболевания обусловлены аллергическим воспалением с инфильтрацией кожи Т лимфоцитами, эозинофилами и другими клетками.

Распространенность АтД среди детей и взрослых неуклонно возрастает. В развитых странах около 10–15% детей в возрасте до 5 лет страдают АтД. Заболевание часто приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи.

Проявления АтД могут возникнуть в первые дни и недели жизни ребенка. Часто АтД дебютирует после окончания грудного вскармливания и перевода ребенка на питание молочной смесью, в возрасте 2–6 мес. В 50% случаев диагноз АтД уже устанавливается к 1 году жизни [1].

Клинические проявления болезни изменяются с возрастом. «Младенческая» фаза характеризуется клинической симптоматикой экземы. На фоне эритемы появляются папулы и пузырьки, которые вскрываются с образованием эрозий и мокнутием кожи. На участках мокнутия образуются корки, процесс разрешается через шелушение или возобновляется микровезикуляция с мокнутием. Типичная для данного возраста локализация высыпаний: лицо-щеки и лоб, волосистая часть головы, разгибательные поверхности голеней, бедер, предплечий.

В возрасте 9–18 мес происходит трансформация детской экземы в нейродермит. Поражение локализуется на лице (блефарит, хейлит, периоральная область), шее, в локтевых и подколенных сгибах, на запястьях. Высыпания представлены папулами и бляшками, присутствуют вторичные элементы: шелушение, лихенификация, экскориации, трещины. Зуд интенсивный, нередко отмечаются биопсирующие расчесы. Типичные признаки при АтД — складки

**O.V. Trusova, D.S. Korostovtsev**

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Pimecrolimus application in treatment for atopic dermatitis during localization of the skin rash in areas with thin and sensitive skin**

THE LECTURE HIGHLIGHTS THE MODERN APPROACHES TO THE THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN AND ADULTS, AS WELL AS REVIEWS THE PRINCIPLES OF THE EXTERNAL THERAPY PRESCRIPTION WITH REGARDS TO THE LOCALIZATION OF THE RASH ON THE PATIENT'S SKIN. THE AUTHORS PRESENTS THE MOST IMPORTANT FINDINGS OF PIMECROLIMUS CLINICAL TESTS, INCLUDING THE INFORMATION ON THE CREAM EFFICACY AND TOLERANCE IF APPLIED TO THE SKIN ON THE FACE AND OTHER PARTS WITH THIN AND SENSITIVE SKIN.

**KEY WORDS:** ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, ADULTS, THERAPY, PIMECROLIMUS.

Денье–Моргана (дополнительные складки кожи нижнего века), блефарит, трещины кожи за ушами, экзема сосков (односторонняя или двусторонняя).

АтД начинается в первые месяцы жизни с минимальных проявлений и с возрастом приобретает хроническое течение. Мнение о том, что проявления АтД, имеющиеся на первом году жизни, бесследно исчезнут и не нуждаются в активной терапии, в корне ошибочно. Лишь у 60% детей проявления заболевания со временем полностью исчезают, у остальных рецидивы продолжаются в течение длительного времени [1]. Своевременное начало лечения при минимальных проявлениях АтД:

- обеспечивает обратную его трансформацию вплоть до клинического выздоровления;
- предотвращает развитие тяжелых, непрерывно рецидивирующих форм заболевания;
- предотвращает прогрессирование atopической болезни в целом и формирование аллергического ринита и бронхиальной астмы [2].

Комплекс лечебных мероприятий при АтД включает:

- индивидуальный подбор диеты, ограничение провоцирующих факторов: аллергенов домашней пыли, раздражающих веществ;
- уход за кожей (специальные очищающие и увлажняющие средства);
- топическую и системную фармакотерапию;
- просвещение больного и его семьи, включающее понятие о воспалительном характере заболевания, расшифровку причин обострений, обоснование терапии, профилактику стероидофобии.

Современные эффективные и безопасные средства для наружной противовоспалительной терапии АтД — это топические ингибиторы кальциневрина и топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Топические ингибиторы кальциневрина представлены в России препаратом пимекролимусом (Элидел, зарегистрирован в России в 2002 г.), в форме 1% крема. Механизм действия пимекролимуса — подавление транскрипции цитокинов в Т лимфоцитах и других клетках участниках воспаления путем обратимого ингибирования ключевого фермента кальциневрина. Крем применяют 2 раза в день после впитывания предварительно нанесенного увлажняющего средства.

ТГКС высокоэффективны и в течение многих лет считаются стандартом топической терапии АтД. ТГКС наносят 1 раз в день, после впитывания предварительно нанесенного увлажняющего крема. ТГКС в Европе подразделяются на I–IV классы по силе противовоспалительного действия [3]. Возможные нежелательные эффекты ТГКС — в первую очередь кожные: телеангиэктазии, гипопигментация, акне, гипертрихоз, периоральный (розацеаподобный) дерматит, *striae distensae*. ТГКС эффективно тормозят трансляцию провоспалительных медиаторов (цитокинов, простагландинов), но одновременно обратимо подавляют синтез коллагена, вызывая истончение эпидермиса и дермы. Атрофия кожи — наиболее частое нежелательное действие ТГКС, развивающееся при длительном их применении. Кожа в местах нанесения ТГКС истонченная, сухая, со сглаженным рельефом и сниженной пигментацией.

Возможны и системные эффекты ТГКС: угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка роста, повышение риска развития глаукомы, катаракты. Чрескожная абсорбция зависит от дозы и места нанесения ТГКС, всасывание сильнее в себорейных участках (волосистая часть головы, лицо, гениталии) или под повязками (например, под подгузником). При равной абсорбции вероятность нежелательных эффектов выше для препаратов высокой активности.

При выборе топического препарата для пациента учитывают:

1. **Выраженность проявлений АтД.** Выбирают препарат ТГКС нужной активности либо пимекролимус, сопоставимый по противовоспалительному действию с ТГКС I класса. ТГКС характеризуются быстрым наступлением клинического эффекта — уменьшения зуда и выраженности высыпаний можно ожидать в первые дни от начала курса. При применении пимекролимуса зуд и морфологические проявления экземы достоверно уменьшаются к 3–4-му дню [4].
2. **Возрастные ограничения.** У детей рекомендуется применять только ТГКС слабой и умеренной активности и воздерживаться от назначения ТГКС, имеющих в структуре молекулы 1 или более атомов фтора, из-за повышенного риска местных нежелательных эффектов и системной абсорбции. Пимекролимус (Элидел) в России зарегистрирован для применения у детей 3 мес и старше.
3. **Площадь поражения.** Общая площадь нанесения препарата ТГКС не должна превышать 20% поверхности тела. Для пимекролимуса ограничений по площади нанесения нет.
4. **Характер течения АтД** (продолжительность обострений и периодов ремиссии). Мометазона фураат рекомендуется применять не более 2 нед подряд, метилпреднизолона ацепонат — не более 4 нед. Такие курсы достаточны для полного купирования обострения АтД у многих пациентов. Однако при АтД любой степени тяжести нередко случаи непрерывно-рецидивирующего течения, при которых высыпания возобновляются в первые же дни после отмены топического препарата. Доказательные сведения о том, какая терапевтическая тактика в отношении ТГКС в этих случаях безопасна, отсутствуют. Принято считать, что неоднократные курсы ТГКС безопасны, если периоды ремиссии как минимум равны по продолжительности периодам применения ТГКС. Для пимекролимуса ограничений по длительности применения нет.
5. **Локализация высыпаний.** Рекомендуется избегать нанесения ТГКС на губы, в периорбитальной области, в области волосистой части головы, шеи, подмышечных и паховых складок. Если этого не избежать, продолжительность лечения на чувствительных участках ограничивается несколькими днями. Пимекролимус применяется на любых участках кожи.

В клинической практике приходится встречаться с неадекватным применением ТГКС и грубыми нарушениями разумных ограничений. Это случаи самолечения с длительным (более 1 года подряд) нанесением ТГКС, использования ТГКС высокой активности, фторированных соединений у детей, а также применения для лечения периорального дерматита ТГКС, когда они противопоказаны. У таких пациентов развиваются побочные эффекты ТГКС, в первую очередь атрофия кожи. У пациентов с непрерывно рецидивирующим течением АтД не удается полностью купировать обострение за 2–4 нед, а после отмены ТГКС быстро наступает ухудшение, что вынуждает проводить топическую терапию длительно.

С другой стороны, у значительной части пациентов с АтД заболевание не лечится в связи с боязнью или полным отрицанием стероидной терапии. ТГКС применяют лишь в качестве средств резерва при наиболее выраженных обострениях. Как показало международное исследование качества жизни пациентов с АтД (ISOLATE), 49% людей с АтД (или родителей детей с АтД) сомневаются в безопасности ТГКС и оттягивают начало их применения в среднем до 7-го дня обострения [5].

Применение топических противовоспалительных средств на участках с тонкой или чувствительной кожей заслуживает особого обсуждения. С одной стороны, нанесение ТГКС на эти участки нежелательно в связи с повышенным рис-

ком местных побочных эффектов и системной абсорбции. С другой стороны, лицо, области вокруг глаз и рта, за ушами, шея, области кожных складок и сгибов конечностей — участки типичной локализации высыпаний АтД. Высыпания на лице воспринимаются многими пациентами и окружающими людьми как косметический дефект, что причиняет больному дополнительные страдания.

Характерные для АтД дисфункция кожного барьера и макроскопические повреждения кожи (расчесы, трещины, эрозии) способствуют повышенному всасыванию различных веществ с поверхности кожи. И в норме, и при патологии резорбционная способность кожи выше на участках с тонкой кожей.

Предосторожности при назначении топических препаратов на участки тонкой кожи в полной мере относятся к детям, так как у них вся кожа тонкая. Толщина эпидермиса у детей раннего возраста не превышает 0,15–0,25 мм (у взрослых — 0,25–0,36 мм). Средняя толщина всей кожи у детей первых 3 лет жизни составляет 1 мм, от 7 до 14 лет — 1,5–2 мм и лишь к 20–25 годам достигает 3 мм. Роговой слой кожи тонкий (у новорожденного он представлен 2–3 рядами ороговевших клеток). Базальная мембрана, разделяющая эпидермис и дерму, слабо развита. Дерма имеет преимущественно клеточную структуру. Морфологическая неполноценность эластических и коллагеновых волокон дермы отмечается до 6 лет, а полное развитие волокон продолжается до 35 лет. Характерно богатое кровоснабжение кожи с большим количеством поверхностно расположенных кровеносных сосудов. В связи с перечисленными особенностями резорбционная способность кожи ребенка повышена.

Большее соотношение площади поверхности кожи к массе тела у детей (например, у новорожденных — 704 см<sup>2</sup>/кг, у 5-летних детей — 456 см<sup>2</sup>/кг; для сравнения: у взрослых — 221 см<sup>2</sup>/кг) увеличивает степень системной абсорбции, если препаратом обрабатывается немалая доля поверхности кожи ребенка.

С учетом перечисленных анатомо-физиологических особенностей кожи у детей, а также известных нежелательных эффектов ТГКС, ограничивающих их применение на участках тонкой кожи, рассмотрим опыт применения пимекролимуса на участках тонкой и чувствительной кожи, сведения о системной абсорбции, а также местные нежелательные эффекты.

В ряде исследований показано, что для лечения АтД с локализацией на лице и шее у детей в возрасте 3 мес и старше и у взрослых пимекролимус более (!) эффективен, чем традиционная схема, сочетающая ТГКС и увлажняющие средства [6, 9]. При нанесении пимекролимуса ощущение жжения возникало преимущественно на туловище (6,9%), значительно реже — на лице (1,8%) и в складках кожи (0,3%). При нанесении пимекролимуса на лицо случаев раздражения кожи не отмечено [6].

Weise-Riccardi et al. наблюдали 200 пациентов 12 лет и старше с высыпаниями АтД на лице и (или) шее и непереносимостью ТГКС (выражены местные нежелательные эффекты — розацеа, атрофия, телеангиэктазии, периоральный дерматит, аллергические реакции) либо зависимостью от них (ТГКС требовались более 4 дней в нед, длительно). Отобранных по этим критериям пациентов перевели на лечение пимекролимусом, ТГКС были отменены. Через 6 нед у 46,5% пациентов достигнуто очищение кожи лица, отмечена выраженная положительная динамика в отношении блефарита. Полное отсутствие зуда или легкий зуд отмечались в 69% случаев. У пациентов, у которых при включении в исследование была атрофия кожи, в половине случаев отмечено улучшение дерматоскопической картины, ухудшения не зарегистрировано [11]. Данное исследование с вовлечением значимой по объему выборки демонстрирует практический подход к ведению больных АтД с признаками непереносимости ТГКС, или тех, кто из-за упор-

ного течения АтД не может отказаться от применения топического препарата на сколько-нибудь длительное время.

Пимекролимус по сравнению с ТГКС имеет большую молекулярную массу и меньше подвержен чрескожной абсорбции. При нанесении на поверхность кожи 1 г 1% крема, содержащего 10 000 мкг пимекролимуса, в роговом слое оказывается 700 мкг, а в дерму проникает 2 мкг препарата [12]. Однако небольшие количества пимекролимуса при нанесении на кожу попадают в системный кровоток. Чтобы правильно оценить эти количества, необходимо учитывать, что токсичность пимекролимуса в отношении почек, поджелудочной железы и лимфоидной ткани показана на животных при пероральном приеме и концентрации в крови > 100 нг/мл [13]. При АтД пимекролимус показан только для наружного применения, но есть опыт его перорального применения у людей при псориазе. При суточной дозе 60 мг концентрация пимекролимуса в крови в среднем составила 54 нг/мл, токсических эффектов не выявлено [14].

В фармакокинетических исследованиях у взрослых, больных АтД, с большой площадью обработки кремом пимекролимусом в 78% образцов крови концентрация его была ниже порога выявления (0,5 нг/мл), а максимальная концентрация составила 1,4 нг/мл [15]. При наложении окклюзионной повязки на ночь на кисти рук, смазанные кремом пимекролимусом, в 73,6% случаев концентрация его в крови была ниже порога определения (0,1 нг/мл), максимальная концентрация составила 0,91 нг/мл [16].

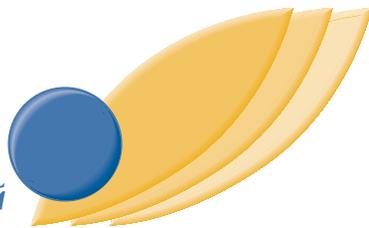
В фармакокинетических исследованиях у детей от 3 мес до 14 лет, в том числе с тяжелым течением АтД и площадью обработки до 92% поверхности кожи, также выявлены крайне низкие или неопределяемые уровни пимекролимуса в крови, но несколько выше, чем у взрослых (наивысший уровень 2,6 нг/мл). При сравнении концентрации в начале и в конце курса терапии (на 4-й и 22-й дни, а также, через 1 год) существенной разницы не выявлено, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата. Не выявлено разницы в степени системной доступности пимекролимуса для детей в возрасте 3–23 мес и старше 2 лет. У детей прослеживается зависимость концентрации пимекролимуса в крови от площади его нанесения, но разница при площади 90 и 10% невелика — всего 0,4 нг/мл [12, 17–20].

Пимекролимус применяли при синдроме Нетертона, на фоне глубоких дефектов кожного барьера; при площади поражения до 99% поверхности тела, концентрация пимекролимуса в крови на всем протяжении курса терапии не превышала 2,4 нг/мл [12]. Синдром Нетертона — тяжелое, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирует с рождения ребенка в форме эритродермии, локализованного или генерализованного врожденного ихтиоза. Другие проявления синдрома — аномалии волос (*trichorhexis invaginata* — «волос-бамбук»), скрученные волосы, волосы с изменчивым диаметром, алопеция, иммунодефицит, гиперэозинофилия, гипериммуноглобулинемия E, экзема, аллергический ринит.

В ряде клинических исследований показано, что пимекролимус обладает стероидсберегающим эффектом [21–24]. У детей первого года жизни с персистирующим АтД (количество дней с чистой кожей — 60–80 за год наблюдения) пимекролимус был эффективен при каждом обострении, и потребность в применении ТГКС полностью отсутствовала в течение года в 63% случаев легкого течения АтД и в 43% случаев АтД средней степени тяжести [11].

Известны такие местные побочные эффекты пимекролимуса, как жжение кожи, гиперемия и раздражение в местах нанесения крема. Частота местных побочных эффектов оценивалась в ряде двойных слепых исследований в сравнении с такой при применении мазевой основы, не содержащей пимекролимуса (табл.).

Для клинициста важно знать, что жжение и раздражение кожи могут появиться в первые дни применения пимекро-



Нестероидный

# ЭЛИДЕЛ

(пимекролимус) крем 1%

Атопический дерматит под контролем



- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита<sup>1</sup>
- Безопасен при длительном применении, не вызывает атрофии кожи<sup>2</sup>
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки<sup>3,4</sup>

... Теперь у нас  
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании Новартис Фарма Сервисез Инк. по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2. Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

1. Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. Drug. 2002; 62 (5): 817–840.  
2. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not include skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. Br J Dermatol. 2001; 144: 507–513. 3. Eichenfield L. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. Am J Acad Dermatol. 2002; 46: 495–504. 4. Lubbe J. et al. Clinical use of pimecrolimus in atopic eczema: a 6-month open label trial in 947 patients. Poster presented at EADV, 2003, Barcelona.

**Таблица.** Частота местных побочных эффектов (в %) в сравнении с мазевой основой, не содержащей пимекролимус

Источник	Пациенты	Пимекролимус 1%		Мазевая основа	
		жжение	раздражение	жжение	раздражение
[6]	Дети 3 мес–18 лет (n = 403)	7,4	2,1	9,5	5
[7]	Дети 1–17 лет (n = 267)	10,4	–	12,5	–
[8]	Дети 3–23 мес (n = 186)	0,8	0	1,6	4,8

лимуса, приблизительно у 1 пациента из 10. Эти явления обычно слабо выражены и проходят самостоятельно, не вынуждая прервать лечение [6–10].

Ни в одном из клинических испытаний пимекролимуса, в том числе длительных, продолжительностью до 2 лет, не отмечено развития атрофии кожи [1].

Таким образом, пимекролимус не обладает клинически значимыми местными нежелательными эффектами и хорошо переносится при нанесении крема на участки с тонкой и чувствительной кожей, в том числе на лице. Препарат характеризуется низкой системной абсорбцией, в том числе, при нанесении на кожу у детей раннего возраста. Эффективное противовоспалительное средство Элидел (Новартис Фарма, Германия) гармонично дополняет существующие терапевтические возможности. В отличие от ТГКС пимекролимус можно использовать на любых участках тела

в течение длительного времени, в том числе на участках с тонкой и чувствительной кожей [1].

У больного АтД на различных участках кожи могут быть высыпания разного характера и разной степени выраженности. У значительной части пациентов пимекролимус эффективен на всех участках высыпаний при каждом обострении АтД. Если это не так, в терапии могут одновременно применяться различные средства противовоспалительного действия: Элидел может заменить ТГКС при легком и умеренном течении АтД, в том числе на участках, где нанесение ТГКС нежелательно (лицо, области вокруг глаз и рта, за ушами, шея, области кожных складок и сгибов конечностей). ТГКС применяются более короткими курсами на тех участках, где проявления АтД носят тяжелый характер. Такой подход к терапии позволяет оптимизировать роль ТГКС и уменьшить риск развития нежелательных явлений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ellis C., Luger T. II Международная согласительная конференция по atopическому дерматиту (ICCAD II) // Аллергология. — 2003. — № 4. — С. 49–59.
- Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при atopическом дерматите у детей. — СПб.: Мед-МассМедиа, 2005. — 76 с.
- Hoeger P.H., Ott H. Противовоспалительная терапия atopической экземы у детей — традиционные стратегии и новые терапевтические возможности // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 39–47.
- Breuer K., Braeutigam M., Kapp A., Werfel T. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopical dermatitis // *Dermatology*. — 2004. — V. 209. — P. 314–320.
- Zuberbier T., Orlov S.J., Paller A.S. et al. Patient perspectives on the management of atopical dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — V. 118. — P. 226–232.
- Pariser D., Paller A., Langley R., Paul C. Efficacy and local tolerability of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopical dermatitis in the face/neck region of pediatric subjects // *J. Invest. Dermatol.* — 2002. V. 119. — P. 348 (Abstr. 845).
- Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopical dermatitis in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — V. 46. — P. 495–504.
- Ho V.C., Gupta A., Kaufman R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopical dermatitis in infants // *J. Pediatrics*. — 2003. — V. 142. — P. 155–162.
- Simon D., Lubbe J., Wutrich B. et al. Benefits from the use of a pimecrolimus-based treatment in the management of atopical dermatitis in clinical practice // *Dermatology*. — 2006. — V. 213. — P. 313–318.
- Трусова О.В., Бальцеревич Н.Б., Жиглинская О.В. и др. Применение крема Элидел в качестве основного противовоспалительного топического препарата у детей первого года жизни с персистирующим течением atopического дерматита легкой и средней степени тяжести // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 15–20.
- Weise-Riccardi S., Ortonne J.-P., Calvieri S. et al. Randomized vehicle-controlled trial of pimecrolimus 1% cream in adults with head and neck atopical dermatitis intolerant of, or dependent on, topical corticosteroid // *J. Invest. Dermatol.* — 2006. — V. 126. — 46 p.
- Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors // *Dermatology*. — 2005. — V. 211. — P. 174–187.
- Paul C., Cork M., Rossi A.B. et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years // *Pediatrics*. — 2006. — V. 117. — 118 p.
- Gottlieb A.B., Griffiths C.E.M., Ho V.C. et al. Efficacy and tolerability of oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — V. 152. — P. 1219–1227.
- Van Leent E.J.M., Ebelin M.-E., Burtin P. et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) in patients with atopical dermatitis // *Dermatology*. — 2002. — V. 204. — P. 63–68.
- Thaci D., Steinmeyer K., Ebelin M.-E. et al. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study // *Dermatology*. — 2003. — V. 207. — P. 37–42.
- Graham-Brown R.A.C., Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data // *Int. J. Clin. Pract.* — 2003. — V. 57. — P. 319–327.
- Harper J., Green A., Scott G. et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopical dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2004. — V. 144. — P. 781–787.
- Allen B.R., Lakhnypaul M., Morris A. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopical dermatitis patients // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — V. 88. — P. 969–973.
- Lakhnypaul M., Davies T., Allen B. et al. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream 1%: minimal systemic absorption in infants with atopical dermatitis during long-term treatment (abstract) // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2002. — V. 129 (Suppl. 1). — 415 p.
- Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopical dermatitis in adults: a six-month study // *Dermatology*. — 2002. — V. 205. — P. 271–277.
- Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopical dermatitis // *Dermatology*. — 2004. — V. 208. — P. 365–372.
- Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Flare reduction in eczema with Elidel (infants) multicentre investigator study group: long-term management of atopical dermatitis in infants with pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 110. — P. 277–284.
- Papp K., Werfel T., Folster-Holst R. et al. Long-term control of atopical dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — V. 52. — P. 240–246.

**О.В. Стенникова, Н.Е. Санникова**

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

## Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики

В СТАТЬЕ АНАЛИЗИРУЮТСЯ СВЕДЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ КАЛЬЦИЯ, НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, РАССМАТРИВАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И КОРРЕКЦИИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, КАЛЬЦИЙ, ОБМЕН, ДЕФИЦИТ, ПРОФИЛАКТИКА.

### Контактная информация:

Стенникова Ольга Викторовна,  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры пропедевтики  
детских болезней Уральской  
государственной медицинской  
академии

Адрес: 620029, Екатеринбург,  
ул. Репина, д. 3.

тел. (343) 371-89-25

Статья поступила 21.03.2007 г.,  
принята к печати 17.08.2007 г.

Роль кальция (Ca) в организме велика, особенно в детском возрасте. Рост и развитие ребенка в значительной мере зависят от состояния минерального обмена, под которым понимается, прежде всего, обмен Ca и фосфора (P) как основных составных элементов сложных апатитов костной ткани [1]. Непременным условием роста скелета и поддержания нормальной жизнедеятельности человека служит постоянное и сбалансированное поступление Ca с пищей [2, 3].

Ca — минерал, содержащийся в организме человека в больших, чем другие ионы, количествах. В среднем в теле человека содержится около 1 кг Ca, 99% которого находится в скелете, 0,87 г — в мышцах, 0,41 г — в коже [4]. Между костной тканью и тканевой жидкостью постоянно происходит обмен Ca. В организме Ca существует в свободной форме (ионизированный), связанной с протеинами, комплексированной с анионами (лактат, бикарбонат, цитрат и др.), что принципиально важно для определения Ca и интерпретации изменений его уровня [5]. Ионизированный Ca составляет около 50% всего его количества в крови и является наиболее информативным показателем кальциевого обмена [3, 5, 6].

Ca выполняет ряд важнейших функций в организме, среди которых [4]:

- формирование костей, дентина и эмали зубов;
- обеспечение процессов сокращения мышц (регулирует трансмембранный потенциал клетки), нервной и нервно-мышечной проводимости;
- участие в коагуляции крови с контролем всех этапов каскада свертывания крови;
- уменьшение проницаемости стенок сосудов;
- регуляция кислотно-щелочного состояния организма;
- активация ряда ферментов и некоторых эндокринных желез, например, усиление действия вазопрессина, гормона, регулирующего тонус сосудов;
- противовоспалительное, антистрессовое, десенсибилизирующее, противоаллергическое действие;
- участие в формировании кратковременной памяти и обучающих навыков;
- активация апоптоза и транскрипционного аппарата клеток.

**O.V. Stennikova, N.Ye. Sannikova**

Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

## Pathophysiological and clinical aspects of the calcium deficit among children. Principles of its prevention

THE ARTICLE ANALYZES THE DATA ON THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF CALCIUM, MOST SIGNIFICANT RISK FACTORS FOR THE PHOSPHO-CALCIUM EXCHANGE DISORDERS IN THE CHILDHOOD, CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE CALCIUM DEFICIT. THE AUTHORS ALSO PRESENT THE MODERN APPROACHES TO THE PREVENTION AND CORRECTION OF THE MICRONUTRIENT DEFICIENCY AMONG CHILDREN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, CALCIUM, EXCHANGE, DEFICIT, PREVENTION.

Большинство функций с участием Ca реализуется на внутриклеточном уровне, поэтому уровень Ca в сыворотке и внеклеточных жидкостях связан с его количеством в мембране и органеллах клетки. Столь широкие физиологические функции Ca предопределяют значительные нарушения роста, развития, адаптации организма к условиям внешней среды, возникающие как при недостаточном, так и при избыточном поступлении Ca в организм [2].

В обычных физиологических условиях обмен Ca складывается из нескольких направлений [7]:

- всасывание в тонкой кишке и поступление в кровоток при участии Ca-связывающего белка;
- перенос с кровью и фиксация в костях скелета (минерализация);
- высвобождение, мобилизация из костей в кровоток;
- поступление в мягкие ткани (нервная, мышечная и др.) и выход из них в кровоток;
- секреция из крови в просвет кишечника и удаление с экскрементами (основной путь выведения Ca из организма);
- секреция с мочой и обратная реабсорбция в почечных канальцах (с мочой выделяется не более 20–30% Ca, выводимого из организма).

Фосфорно-кальциевый обмен в организме регулируется многокомпонентной гормональной системой, важнейшими звеньями которой являются: витамин D и его активная форма 1,25-дигидрокси витамин D (кальцитриол), паратиреоидный гормон, тиреокальцитонин, а также гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других [8]. Благодаря взаимодействию этих регуляторов удается поддерживать постоянство соотношения Ca/P в крови, необходимое для правильного формирования скелета [9].

С метаболизмом Ca тесно связан обмен фосфора. Последний во внутриутробном периоде активно поступает к плоду против градиента концентрации и затем более 80% этого элемента находится в костях. Уровень P в сыворотке крови у детей первого года жизни несколько выше (1,29–2,26 ммоль/л), чем в последующие годы (от 2–14 лет — 0,65–1,62 ммоль/л) [10]. Содержание P в сыворотке крови, в отличие от Ca, может меняться в течение суток. Такие колебания обусловлены приемом пищи и действием паратиреоидного гормона [5, 11].

Паратиреоидный гормон — один из регуляторов фосфорно-кальциевого гомеостаза и костного метаболизма. Он вырабатывается главными клетками околотитовидных желез. Стимуляция секреции паратиреоидного гормона снижает уровень ионизированного Ca в крови по механизму обратной связи. Основное воздействие паратиреоидного гормона на костную ткань — это стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов и остеоцитов, мобилизация Ca из костей. Паратиреоидный гормон является функциональным антагонистом кальцитонина [11, 12].

Кальцитонин — гормон, вырабатываемый C-клетками щитовидной железы. Главным органом-мишенью для него является костная ткань. Основным биологическим эффектом — торможение костной резорбции за счет снижения активности и количества остеокластов. Кальцитонин уменьшает реабсорбцию Ca и P в почечных канальцах, усиливает отложение Ca в костную ткань [7].

Важную роль в обеспечении организма Ca играет витамин D. За последние годы представления о роли витамина D как активного регулятора обмена Ca значительно дополнились данными о преобразовании этого витамина в организме, что привело к изменению взглядов на витамин D. Это единственный из витаминов, который может

синтезироваться самим организмом в коже из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей [1, 13]. Образующийся в коже витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) депонируется в мышцах, печени, жировой ткани и является основным источником витамина D в организме. Около 10% витамина D поступает с пищей — это витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Исходные формы витамина D становятся биологически активными после изменения их структуры в процессе метаболизма. В печени фермент 25-гидроксилаза превращает холекальциферол в 25-OH-D<sub>3</sub> (кальцидиол), который обладает достаточно выраженной активностью. Наиболее активным метаболитом витамина D<sub>3</sub> является 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (кальцитриол), синтезирующийся в почках в результате действия фермента α-гидроксилазы. Кальцитриол рассматривают как быстродействующее гормонально-активное соединение, которое играет важную роль в усилении всасывания Ca в кишечнике и в его доставке к органам и тканям. Кальцитриол оказывает влияние на дифференциацию остеобластов и через них стимулирует активность остеокластов [14, 15]. Т.е. в условиях гипокальциемии витамин D действует на кость аналогично паратиреоидному гормону, временно увеличивая резорбцию костной ткани, и одновременно усиливая всасывание Ca из кишечника. После восстановления уровня Ca в крови до нормы витамин D улучшает качество костной ткани: способствует увеличению количества остеобластов, уменьшает кортикальную порозность и резорбцию кости [16].

Следовательно, биологическое действие активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> заключается в стимуляции кишечной абсорбции Ca и P, активации костного обмена и усилении экскреции Ca с мочой [17].

Таким образом, на сегодняшний день хорошо известна структурная роль Ca, образующего вместе с другими соединениями минеральную основу скелета. Доказано исключительное многообразие биологических эффектов Ca на уровне клетки, обеспечивающих процессы роста, развития, адаптации организма к условиям внешней среды. Описана сложная гормональная регуляция фосфорно-кальциевого метаболизма. Однако недостаточно освещены вопросы фосфорно-кальциевого обмена в раннем детстве и в возрастном аспекте с учетом критических периодов развития, когда велика вероятность возникновения нарушений метаболизма Ca.

Обеспеченность растущего организма Ca зависит от уровня его поступления во внутриутробный и постнатальный периоды. Источником Ca для плода является организм матери. Существуют данные, что у беременных с дефицитом Ca чаще рождаются дети с врожденным рахитом [18, 19]. Не вызывает сомнений, что активность поступления Ca к плоду зависит от его содержания в крови матери, а также от скорости и объема плацентарного кровотока. Осложнения беременности, сопровождающиеся нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, могут способствовать недостаточной передаче Ca от матери плоду [3, 20].

Адекватное количество микронутриентов при полноценном питании беременной женщины играет важную роль в нормальном течении беременности, предупреждении преждевременных родов и благополучном нутритивном статусе новорожденного ребенка. Скорость включения Ca в скелет плода существенно возрастает в последний триместр беременности. Поэтому при преждевременных родах он не получает необходимые для развития компоненты рациона [10, 21]. В связи с этим проблеме фосфорно-кальциевого обмена у недоношенных детей в последние годы посвящен ряд работ, в которых описывается

характер изменений параметров минерального гомеостаза Са-регулирующих гормонов и других показателей здоровья у преждевременно родившихся младенцев [22, 23]. Как уже указывалось ранее, осложнения беременности оказывают негативное влияние на фосфорно-кальциевый обмен. Гестоз — наиболее распространенное и тяжелое осложнение — в ряде случаев приводит к рождению детей с признаками недостаточной минерализации костей, дисгармоничностью развития, склонных к рахиту или имеющих симптомы этого заболевания в период новорожденности [24, 25]. По мере увеличения тяжести гестоза прогрессирует выраженность гипокальциемии.

Наличие экстрагенитальной патологии у матери (гипертоническая болезнь, хронические заболевания почек, печени) по данным литературы, также является значимым фактором риска развития нарушений минерального обмена у плода и новорожденного [20].

Следовательно, на депонировании витаминов и минеральных веществ у ребенка негативно отражаются отягощенное течение антенатального периода, наличие у женщины хронической соматической патологии и нерациональное питание.

Развитие кости после рождения зависит от поступления Са с пищей. Известно, что полноценное питание обеспечивает адекватные процессы роста и развития организма, укрепление здоровья, в том числе нормальный уровень минерализации ткани. Для ребенка до 6 мес основным продуктом питания является грудное молоко, содержание Са в котором прежде всего зависит от характера питания женщины и получения кальцийсодержащих добавок [26]. При условии достаточного обеспечения женщины в период лактации эссенциальными нутриентами младенцу с материнским молоком поступает до 200–250 мг Са ежедневно. Это количество оптимально для роста скелета в данном возрасте [27].

Ряд авторов причиной нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей первого года жизни считает именно недостаточное содержание Са в грудном молоке [28]. В ходе проведенного на Среднем Урале исследования было установлено, что содержание Са и Р в зрелом грудном молоке ниже рекомендуемых ВОЗ показателей в 1,5–2 раза [29]. Таким образом, в настоящее время складывается неблагоприятная ситуация, связанная с отсутствием полноценного питания и профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом микроэлементов.

По мнению зарубежных исследователей, неблагоприятные воздействия в «критические» периоды развития ребенка (внутриутробный, грудной), в частности избыточное или недостаточное питание, дефицит отдельных микронутриентов имеют отдаленные долговременные последствия, касающиеся метаболизма, роста, развития и заболеваемости в старшем возрасте. Эта гипотеза об их «программировании» питанием получила в настоящее время широкое распространение [23].

Рост и развитие кости у детей старше 6 мес, находящихся на грудном вскармливании, зависят не только от получаемого с молоком Са. На минерализацию кости и увеличение линейного роста ребенка после года влияют качество прикорма и состав пищи [30]. Усвояемость Са из пищевых продуктов по данным литературы, составляет 20–30%, из грудного молока 50–70% [1, 31].

К алиментарным факторам, затрудняющим всасывание минеральных веществ, относится избыточное содержание в пище фитиновой кислоты, фосфатов, жиров и щавелевой кислоты, которые могут связывать Са, образуя нерастворимые соединения, плохо всасывающиеся в кишечнике [13]. В литературе сообщается, что раннее введение в

рацион ребенка молочных смесей с добавлением круп или частое употребление злаковых продуктов приводит к снижению всасывания Са и Р в кишечнике, т.е. служит фактором риска развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена [32].

Суточная потребность в Са, по данным ВОЗ, составляет в возрасте до 3 лет — 600 мг, от 4 до 10 лет — 800 мг, от 10 до 13 лет — 1000 мг, от 13 до 16 лет — 1200 мг [4].

Согласно действующим в Российской Федерации нормам, потребление Са для детей в возрасте 1–3 лет должно составлять 800 мг/сут, 4–6 лет — 900–1000 мг/сут, 7–10 лет — 1100 мг/сут, 11–17 лет — 1200 мг/сут [33].

Лучшим пищевым источником Са являются молоко и молочные продукты, которые удовлетворяют физиологические потребности в этом нутриенте на 50–60%. Недостаток молочных продуктов в ежедневном рационе питания детей неизбежно ведет к дефициту Са, способствует постепенному развитию обменных нарушений [13]. Проведенные в России научные исследования показали, что от употребления молока отказывается каждый 5-й ребенок, проживающий в сельской местности. В городах ситуация складывается еще более неблагоприятно, так как большой выбор газированных напитков, соков вообще вытесняет молоко из ежедневного рациона детей, особенно дошкольного и школьного возраста [34].

Данные последних лет свидетельствуют о неадекватности и несбалансированности питания детского населения в условиях дошкольных образовательных учреждениях, школах. Отклонения выражаются в недостаточном содержании в рационах питания основных пищевых веществ, витаминов, минеральных элементов [35]. Исследования выявили наличие среди детского населения кальциевого дефицита. В разных регионах РФ количество таких детей колеблется от 30 до 76% [36, 37]. Большинство авторов указывают на нарушение оптимального соотношения Са и Р в рационах с преобладанием последнего, что, естественно, ухудшает усвоение этих элементов в организме [38]. По данным американских исследователей только 25% мальчиков и 10% девочек ежедневно получают достаточное количество Са [35].

Установлено влияние низкого содержания белка в пище на формирование дефицита Са у детей, так как известно стимулирующее действие белка на всасывание Са в кишечнике [15, 39].

Многие авторы, анализируя фактические рационы питания детей дошкольного и школьного возраста, выявили белковый дефицит, что связано с уменьшением употребления продуктов животного происхождения (рыбы, мяса, творога, молока). Преобладающими в питании были хлебобулочные, кондитерские и макаронные изделия. Обнаружена избыточность рационов по жировому и углеводному компонентам [40, 41].

С учетом изложенного, следует подчеркнуть важную роль фактора питания в развитии изменений кальциевого гомеостаза.

Отечественные и зарубежные источники указывают на связь соматической патологии с нарушениями обмена Са. В ряде случаев указанные нарушения могут стать причиной манифестации таких заболеваний, как кариес, эпилепсия, нарушения ритма сердца, малая ортопедическая патология [42, 43]. Однако спектр хронических соматических заболеваний, приводящих к кальциевому дисбалансу, более широк. Ведущими среди них являются патологические состояния эндокринной системы, почек и органов пищеварения в связи с участием их в регуляции уровня Са и Р в организме. Развитию нарушений фосфорно-кальциевого обмена, по мнению исследователей, способствуют

различные эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, соматотропная недостаточность, сахарный диабет), патология почек (хроническая почечная недостаточность, идиопатическая гиперкальциурия), синдром мальабсорбции (при лактазной недостаточности, целиакии), заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*), ревматические болезни с преимущественным вовлечением опорно-двигательного аппарата [44, 45]. Ряд работ посвящен влиянию гормонально-зависимых заболеваний (болезнь Крона, бронхиальная астма) на состояние кальциевого метаболизма.

По результатам проведенных исследований, при указанных выше заболеваниях, установлено снижение показателей фосфорно-кальциевого обмена. У обследованных детей установлен высокий риск развития остеопении и остеопороза. Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с энзимопатиями тонкой кишки, поскольку желудочно-кишечный тракт играет главную роль в абсорбции Са, витамина D и его метаболитов. Поэтому не удивительно, что нарушения костного и минерального обмена выявляются у пациентов с патологией кишечника [15].

Таким образом, в последние годы ученые активно изучают особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных с разнообразными соматическими заболеваниями, не уделяя достаточного внимания практически здоровым детям. Однако, по данным М.В. Назимовой, О.А. Мясгиной (2004), нарушения кальциевого метаболизма выявляются более чем у 50% здоровых школьников.

Изменения регуляции фосфорно-кальциевого обмена служат причиной различных заболеваний и синдромов гипокальциемии, развивающихся у ребенка. На первом году жизни и в раннем возрасте нарушения, связанные с дефицитом Са, занимают ведущее место. У детей первых лет жизни в большинстве случаев выявляется рахит, обусловленный изменениями регуляции фосфорно-кальциевого обмена и дефицитом витамина D (D-дефицитный младенческий рахит), что объективно связано с особенностями питания и образа жизни ребенка в этот возрастной период. Некоторые авторы считают, что гиповитаминоз D и рахит — неоднозначные понятия [16, 36].

Установить предрасположенность детей к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена можно только на основании анализа неблагоприятных факторов. К развитию рахита у ребенка могут приводить: нерациональное вскармливание, недоношенность, недостаточная двигательная активность. Решающее значение имеют социальные факторы и экологическое неблагополучие. Важную роль в формировании нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста играют факторы риска у матери: возраст до 17 или старше 35 лет, несбалансированное по основным пищевым нутриентам питание в период беременности, недостаточные инсоляция и двигательный режим, наличие экстрагенитальной патологии, отягощенный ante- и интранатальный периоды [46].

Данные о распространенности рахита весьма противоречивы. Несмотря на проводимую в течение многих лет специфическую профилактику этого заболевания у детей раннего возраста (преимущественно в первый год жизни), его частота остается высокой, составляя от 30 до 66% [10]. Другие авторы указывают на наличие рахита у 50–70% младенцев первого года жизни в России [16]. По мнению В.Ф. Демина, у 100% детей грудного возраста можно диагностировать легкую степень этого заболевания и у 25–55% — рахит средней степени тяжести. Следо-

вательно, рахит остается и в наши дни серьезной проблемой у детей грудного и раннего возраста.

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных рахиту, у педиатров до настоящего времени нет единого представления о механизме развития этой патологии. В связи с углублением изучения метаболических аспектов рахита расхождение во взглядах на эту проблему не уменьшилось, а наоборот, увеличилось.

Нерешенным остается и вопрос о классификации рахита. Сегодня педиатры используют хорошо известную классификацию С.О. Дулицкого (1947). Однако, по мнению ряда авторов в современных условиях она требует уточнения [47].

Попытку пересмотра классификации рахита предприняли Е.М. Лукьянова и соавт. (1988). Ученые объединили разные по этиологической сущности витамин — D-дефицитный рахит и рахитоподобные заболевания и, предложили выделять при младенческом рахите кальцийпенический, фосфопенический варианты и вариант без отклонений от нормы уровня Са и Р в сыворотке крови. Но большинство авторов отмечают, что речь при этом идет не о вариантах заболевания, а о стадиях метаболических расстройств в развитии рахита [46].

Клиническая картина рахита хорошо известна. Следует лишь подчеркнуть, что он развивается в первые месяцы жизни ребенка и первоначально характеризуется функциональными изменениями со стороны центральной и вегетативной нервной системы (раздражительность, беспокойство, потливость, пугливость, нарушения сна). Постепенно в патологический процесс вовлекается костная система: сначала обнаруживаются признаки остеомалии (мягкость краев большого родничка, повышенная податливость костей черепа, краниотабес), а затем и деформации грудной клетки, искривления трубчатых костей конечностей. Зубы прорезываются несвоевременно, беспорядочно. Развивается мышечная гипотония, сопровождающаяся нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта и появлением склонности к запору. Современный рахит чаще имеет подострое течение с медленным развитием рахитического процесса. Со стороны костной системы преобладают явления остеонной гиперплазии («рахитические четки», «браслеты», «нити жемчуга»). При прогрессировании заболевания выявляются биохимические (гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы) и рентгенологические признаки рахита (остеопороз, бокаловидные расширения метафизов, размытость и нечеткость зон обызвествления) [10, 16, 48].

Рахитические изменения скелета могут отмечаться при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями кишечного всасывания (целиакия, муковисцидоз и др.), болезнях обмена веществ (цистинурия, тирозинемия), дефиците ряда микроэлементов, длительном приеме противосудорожных препаратов. Наиболее выраженные изменения костной системы наблюдаются при рахитоподобных заболеваниях (тубулопатиях). Последние фенотипически очень похожи на витамин D-дефицитный рахит, но этиологически связаны с наследственными дефектами. Наследственные заболевания и синдромы являются нозологическими единицами и манифестируют у детей старше года. К рахитоподобным заболеваниям относятся: витамин D-зависимый рахит 1-го и 2-го типа, витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет), почечный тубулярный ацидоз, синдром Тони–Добре–Фанкони, цистиноз. В литературе достаточно полно освещены клинико-рентгенологическая картина, характер нарушений фосфорно-кальциевого

# Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов

обмена и его связь с функциями почек и процессами всасывания Са и Р в кишечнике при указанных заболеваниях. Диагностика тубулопатий хорошо разработана и доступна [1].

По данным исследователей к дошкольному возрасту обнаруживаемые признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена проявляются: патологическим изменением осанки, единичным или множественным кариесом зубов, замедленным появлением сменного прикуса, изменением формы грудной клетки, Х- и О-образными деформациями нижних конечностей, снижением мышечного тонуса. За рубежом и в России нарушения кальциевого обмена у детей старше 3 лет предпочитают называть терминами «остеопения», «остеопороз», «остеомалация». Эти понятия достаточно четко очерчены и разграничены; как варианты нарушений кальциевого метаболизма они служат клиническим проявлением и витамин D-дефицитного рахита, и рахитоподобных заболеваний [1, 49].

Эпидемиологические исследования, проведенные Л.А. Щеплягиной и соавт. (2002), показали, что остеопения (снижение показателей костной массы) имеется у 7–42% детей в возрасте 5–16 лет. При этом следует помнить о том, что недостаток поступления Са в организм может длительно не проявляться клинически. В дальнейшем недиагностированный скрытый дефицит Са нередко становится причиной остеопении, а в критические периоды жизни ведет к остеопорозу [3, 50].

Таким образом, отягощенное течение беременности, отсутствие предобеспечения нутриентами, хроническая соматическая патология у матери и ребенка, нерациональное вскармливание и другие неблагоприятные факторы способствуют формированию нарушений фосфорно-кальциевого обмена в детском возрасте. Признаки дефицита Са в виде изменений костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата встречаются в динамике роста у достаточно большого количества детей. По мнению большинства авторов, такие нарушения требуют медикаментозной коррекции или профилактического лечения с обязательным учетом возрастных особенностей детского организма.

Согласно методическому письму МЗ РФ (1990) профилактические мероприятия в отношении рахита рекомендуется начинать в антенатальном и продолжать в постнатальном периоде. Основой антенатальной профилактики является рациональное питание беременной с использованием специализированных молочных продуктов, обогащенных белком, витаминами и микроэлементами, которые способны предупредить нарушения фосфорно-кальциевого обмена и у женщины, и у плода. При отсутствии таких продуктов авторы рекомендуют применять поливитаминные препараты, содержащие Са и витамин D, для нормализации показателей минерального обмена и снижения риска возникновения остеопенического синдрома у детей [10, 16].

Большое внимание в литературе уделяется постнатальной неспецифической профилактике. Лучшим для ребенка первых 2 лет жизни является грудное вскармливание при условии правильного питания кормящей женщины. Отечественные и зарубежные исследователи доказали, что в период лактации целесообразно продолжить прием витаминно-минеральных комплексов или специализированных молочных напитков, начатый еще в период беременности [19, 28, 30].

Авторы придерживаются единого мнения о необходимости при отсутствии грудного молока назначать максимально адаптированные смеси, содержащие витамин D, Са и Р в оптимальном соотношении [21, 30, 32].



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 костей и зубов



Какая рекомендуется доза таблеток Кальцинова?

- дети от 2 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, черники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток  
Регистр. свид. МЗ РФ П№015024/01-2003 от 19.06.2003

www.krka.ru



На первом году жизни с целью предотвращения нарушенной фосфорно-кальциевого обмена важно своевременно назначать ребенку пищевые добавки и прикорм. Так, известно, что отказ от введения указанных продуктов до 6-месячного возраста, в соответствии с рекомендациями по свободному вскармливанию способствует появлению и усугублению клинических проявлений рахита [33].

Больше всего спорных вопросов остается по проведению специфической постнатальной профилактики рахита. По мнению большинства авторов, профилактику рахита следует проводить физиологическими дозами 400–500 МЕ витамина D на первом и втором годах жизни ребенка, руководствуясь данными Методических рекомендаций МЗ РФ (1990) [51]. Ряд исследователей считают дозу 1000 МЕ профилактической для детей из группы риска по развитию нарушений фосфорно-кальциевого обмена [10, 16].

Таким образом, только комплексный подход к профилактике витамин D-дефицитного рахита, включая антенатальную профилактику, раннее назначение витамина D и рациональное вскармливание, позволит предотвратить развитие указанного патологического состояния у детей первых 3 лет жизни.

Для проведения специфической профилактики и лечения рахита многие годы используются различные препараты витамина D (эргокальциферол или холекальциферол). Длительное время педиатры назначали масляный или спиртовой раствор витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Однако формы выпуска этих препаратов неудобны для использования из-за сложности дозирования. В 60–70 гг. XX века, по данным литературы, применение препаратов витамина D<sub>2</sub> привело к всплеску заболеваемости гипervитаминозом D среди детского населения [52].

С начала 1990-х годов на российском рынке появился новый и более безопасный водорастворимый витамин D<sub>3</sub>, содержание его в одной капле — 500 МЕ. Опубликовано много статей о преимуществах данного препарата витамина D<sub>3</sub> по сравнению с существующими формами эргокальциферола. Однако, некоторые авторы и сегодня не сомневаются в эффективности и безопасности масляных растворов витамина D<sub>2</sub> и продолжают применять их на практике [10].

Тем не менее, большинство исследователей и практических врачей предпочитают назначать детям наиболее современные формы витамина D<sub>3</sub> [47]. По мнению ряда авторов для профилактики и лечения рахита перспективным является применение масляных растворов витамина D<sub>3</sub>. Благодаря жировому составу он хорошо всасывается, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора не только для профилактики рахита у здоровых детей, но и для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена при хронической патологии желудочно-кишечного тракта, в том числе при синдроме мальабсорбции [16]. Отсутствие эффекта от лечебных доз

витамина D в течение месяца указывает на возможное развитие витамин D-резистентного рахита [1, 46].

Результаты массовых обследований детей старшего возраста свидетельствуют о недостаточном потреблении ими витаминов и микроэлементов, причем глубина их дефицита сохраняется не только в зимне-весенний период, но и в более благоприятные летние и осенние месяцы. С целью коррекции микронутриентной недостаточности авторы считают необходимым регулярный прием витаминно-минеральных комплексов или включение в рацион специализированных продуктов питания, обогащенных полным спектром витаминов и микроэлементов. Так, специалистами института питания РАМН разработаны концентраты витаминизированных напитков с солями железа, Ca и магния для профилактики витаминно-минерального дефицита [52].

В литературе имеются данные об использовании витаминно-минерального комплекса «Кальцинова» (KRKA, Словения) для нормализации показателей кальциевого обмена у детей дошкольного возраста с нарушением осанки и сколиозом [53]. В состав витаминного препарата, рекомендованного Союзом педиатров России, введены физиологические дозы Ca, P, витаминов D, A и C, важных для процессов формирования костей. Исследования, проведенные Л.А. Щеплягиной и соавт. (2001), показали, что назначение витаминно-минерального комплекса «Кальцинова» детям по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 мес), приводит к существенному улучшению показателей костного метаболизма. Анализировали уровень Ca, P, магния, цинка в сыворотке крови и моче, а также уровень остеокальцина, C-концевых телопептидов, щелочной фосфатазы в сыворотке крови и оксипролина в моче. Особенно значимым явилось повышение средних показателей остеокальцина, что свидетельствовало об активации функции остеобластов. Результаты проведенного исследования доказывают, что «Кальцинова» может считаться препаратом выбора для коррекции нетяжелых нарушений костного метаболизма у дошкольников с патологией опорно-двигательного аппарата. Витаминно-минеральный комплекс «Кальцинова» рекомендован ведущими специалистами Союза педиатров России.

Таким образом, приведенные выше данные о физиологической роли Ca и широкой распространенности нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей убедительно свидетельствуют о необходимости оптимизации потребления макро- и микронутриентов с учетом периодов детского возраста. Наибольший эффект наблюдается в случае применения Ca в комплексных препаратах с витаминами, в том числе с витамином D и его активными метаболитами, а также в составе витаминно-минеральных комплексов. В качестве альтернативы могут использоваться специализированные молочные продукты детского питания, обогащенные кальцием и витамином D.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия: лекция для врачей. Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии. — М., 1998. — 58 с.
- Шилина Н.М., Кость И.Я. Современные представления о физиологической роли Ca и его значение в питании детей // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 7–10.
- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и развитие кости // Рос. педиатр. журн. — 2002. — № 1. — С. 34–36.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы — М.: АЛЕВ-В, 2003. — 670 с.
- Базарный В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена кальция // Вестник ОКБ № 1 г. Екатеринбурга. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 36–38.

6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: «Беларусь», 2000. — Т. 2. — С. 281–289.
7. Sahota O., Hosking Update on calcium and vitamin D metabolism D // *Curr. Orthop.* — 1999. — V. 13, № 1. — P. 53–63.
8. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety // *The American J. of Clinical Nutrition.* — 1999. — V. 69. — P. 842–856.
9. Шицкова А.П. Метаболизм кальция и его роль в питании детей — М.: Медицина, 1984. — 107 с.
10. Романюк Ф.П., Алферов В.П., Колмо Е.А. и др. Рахит: пособие для врачей. — СПб., 2002. — 64 с.
11. Mc Kane W.R. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — V. 81. — P. 1699–1703.
12. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — 196 с.
13. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей // *Вопросы детской диетологии.* — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 40–49.
14. De-Luca H. Osteoporosis and the metabolites of vitamin D // *Metab. Clin. Exper.* — 1990. — V. 39, № 1. — P. 3–9.
15. Martin T.J. Bone structure and cellular activity. — Chapman and Hall Medical London, 1998. — P. 1–28.
16. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Современные подходы к профилактике и лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей: пособие для врачей. — М.: РМАПО, 2000. — 28 с.
17. Белых О.А. Функционально-метаболическая оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2000. — 25 с.
18. Нетребенко О.К. Некоторые эссенциальные микронутриенты в питании недоношенных детей — М., 2004. — 136 с.
19. Щербавская Э.А., Гельцор Б.И. Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода и новорожденного при осложненной гестозом беременности // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2004. — № 1. — С. 10–15.
20. Кустарков В.Н. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 159 с.
21. Anai T. Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein: a report of two cases // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 1999. — V. 25. — P. 63–67.
22. Рывкин А.И., Чашина Н.Н. Фосфорно-кальциевый гомеостаз и остеопения у недоношенных // *Вестник Ивановской мед. академии.* — 1996. — Т. 1, № 3–4. — С. 45–47.
23. Singhal A., Fewtrell C., Cole T. Aetal Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm // *Lancet.* — 2003. — V. 361, № 28. — P. 2248–2249.
24. Григорьев К.И., Запруднов А.М. Рахит у детей // *Медицинская помощь.* — 2000. — № 4. — С. 3–5.
25. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Снижение минеральной плотности кости у детей // *Лечащий врач.* — 2002. — № 9. — С. 9–11.
26. Dawson-Hughes B. Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health // *Osteoporosis Int.* — 1998. — № 8. — P. 30–34.
27. Мазурин А.В. И.М. Воронцов. Пропедевтика детских болезней. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. — 928 с.
28. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. Безопасное материнство. — М.: Триада-Х, 1998. — 531 с.
29. Вахлова И.В., Санникова Н.Е., Байков Ю.М. Региональные особенности естественного вскармливания на Урале. Питание детей XXI века: Материалы I всероссийского конгресса с международным участием. Москва, 14–17 марта 2000 г. — М., 2000. — 48 с.
30. Eds J., Bonjour P., Tsang R.S. et al. Nutrition and Bone Development // *J. Bone. Mineral. Res.* — 2001. — V. 16, № 4. — P. 774–781.
31. Бахтурина Г.И., Алямовский Г.И. Применение кальцийсодержащих пищевых добавок в профилактике кариеса зубов у детей дошкольного возраста. Сб. трудов V съезда Стоматологической ассоциации России. Москва, 14–17 сентября 1999 г. — М., 1999. — С. 41–42.
32. Bainbridge R.R., Mimouni F.B., Landi T. et al. Effect of rice cereal feedings on bone mineralization and calcium homeostasis in cow milk formula fed infants // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1996. — V. 15, № 4. — P. 383–388.
33. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коны. — М.: МИА, 2004. — 662 с.
34. Шилин Д.Е. Молоко как источник кальция в питании современных детей и подростков // *Педиатрия.* — 2006. — № 2. — С. 68–74.
35. 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.
36. Sutor C.W. Using Dietary Reference Intake-based methods to estimate the prevalence of inadequate nutrient intake among school-aged children // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2002. — V. 102, № 4. — P. 530–536.
37. Кудря Л.И. Протективная роль питания детей дошкольного возраста в условиях Европейского Севера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1996. — 30 с.
38. Лобанова Ю.Н. Оценка обеспеченности макро- и микроэлементов детей дошкольного возраста с помощью многоэлементного анализа волос // *Вопросы детской диетологии.* — 2003. — Т. 1, № 6. — С. 76–77.
39. Bosscher D., Van Cauwenbergh R., Van der Auwera J.C. et al. Calcium, iron and zinc availability from weaning meals // *Acta Paediatr.* — 2002. — V. 91, № 7. — P. 761–768.
40. Колпакова Н.И., Шигапов Р.М. Организация питания детей в дошкольных образовательных учреждениях Зеленодольска. Материалы Поволжско-Уральской научно-практической конференции. Казань, 11 июня 1999 г. — Казань, 1999. — Т. 2. — С. 68–70.
41. Истомин А.В., Михайлов И.Г. Гигиеническая характеристика питания детей в детском дошкольном учреждении северного региона // *Педиатрия.* — 1996. — № 4. — С. 19–22.
42. Герасимова М.М., Бабочкина О.О. О роли кальция в патогенезе эпилепсии у детей // *Агрокурорт.* — 2001. — № 1. — 29 с.
43. Кривошапкина Д.М., Ханды М.В., Шабалов Н.П. и др. Особенности метаболизма кальция у детей г. Якутска с малой ортопедической патологией. Актуальные проблемы педиатрии: Материалы IX Конгресса педиатров России. Москва, 10–12 февраля 2004 г. — М., 2004. — 224 с.
44. Задворный И.П. Экскреция оксалатов, кальция, фосфора, мочевой кислоты с мочой при хроническом колите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2001. — 27 с.
45. Костик М.М., Воронцов И.М., Ларионова В.И. и др. Остеопенический синдром в детской ревматологии. Актуальные проблемы педиатрии: Материалы IX Конгресса педиатров России. Москва, 10–12 февраля 2004 г. — М., 2004. — 217 с.
46. Неудахин Е.В., Агейкин В.А. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе // *Педиатрия.* — 2003. — № 4. — С. 95–97.
47. Самсыгина Г.А. По поводу статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе» // *Педиатрия.* — 2003. — № 4. — С. 107–108.
48. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей. — М., 1998. — 80 с.
49. Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М. и др. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии. — СПб., 2002. — 49 с.
50. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // *РМЖ.* — 2003. — Т. 11, № 27 (199). — С. 1554–1556.
51. Профилактика и лечение рахита: методические рекомендации / Министерство здравоохранения СССР. — М., 1990. — 34 с.
52. Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б., Воробьева В.М. и др. Новые специализированные продукты в профилактике микронутриентной недостаточности. Питание детей XXI века: материалы I всероссийского конгресса с международным участием. Москва, 14–17 марта 2000 г. — М., 2000. — 95 с.
53. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. Витаминно-минеральная коррекция костного метаболизма у детей // *РМЖ.* — 2001. — № 4. — С. 43–46.

П.Ф. Литвицкий

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Иммунopatологические синдромы

НАСТОЯЩАЯ ПУБЛИКАЦИЯ — ВТОРАЯ В СЕРИИ КРАТКИХ ЛЕКЦИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИКЕ СИСТЕМЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА ИНДИВИДУАЛЬНЫМ И ПОСТОЯННЫМ АНТИГЕННЫМ СОСТАВОМ ОРГАНИЗМА, А ТАКЖЕ — НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ У ЧЕЛОВЕКА ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ: АЛЛЕРГИИ, ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ, ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, БОЛЕЗНЕЙ ИММУННОЙ АУТОАГРЕССИИ. В ПЕРВОЙ ЛЕКЦИИ БЫЛИ ПРОАНАЛИЗИРОВАНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА. НИЖЕ ОБСУЖДАЮТСЯ ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И СОСТОЯНИЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АЛЛЕРГИЯ, МЕДИАТОРЫ АЛЛЕРГИИ, ЦИТОКИНЫ, МЕМБРАНОАТАКУЮЩИЙ КОМПЛЕКС, ГИПОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ.

### 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 18.05.2007 г.,  
принята к печати 20.08.2007 г.

66

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И СОСТОЯНИЯ

Расстройства механизмов иммунобиологического надзора за индивидуальным и однородным антигенным составом организма проявляются разнообразными иммунопатологическими состояниями: аллергией, иммунодефицитами, патологической толерантностью, реакциями «трансплантат против хозяина», болезнями иммунной аутоагрессии (рис. 1). Наиболее частым и клинически значимым из них является аллергия.

Рис. 1. Типовые нарушения



### Общая характеристика аллергических реакций и состояний

Аллергия выявляется не менее чем у 10–20% населения. Заболеваемость различными формами аллергии прогрессирующе возрастает: аллергические болезни уступают лидерство только сердечно-сосудистым, онкологическим и инфекционным болезням.

Развитие иммунопатологических процессов нередкое явление при многих болезнях у детей. Эти процессы и состояния могут быть либо одним из инициальных и/или центральных звеньев патогенеза заболеваний, либо их результатом. Они развиваются как следствие первичного (наследуемого или врожденного) либо вторичного (приобретенного) дефекта одного или нескольких

P.F. Litvitsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Immune-associated syndromes

THE PRESENT PUBLICATION IS THE SECOND IN A SERIES OF THE BRIEF LECTURES DEDICATED TO THE CHARACTERISTICS OF THE SYSTEM OF THE IMMUNOBIOLOGICAL CONTROL OVER THE INDIVIDUAL AND CONTINUOUS ANTIGENIC CONTENTS OF THE BODY, AS WELL AS IMMUNE-ASSOCIATED SYNDROMES MOST RECURRENT AMONG PEOPLE: ALLERGIES, IMMUNODEFICIENCY STATES, PATHOLOGICAL TOLERANCE, AND IMMUNE SELF-AGGRESSION DISEASES. IN THE FIRST LECTURE, THE AUTHOR ANALYZES THE MODERN DATA ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE IMMUNOBIOLOGICAL SUPERVISION SYSTEM. BELOW IS THE OVERVIEW OF AETIOLOGY, PATHOGENY AND PRINCIPLES OF THERAPY FOR THE ALLERGIC RESPONSES AND STATES.

**KEY WORDS:** ALLERGY, ALLERGY TRANSMITTERS, CYTOKINES, MEMBRANE ATTACK COMPLEX, HYPOSENSITIZATION.

звеньев системы иммунобиологического надзора, обеспечивающей в норме эффективный иммунный ответ и поддерживающей (благодаря этому) постоянный и однородный генетический и антигенный состав органов и тканей. О существенной роли иммунопатологических процессов в развитии ряда заболеваний у детей свидетельствуют факты нарушения механизмов регуляции иммунного ответа, наличия в тканях и жидких средах организма специфических антигенов и иммуноглобулинов, иммунных комплексов, Т и В лимфоцитов, медиаторов аллергических реакций и болезней иммунной аутоагрессии, признаков иммунодефицитных состояний.

В норме система иммунобиологического надзора (ИБН) обеспечивает эффективный иммунный ответ и поддержание (благодаря этому) постоянного и однородного генетического и антигенного состава организма. При обнаружении носителя чужеродной антигенной информации (вируса, бактерии, паразита, опухолевой клетки, аномального белка и др.) система ИБН, как правило, обеспечивает его нейтрализацию, деструкцию и удаление из организма.

Иммунные реакции, однако, не всегда протекают по этой схеме. Нередко в ходе их реализации одновременно повреждаются и разрушаются собственные клетки и ткани. Это сопровождается расстройством функций многих органов и физиологических систем. Такой тип иммунных реакций получил название реакций измененной, аномально повышенной чувствительности (гиперчувствительности). Австрийский патолог фон Пирке в 1906 г. предложил для обозначения этих реакций термин «аллергия» (что означает: «иная», «другая» — по сравнению с иммунитетом — реакция).

Аллергия представляет собой патологическую форму иммуногенной реактивности. Она развивается, как правило, в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным антигеном и сопровождается изменением (обычно — повышением) чувствительности к данному антигену.

Важно, что аллергические реакции характеризуются обязательным обнаружением и часто (но не всегда!) деструкцией и элиминацией чужеродного антигена из организма. Однако при этом всегда (!) повреждаются его собственные структуры, снижаются адаптивные возможности и нарушается жизнедеятельность.

### Общие признаки аллергии

Аллергия является аномальным вариантом иммуногенной реактивности организма. В отличие от ее физиологической формы — иммунитета, аллергическим реакциям свойственны, помимо прочих, четыре обязательных признака:

- повреждение (более или менее выраженное по интенсивности и масштабу) наряду с чужеродными, собственными структур организма;
- неадекватность реакции на антиген (по выраженности она, как правило, гиперергическая, по масштабу часто системная);
- развитие в организме, наряду с собственно аллергической, также и других — неиммунных реакций (например, лихорадочной, воспалительной, гемоваскулопатической);
- снижение адаптивных возможностей и резистентности организма в целом, что нередко способствует возникновению других форм патологии.

### Этиология аллергии

Причиной аллергических реакций являются антигены белковой или небелковой (гаптены) природы. Аллерген представляет собой вещество экзо- или эндогенного проис-

хождения, вызывающее образование антител, сенсibilизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии, повреждающих как аллергены и их носителей, так и собственные структуры организма (в отличие от иммунитета). Аллергены могут попадать в организм извне (экзогенные аллергены) или образовываться в нем самом (эндогенные аллергены). В последнем случае — это белки или белоксодержащие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей. Наиболее часто это происходит в результате денатурации белковых молекул, либо при их соединении с молекулами других веществ эндо- или экзогенного происхождения. Важными условиями развития аллергических реакций являются свойства аллергена и особенности реактивности организма. Свойства аллергена (как и вообще антигена) определяются его молекулярной массой, химической гетерогенностью, генетической чужеродностью, количеством, путями попадания в организм и т.д. Состояние реактивности организма во многом определяет возможность самого возникновения аллергии, а также особенности ее течения (форму, распространенность, интенсивность) и исходы. Важное значение имеют наследственная предрасположенность индивида к аллергическим реакциям. Она значительно выше у людей, в родословной которых имелись лица, страдавшие какой-либо формой аллергии.

### Виды аллергии

Имеется несколько подходов к классификации аллергических реакций, в основу которых положены различные критерии. Наиболее обоснованными, значимыми и информативными являются критерии, базирующиеся на оценке особенностей патогенеза реакций гиперчувствительности, характера аллергенов, происхождения аллергизирующих антител или сенсibilизированных лимфоцитов, времени развития клинических проявлений после воздействия разрешающего агента.

В зависимости от особенностей патогенеза аллергических реакций их разделяют на четыре основных типа (классификация Джелла и Кумбса). Вместе с тем, необходимо помнить, что большинство иммунопатологических процессов, состояний и болезней пациентов является результатом комбинации звеньев патогенеза различных (часто — всех) типов аллергии!

В зависимости от природы сенсibilизирующего и разрешающего аллергенов выделяют специфические и «неспецифические» формы аллергии. Специфические формы ее вызываются повторным попаданием в организм или образованием в нем того же самого аллергена (его называют разрешающим), который при первом воздействии сенсibilизировал этот организм (т.е. обусловил выработку специфических антител и Т лимфоцитов). «Неспецифические» формы аллергии имеют две разновидности:

- параллергия (при ней сенсibilизирующий и разрешающий аллергены являются белками, имеющими близкую, но не идентичную структуру. Параллергические реакции наблюдаются, например, при проведении массовых повторных вакцинаций с небольшими промежутками времени между ними);
- гетероаллергия (она возникает в тех случаях, когда разрешающим агентом является какое либо неантигенное воздействие — избыточная инсоляция, охлаждение, перегревание, интоксикация, облучения организма и т.п.). Примером гетероаллергии может служить клиническая манифестация ревматоидного артрита или острого диффузного гломерулонефрита (либо периодическое обострение их хронических форм) после воздействия на пациента какого-либо из указанных выше факторов.

Ясно, что разрешающим агентом в подобных случаях является не сама инсоляция, охлаждение, интоксикация или облучение, а те вещества (аллергены, цитокины и др.), которые образуются в организме под влиянием указанных факторов.

В зависимости от происхождения аллергических антител или сенсibilизированных лимфоцитов аллергические реакции дифференцируют на «активные» и «пассивные».

**Активная аллергия** формируется самим организмом в ответ на внедрение в него аллергена или образование в нем аутоаллергена (т.е. «активно»). **Пассивная аллергия** является результатом введения в организм сыворотки крови либо ее компонентов, например, при переливании цельной крови или лейкоцитарной массы, взятых у страдающего аллергией донора и содержащих уже готовые аллергические иммуноглобулины и сенсibilизированные лимфоциты. Такую аллергическую реакцию называют еще перенесенной или трансплантированной («пассивной»).

В зависимости от времени начала клинических проявлений аллергии после действия на сенсibilизированный организм разрешающего антигена аллергические реакции подразделяют на немедленные, отсроченные и замедленные. **Аллергическая реакция немедленного типа** клинически проявляется через несколько минут после контакта организма с аллергеном (например, развитие аллергического конъюнктивита, анафилактического шока, атопической формы бронхиальной астмы). **Аллергическая реакция отсроченного (позднего) типа** выявляется через несколько часов, но, как правило, не позднее первых 5–6 ч после контакта с разрешающим антигеном (например, гемолитические анемии, тромбоцитопении или лейкопении аллергического генеза; отдельные разновидности сывороточной болезни). **Аллергическая реакция замедленного типа** регистрируется обычно через несколько часов или суток (чаще через 1–2 сут) после разрешающего воздействия аллергена на сенсibilизированный организм (например, туберкулиновая, хламидийная реакции или контактный дерматит).

Существенно, что приведенные выше критерии классификации аллергических реакций, с одной стороны, не являются изолированными (одна и та же реакция может быть охарактеризована с позиций различных критериев), а с другой стороны, рамки названных критериев не являются жесткими. Так, если характеризовать атопическую форму бронхиальной астмы, то по ведущему звену патогенеза она относится к типу I реакций гиперчувствительности (по Джеллу и Кумбсу). Однако, в ее патогенезе всегда имеются звенья, характерные для реакций гиперчувствительности типов III и IV. По идентичности сенсibilизирующего и разрешающего аллергена атопическая форма бронхиальной астмы является специфической реакцией, но отдельные приступы астмы могут возникать и после охлаждения (что характерно для гетероаллергии). Происхождение сенсibilизирующих антител при бронхиальной астме обычно активное, хотя при повторном переливании крови у реципиента могут появиться приступы удушья и под влиянием того же антигена, который вызвал астму у донора (что свидетельствует о пассивном генезе астмы у реципиента). По времени начала приступа бронхиальной астмы она, как правило, относится к аллергическим реакциям немедленного типа, но у некоторых больных отмечается отсроченное начало приступа — через 60–80 мин.

**Стадии аллергических реакций.** В динамике любой аллергической реакции можно выделить три последовательных стадии: иммуногенную, патобиохимическую и клинических проявлений.

**Иммуногенная стадия** (син.: сенсibilизации, первичного контакта с антигеном) включает несколько последовательных и взаимосвязанных явлений: — обнаружение аллергена иммунокомпетентными клетками; — процессинг (переработку) антигена антигенпредставляющими клетками и передачу информации о нем лимфоцитам (презентация); — синтез плазматическими клетками аллергических пулов иммуноглобулинов и/или пролиферацию сенсibilизированных лимфоцитов; — образование клеток иммунной памяти; — фиксацию иммуноглобулинов и сенсibilизированных лимфоцитов преимущественно в регионе локализации сенсibilизирующего аллергена (при развитии ее местной формы), либо в биологических жидкостях — крови, лимфе, ликворе (при ее генерализованной форме).

Клинически состояние сенсibilизации практически не проявляется. Это состояние может длиться несколько дней, месяцев и даже лет. Вместе с тем, специальными методами (проведением аллергических проб *in vitro* или *in vivo*) можно обнаружить отклонения от нормы реактивных свойств сенсibilизированных органов, активности определенных ферментов, уровня иммуноглобулинов, числа отдельных пулов иммуноцитов и другие.

**Патобиохимическая стадия** (син.: стадия биохимических реакций) развивается при повторном попадании в организм или образовании в нем того же антигена, которым он был сенсibilизирован. При этом формируются комплексы аллергена со специфическими антителами и/или сенсibilизированными лимфоцитами. Во многих реакциях в этот комплекс включаются и факторы системы комплемента. Образовавшиеся иммунные комплексы фиксируются в местах наибольшей концентрации аллергена (при местных аллергических реакциях, например — феномене Артюса), либо в биологических жидкостях (при генерализованной аллергии, например — анафилактическом шоке или сывороточной болезни). Под действием указанных комплексов в различных клетках образуются, активируются и высвобождаются биологически активные вещества (БАВ) различного спектра действия — медиаторы аллергии. При каждом типе аллергической реакции, а также на разных стадиях аллергии одного типа набор медиаторов иной. Медиаторы аллергии, в свою очередь, обуславливают как дальнейшее развитие аллергической реакции (ее динамику, специфику, выраженность, длительность), так и формирование характерных для нее общих и местных признаков. Под действием иммунных комплексов, медиаторов аллергии и вторичных метаболитов, образующихся в клетках, тканях и органах — мишенях развиваются характерные для определенных форм аллергических реакций физико-химические и функциональные изменения.

**Стадия клинических проявлений** (син.: аллергических реакций, патофизиологическая, клинических проявлений) характеризуется развитием как местных патологических процессов (в клетках-мишенях и тканях-мишенях), так и системных расстройств жизнедеятельности организма. Патологические процессы местного характера проявляются различными видами дистрофий, воспаления, отека тканей, образованием внутрисуставных экссудатов, повышением проницаемости сосудистых стенок, гипоксией, расстройствами регионального кровообращения, тромбозом микрососудов, болевым синдромом. Генерализованные расстройства жизнедеятельности организма проявляются различными системными нарушениями. Так, при аллергической форме бронхиальной астмы развивается дыхательная недостаточность, при аллергическом миокардите — сердечная, при диффузном гломерулонефри-

те — почечная, при тиреоидите Хасимото — гипотиреодное состояние, при аллергическом энтероколите — нарушение всасывания продуктов питания (синдром мальабсорбции) и т.д. В тяжелых случаях могут развиваться анафилактический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, коматозные состояния.

### Патогенез аллергических реакций

В 1964 г. Джелл и Кумбс предложили классификацию, выделяя несколько основных (вначале — четыре) типов реакций гиперчувствительности немедленного («гуморального») и один тип замедленного («клеточного») типов. В основе их лежат различия в иммуногенных механизмах аллергии. Принадлежность ее к тому или иному типу определяется особенностями антигенов, локализацией аллергических реакций в тех или иных тканях организма, состоянием его реактивности, классом иммуноглобулинов и иммунных клеток, взаимодействующих с антигенами, «комплексом» медиаторов аллергии и лейкоцитов, обеспечивающих эффекторные механизмы аллергии.

**Первый (I) тип — анафилактические реакции** (син.: реактивные, atopические). Развитие этого типа аллергии опосредовано иммуноглобулинами класса IgE и IgG. Взаимодействие аллергена с фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов иммуноглобулинами приводит к активации этих клеток, что сопровождается высвобождением ими медиаторов аллергии.

**Второй (II) тип — цитотоксические аллергические реакции** (син.: цитолитические). Образующиеся при этом типе аллергии IgG и/или IgM определенных классов взаимодействуют с антигенами, находящимися на поверхности клеток собственных тканей индивидуума. Связывание иммуноглобулинов с антигенами на клеточной поверхности приводит к активации факторов комплемента. Повреждающее действие мембраноатакующего комплекса комплемента дополняют вовлекаемые в реакцию лейкоциты. Кроме того, в аллергической реакции могут участвовать цитотоксические Т лимфоциты с Fc-рецепторами для IgG. Связываясь с антителами Т лимфоциты участвуют в формировании антителозависимой клеточной цитотоксичности.

**Третий (III) тип — иммунокомплексные аллергические реакции** (син.: преципитиновые). Они характеризуются формированием комплексов антигенов с определенными классами IgG и IgM, имеющими крупные размеры. Образующиеся иммунные комплексы фиксируются в капиллярах тканей, где они активируют факторы системы комплемента. Это стимулирует миграцию лейкоцитов, активацию и высвобождение ферментов, повреждающих ткани, в которых фиксированы такие иммунные комплексы.

**Четвертый (IV) тип — аллергия замедленного типа** (син.: клеточно-опосредованная, инфекционно-аллергическая, замедленного или туберкулинового типа). При этих реакциях контакт антигена со специфическими рецепторами на Th1-клетках приводит к клональному увеличению этой популяции лимфоцитов и их активации с выделением лимфокинов.

Ниже приводится характеристика специфики ключевых звеньев патогенеза I и II типов аллергических реакций в соответствии с патогенетическим принципом их классификации по Джеллу и Кумбсу.

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТИПА I

При развитии реакций гиперчувствительности типа I (син.: немедленного типа, atopические, реактивные, анафилактические) происходит взаимодействие антигенов с

антителами (IgE и определенными фракциями IgG). Это приводит к высвобождению биологически активных веществ (БАВ) из тучных клеток тканей и базофилов крови. Причиной аллергических реакций типа I чаще всего являются экзогенные агенты (некоторые лекарственные средства, компоненты пыльцы растений, трав, цветов, деревьев, животные и растительные белки, органические и неорганические химические вещества). Основные звенья патогенеза аллергических реакций типа I приведены на рис. 2.

**Стадия сенсibilизации.** На начальном этапе стадии сенсibilизации антиген (аллерген) поглощается клетками системы мононуклеарных фагоцитов (антигенпрезентирующими клетками), подвергается в них переработке («процессингу») и информация об антигенной детерминанте представляется («презентируется») лимфоцитам. Последние трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие IgE и IgG (у человека, по видимому G<sub>4</sub>). Эти — «аллергические» — иммуноглобулины фиксируются на клетках-мишенях первого порядка (преимущественно тучных клетках и базофилах), имеющих большое число высокоаффинных рецепторов к ним. Именно на этом этапе организм становится сенсibilизированным к данному аллергену.

**Патобиохимическая стадия.** При повторном попадании аллергена в организм происходит его взаимодействие с фиксированными на поверхности клеток-мишеней первого порядка (тучных клеток и базофильных лейкоцитов) молекулами IgE и IgG. Это сопровождается немедленным выбросом содержимого гранул указанных клеток в интерстиций и/или кровь. Дегрануляция тучных клеток и базофилов имеет, как минимум, два важных последствия: во-первых, во внутреннюю среду организма попадает большое количество разнообразных БАВ — медиаторов аллергии, оказывающих различное действие на эффекторные клетки тканей и органов (преимущественно на сократительные и секреторные); во-вторых, многие медиаторы аллергии, высвободившиеся при дегрануляции клеток-мишеней первого порядка, активируют клетки-мишени второго порядка (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тромбоциты, моноциты и макрофаги), которые, в свою очередь, секретируют различные медиаторы аллергических реакций. При участии медиаторов аллергии, выделившихся из клеток-мишеней первого и второго порядков, осуществляется каскад многочисленных эффектов, совокупность которых и обеспечивает реализацию реакций гиперчувствительности типа I (табл. 1).

Секреция клетками медиаторов аллергии и реализация их эффектов обуславливает: повышение проницаемости стенок микрососудов и развитие отека тканей; нарушение кровообращения и кровоснабжения тканей; сужение просвета бронхиол и спазм кишечника; гиперсекрецию слизистых бронхиол, бронхов и желудочно-кишечного тракта; прямое повреждение клеток и неклеточных структур.

**Стадия клинических проявлений.** Определенная комбинация указанных выше и других эффектов создает своеобразие клинической картины отдельных форм аллергии. Чаще всего по описанному механизму развиваются поллинозы, аллергические формы бронхиальной астмы, аллергические конъюнктивит, дерматит, гастроэнтероколит, а также анафилактический шок.

### Псевдоаллергические реакции

Сходные с описанными выше патобиохимические изменения при аллергических реакциях типа I наблюдаются и при

Рис. 2. Патогенез аллергических реакций типа I

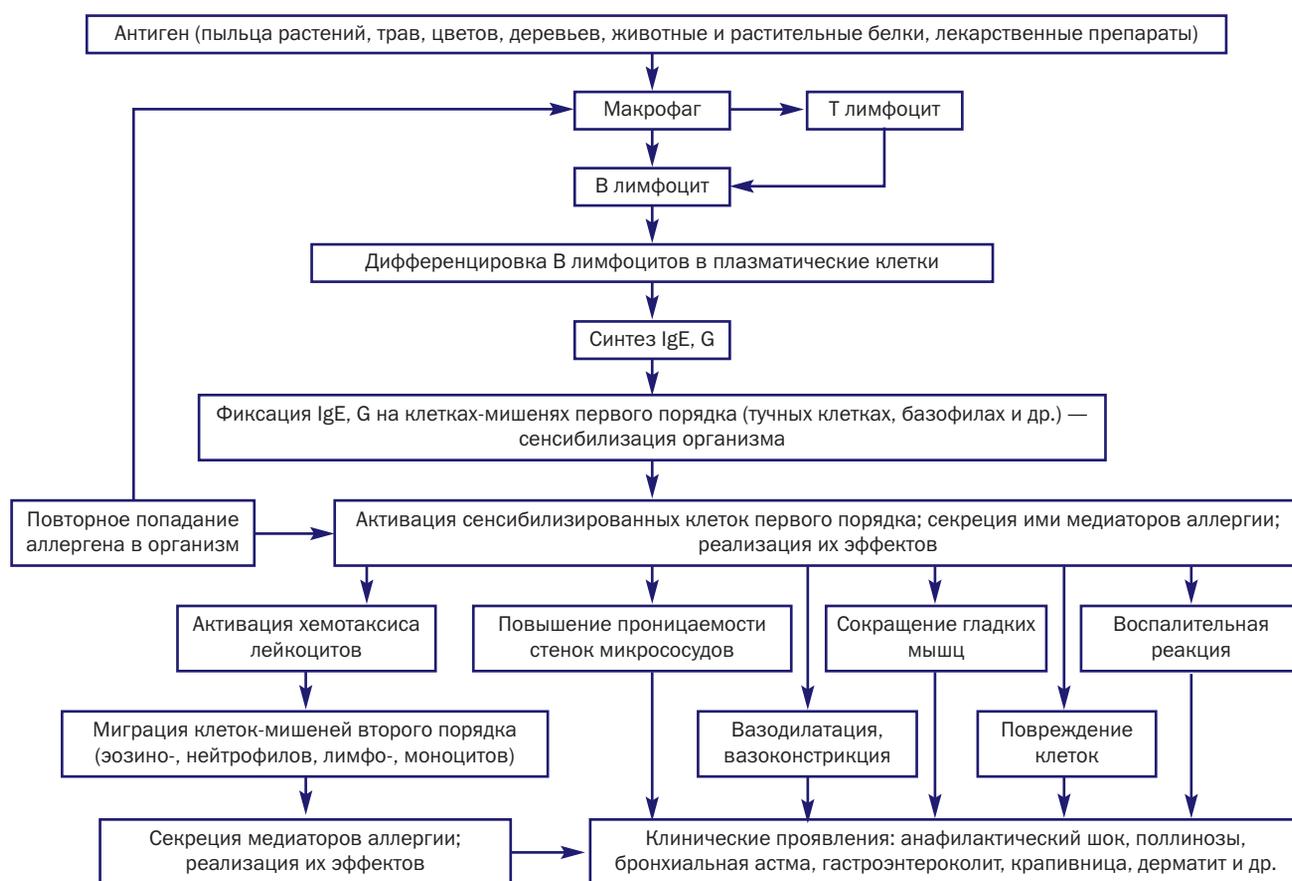


Таблица 1. Основные группы медиаторов аллергии типа I и их эффекты

<p><b>1. Хемотаксический эффект:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECF</li> <li>• NCF</li> <li>• ФНО<math>\alpha</math></li> <li>• лейкотриен B<sub>4</sub></li> <li>• кинины</li> </ul>	<p><b>4. Повышение тонуса ГМК:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гистамин, серотонин</li> <li>• лейкотриены B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>,</li> <li>• ПгF<sub>2<math>\alpha</math></sub>, D<sub>4</sub></li> <li>• тромбоксан A<sub>2</sub></li> <li>• кинины</li> </ul>
<p><b>2. Повышение проницаемости сосудов:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гистамин</li> <li>• серотонин</li> <li>• ПгF<sub>2<math>\alpha</math></sub></li> <li>• лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub></li> </ul>	<p><b>5. Регуляция межклеточных взаимодействий:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФНО<math>\alpha</math></li> <li>• ИЛ (1, 2, 3, 4, 5, 6)</li> <li>• GM CSF</li> <li>• <math>\gamma</math> ИФН, хемокины</li> </ul>
<p><b>3. Изменение тонуса стенок сосудов:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аденозин</li> <li>• гистамин</li> <li>• серотонин</li> <li>• Пг E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, D<sub>2</sub></li> <li>• кинины</li> </ul>	<p><b>6. Цитотоксическое / цитолитическое действие:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гидролазы, арилсульфатаза</li> <li>• ФНО<math>\alpha</math></li> <li>• активные формы кислорода</li> <li>• свободные радикалы,</li> <li>• липопероксидные соединения</li> </ul>

Примечание:

ECF — фактор хемотаксиса эозинофилов; NCF — фактор хемотаксиса нейтрофилов; GM CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; ГМК — гладкомышечные клетки; Пг — простагландины.

так называемых псевдоаллергических реакций. Последние развиваются после энтерального или парентерального попадания в организм различных агентов: продуктов питания (шоколада, яичного белка, рыбы, молока, цитрусовых, некоторых ягод и др.), лекарственных средств, гербицидов, пестицидов и др. Одна из таких форм патологически повышенной чувствительности (часто наследу-

мая как предрасположенность) к отдельным продуктам питания и лекарственным средствам получила специальное название «идиосинкразия».

Важной особенностью псевдоаллергических реакций является их развитие без видимого (реально существующего, но вовремя не распознаваемого современными диагностическими методами) периода сенсибилизации.

Существенно также, что псевдоаллергические реакции чаще выявляются у пациентов либо с тотальной печеночной недостаточностью (например, перенесших вирусные гепатиты, малярию или подвергавшихся хроническим воздействиям гепатотропных ядов), либо с избирательно нарушенной функцией печени по инаktivации биогенных аминов (в частности, гистамина) и других вазоактивных веществ. Быстрое и значительное нарастание содержания этих веществ в крови после внедрения в организм приводит к проявлениям псевдоаллергических реакций: крапивницы, высыпаний различного вида, локального зуда, покраснения кожи, отека Квинке, диареи, приступов удушья и даже состояний, напоминающих анафилактический шок.

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ТИПА II

При аллергических реакциях типа II иммуноглобулины (обычно IgG или IgM) связываются с антигенами на поверхности клеток. Это приводит к их фагоцитозу, активации клеток киллеров или опосредованной факторами комплемента деструкции клеток.

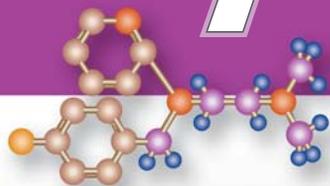
Физиологическим прототипом аллергии типа II является цитотоксические (цитолитические) реакции иммунной системы, направленные на уничтожение отдельных чужеродных клеток — микробных, грибковых, опухолевых, вирусинфицированных, а также чужеродного трансплантата. Однако, в отличие от них, при аллергических реакциях типа II, во первых, всегда (!) повреждаются собствен-

ные клетки организма; во вторых, это повреждение клеток, в связи с образованием избытка цитотропных медиаторов аллергии, нередко приобретает генерализованный характер (рис. 3).

Причиной аллергических реакций типа II наиболее часто являются химические вещества со сравнительно небольшой молекулярной массой (в том числе лекарственные препараты, содержащие золото, цинк, никель, медь, а также сульфаниламиды, антибиотики, гипотензивные средства), гидролитические ферменты, в избытке накапливающиеся в межклеточной жидкости (например, ферменты лизосом клеток или микроорганизмов при их массивном разрушении), активные формы кислорода, свободные радикалы, перекиси органических и неорганических веществ. Указанные (и вполне вероятно другие) агенты обуславливают единый общий результат — они изменяют антигенный профиль отдельных клеток и неклеточных структур. В результате образуются две категории аллергенов: 1) модифицированные белковые компоненты клеточной мембраны (клеток крови, почек, печени, сердца, мозга, селезенки, эндокринных желез и др.) и 2) измененные неклеточные антигенные структуры (например, печени, миелина, базальной мембраны клубочков почек, коллагена и др.). Вовлечение в аллергические реакции неклеточных структур сопровождается повреждением и нередко лизисом близлежащих клеток. В норме система иммунобиологического надзора обеспе-

# Супрастин®

хлоропирамин



## От аллергии

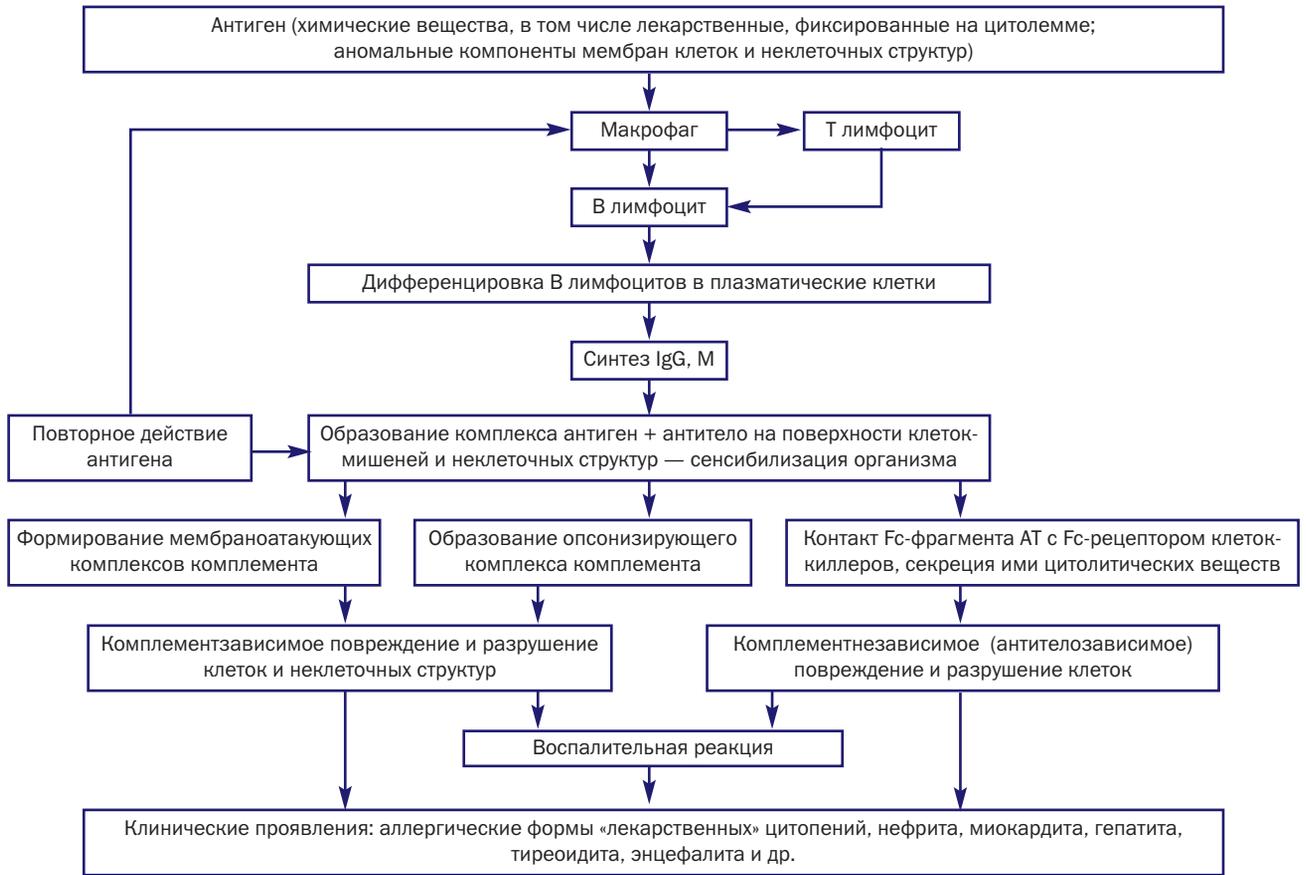
№1\*



\* ФармЭксперт, Рынок антигистаминных препаратов в России, МАТЭО 2006, СОМСО, R-TGI, 2006, СОМСО, МЕДИ-Q, 2006

Рег. № ПН012426/01

Рис. 3. Основные звенья патогенеза аллергических реакций типа II



чивает уничтожение и элиминацию именно этих единичных и ставших антигенно чужеродными структур по типу «золотой пули». Развитие же аллергической реакции делает этот процесс широкомасштабным, приводя к повреждению большого числа клеток, в том числе и антигенно неизменных. Кроме того, картина усугубляется появлением поврежденных клеток и развитием воспаления в регионе аллергической реакции.

**Стадия сенсibilизации.** Коммитированные антигеном В лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие IgG подклассов 1, 2 и 3, а также IgM. Указанные классы иммуноглобулинов могут связываться с определенными факторами комплемента. В основном же иммуноглобулины специфически взаимодействуют с измененными антигенными детерминантами на поверхности клеток и неклеточных структур организма. При этом реализуются комплемент- и антителозависимые иммунные механизмы цитотоксичности и цитолиза: комплементзависимого разрушения мембран антигенно чужеродных клеток и антителозависимого повреждения и лизиса клетки — носителя чужеродного антигена. Как видно, при аллергических реакциях типа II не только нейтрализуется «чужое», но и всегда в большей или меньшей мере повреждаются и разрушаются собственные клетки и неклеточные структуры (особенно при реализации комплементзависимых реакций).

**Патобиохимическая стадия.** Эта стадия реализуется при участии двух взаимосвязанных реакций: комплементзависимых и антителозависимых. Комплементзависимая цитотоксичность и цитолиз реализуются путем нару-

шения целостности цитолеммы клетки мишени и ее опсонизации. При этом, деструкция мембраны клетки мишени достигается благодаря активации под действием комплекса «антиген–антитело» определенных факторов системы комплемента: последовательная активация ее факторов C5678 обуславливает относительно медленное повреждение мембраны клетки, а C56789 — более быстрое. Еще более эффективен комплекс C3b56789. В результате их воздействия в цитолемме образуются поры диаметром 5–20 нм. Через них в клетку в избытке пассивно поступают Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и другие ионы. В связи с этим быстро и значительно повышается внутриклеточное осмотическое давление. Клетка гипергидратируется, цитолемма ее перерастягивается и разрывается — наступает «осмотический взрыв» клетки мишени. Процесс цитолиза осуществляется благодаря опсонизации клеток-мишеней при помощи факторов комплемента, а также IgG и IgM. В данном случае под влиянием комплекса антиген–антитело активируются главным образом (хотя и не только) факторы C4b2a3b. Наличие их стимулирует адгезию к клетке мишени фагоцитов, высвобождение из них и последующую активацию ферментов их лизосом, генерацию ими активных форм кислорода, свободных радикалов и других агентов, которые лизируют антигенно чужеродную клетку. Аналогичным образом могут повреждаться неклеточные структуры и базальные мембраны, на которых фиксирован чужеродный антиген. Активированные компоненты системы комплемента, находящиеся в жидких средах орга-

низма (в крови, межклеточной жидкости и других) расширяют масштаб повреждения, воздействуя не только на антигенно чужеродные структуры, но и на клетки и неклеточные образования, не имеющие такого антигена. Кроме того, генерализация повреждения достигается за счет альтерации структур организма ферментами лизо-сом, активными формами кислорода, свободными радикалами, образующимися в фагоцитах и других клетках в зоне аллергической реакции.

Антителозависимый клеточный цитоллиз осуществляется без непосредственного участия факторов комплемента. При этом, прямой цитотоксический и цитолитический эффекты оказывают клетки, обладающие киллерным действием: макрофаги, моноциты, гранулоциты (главным образом нейтрофилы), естественные киллеры, Т-киллеры. При этом, все эти клетки не сенсибилизированы антигеном. Киллерное действие они осуществляют путем контакта с IgG в области их Fc фрагмента: Fав-фрагмент IgG взаимодействует с антигенной детерминантой клетки мишени. Цитолитический эффект клетки киллеры реализуют путем интенсивной секреции гидролитических ферментов, генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Эти факторы достигают поверхности клетки мишени, повреждают и лизируют ее.

Наряду с антигенно измененными клетками в ходе реакций повреждаются и нормальные клетки. Это связано с тем, что цитолитические агенты (избыток ферментов, свободных радикалов и др.) не вводятся прицельно в клетку мишень, а секретируются клетками-киллерами в межклеточную жидкость вблизи нее, где находятся нормальные (антигенно неизмененные) клетки. Последнее является одним из признаков, вообще отличающих аллергическую реакцию от иммунной (прицельного цито-

**Таблица 2.** Основные группы медиаторов аллергии типа II и их эффекты

<b>I. Повреждение и перфорация мембран клеток:</b>
<p><b>1. Комплексы факторов системы комплемента (мембраноатакующие комплексы):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C5678 (медленное действие)</li> <li>• C56789 (более быстрое действие)</li> <li>• C3b56789 (быстрое эффективное действие)</li> </ul>
<p><b>2. Активные формы кислорода и липопероксиды:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• свободные радикалы органических и неорганических веществ</li> <li>• перекисные соединения веществ (главным образом липидов)</li> </ul>
<b>3. Ферменты Т-киллеров, поврежденных и разрушенных клеток.</b>
<p style="text-align: center;"><b>II. Активация фагоцитоза:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• факторы комплемента C3b, C3a, C5a, комплекс C4b2a3b;</li> <li>• гидроперекиси липидов (?)</li> </ul>

лиза по принципу «золотой пули»). Медиаторы, обеспечивающие реализацию аллергической реакции типа II приведены в табл. 2.

**Стадия клинических проявлений.** Описанные выше цитотоксические и цитолитические реакции лежат в основе формирования ряда клинических аллергических синдромов: так называемых «лекарственных» цитопений (эритро-, лейко-, тромбоцитопений); агранулоцитоза; аллергических или инфекционно аллергических форм нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.

*(характеристику аллергических реакций III и IV типов, а также принципов лечения и профилактики аллергии см. в следующем номере журнала).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. — ГЭОТАР-МЕДИА. — 2007. — С. 212–237.  
 2. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession. — 3<sup>th</sup> Ed. Elsevier. — 2006. — P. 46–53.

3. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. — 5<sup>th</sup> Ed. Elsevier. — 2006. — P. 175–248.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**5 августа — 50 лет со дня смерти Генриха Виланда (1877–1957)**, немецкого биохимика, члена американской Национальной академии наук, члена Лондонского королевского общества. Изучал химию органических азотистых соединений. Проведенный им анализ цветной реакции гидрозина создал базу для открытия свободных радикалов азота. Г. Виланд создал теорию дегидрирования в реакциях горения, основанную на активации водорода. Объединил предметы органической химии и биохимии, продемонстрировал процесс дегидрирования в живых клетках. Описал холеиновую кислоту. В 1927 г. удостоен Нобелевской премии по химии «за исследования желчных кислот и строения многих сходных веществ».

Прославившийся своими энциклопедическими знаниями в области химии, ученый в течение 20 лет был редактором «Либигс аннален дер хеми» («Liebig's Annalen der Chemie»). К числу многих научных обществ, в которых он состоял, относятся: Лондонское королевское общество, американская Национальная академия наук, Американская академия наук и искусств, химические общества Лондона, Румынии, Японии, Индии и Советского Союза, а также академии наук в Мюнхене, Геттингене, Гейдельберге и Берлине. В 1955 г. Германское химическое общество наградило Виланда первой премией Отто Гана за достижения в области физики и химии. Ему были присуждены почетные степени университетов Фрейбурга и Афин.



Генрих Виланд

И.М. Косенко

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Современная стратегия иммунокоррекции при тонзиллите и фарингите у детей

ЛЕКЦИЯ ПОСВЯЩЕНА ПРОБЛЕМЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ТОНЗИЛЛИТЕ И ФАРИНГИТЕ У ДЕТЕЙ. ДАНО ПОНЯТИЕ О МЕСТНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК. РАССМОТРЕНЫ ПУТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИММУНИТЕТА. ПРЕДЛОЖЕНЫ ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ПРИ ТОНЗИЛЛИТЕ И ФАРИНГИТЕ. ПРИВЕДЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ. ИЗЛОЖЕНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА ТОПИЧЕСКОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА ИМУДОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТОНЗИЛЛИТА И ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ТОНЗИЛЛИТ, ФАРИНГИТ, ТОПИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ.

### Контактная информация:

Косенко Ирина Максимовна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры клинической  
фармакологии Санкт-Петербургской  
государственной педиатрической  
медицинской академии  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,  
ул. Литовская, д. 2,  
тел. (812) 542-70-56  
Статья поступила 03.04.2007 г.,  
принята к печати 20.08.2007 г.

74

Несмотря на успехи, достигнутые медициной, в настоящее время в мире прослеживаются два взаимосвязанных и взаимообусловленных процесса: во-первых, это рост острых и хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными и оппортунистическими микробами; во-вторых — снижение иммуногенной резистентности населения, наблюдаемое практически во всех развитых странах [1]. Самыми распространенными заболеваниями человека и серьезной проблемой здравоохранения остаются респираторные инфекции.

Более 80% респираторных заболеваний сопровождается поражением слизистой оболочки глотки и лимфоидного глоточного кольца. Развиваются фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки обычно вирусного, реже — бактериального происхождения, и тонзиллит (ангина) — воспаление небных миндалин, обычно возникающее в результате стрептококковой, реже — вирусной инфекции. В настоящее время актуально использование термина «тонзиллофарингит», так как воспаление миндалин редко обходится без воспаления задней стенки глотки, и наоборот. Возможно, это происходит из-за их тесного анатомического соседства, а также сходства гистологического строения (миндалины и фолликулы задней стенки глотки — это скопления лимфоидной ткани).

Воспаление небных миндалин и/или фарингеальной области широко распространено во всех возрастных группах населения (его частота достигает 60–70%), но преимущественно болеют дети и люди молодого возраста [2].

Тонзиллофарингит — это не только специфическая ЛОР-патология, но и общетерапевтическая проблема (высока вероятность осложнений и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, суставов). Анатомической особенностью глотки является наличие в непосредственной близости пространств, заполненных рыхлой соединительной тканью. При различных повреждениях и воспалительных заболеваниях глотки возможны их инфицирование и развитие тяжелых осложнений (гнойный медиастинит, сепсис, массивные кровотечения вследствие поражения крупных сосудов).

I.M. Kosenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

## Modern immune correction strategy for tonsillitis and pharyngitis among children

THE LECTURE IS DEDICATED TO THE IMMUNE CORRECTION FOR TONSILLITIS AND PHARYNGITIS AMONG CHILDREN. THE AUTHOR DEFINES THE LOCAL NONSPECIFIC PROTECTION OF THE MUCOUS MEMBRANES. THE ARTICLE ALSO REVIEWS THE WAYS FOR CORRECTION OF THE IMMUNITY DEFICIENCY. IT OFFERS THE SELECTION PRINCIPLES FOR THE IMMUNE CORRECTIVE MEDICATION FOR TONSILLITIS AND PHARYNGITIS. THE AUTHOR CHARACTERIZES THE BACTERIAL LYSATES AND EXPLAINS THE ADVANTAGES OF IMUDON TOPICAL IMMUNOMODULATOR IN TREATMENT AND PREVENTION OF TONSILLITIS AND PHARYNGITIS AMONG CHILDREN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, TONSILLITIS, PHARYNGITIS, TOPICAL IMMUNOMODULATORS.

Тонзиллофарингит, все чаще приобретающий хроническое, вялотекущее и рецидивирующее течение, трудно поддается лечению. Сложившаяся ситуация является следствием, прежде всего, нарушения функции защитных систем под воздействием многочисленных негативных факторов (рис. 1).

Между инфекцией и защитными системами существует динамическое противостояние. «Цель» микроорганизмов — обеспечить себя «свежей» средой обитания (за счет молекулярной мимикрии, изменчивости патогена и приобретения им факторов вирулентности — бактериальной иммуносупрессии). В свою очередь макроорганизм стремится не допустить вторжения патогенных микробов; эффективно защититься от инфекции (в случае ее вторжения); избавиться от болезнетворных бактерий, вирусов и грибков. Нарушение равновесия в пользу микроорганизмов приводит к инфекционному заболеванию [3].

Слизистые оболочки дыхательных путей служат основными входными «воротами» для инфекционных агентов (рис. 2). Они принимают на себя первый удар патогенов [4]. Для борьбы с инфекцией слизистые оболочки обладают комплексной местной системой защиты, включающей неспецифические и специфические факторы.

Мощными и эффективными являются неспецифические механизмы защиты. Они действуют универсально и направлены на поглощение и элиминацию патогенов. Эффективность защитных неспецифических факторов зависит от их сохранности, активности функционирования, возможности справиться с данным антигеном и свойств последнего.

Неспецифическую защиту осуществляют фагоцитирующие клетки, выходящие на поверхность слизистой оболочки или расположенные на ее основе, и гуморальные

**Рис. 1.** Негативные факторы, влияющие на защитные системы организма человека



**Рис. 2.** Механизм возникновения и развития инфекции дыхательных путей



факторы, содержащиеся в слое слизи, выстилающем всю поверхность дыхательных путей. К числу этих факторов относят интерфероны, лизоцим, опсоны, потенцирующие фагоцитоз; компоненты системы комплемента, которые сами по себе или после взаимодействия с молекулами антител обеспечивают высокоэффективный бактериолизис. Описаны многообразные эффекты интерферонов (иммуномодулирующие, противовирусные, антимикробные, антипролиферативные и др.), что указывает на широкие контрольно-регуляторные функции этой системы, направленные в целом на сохранение гомеостаза организма.

Важным быстрореагирующим фактором неспецифической защиты является мукоцилиарный клиренс — постоянный ток слизи, покрывающей поверхность клеток эпителия. Этот ток создается за счет работы микроресничек эпителия, выстилающего верхние дыхательные пути. Вместе со слизью с поверхности эпителия удаляется значительная часть бактерий и вирусов, колонизирующих ее [4]. Слаженная работа мукоцилиарной системы нарушается при воздействии стрессовых факторов (холод, низкая или высокая влажность, вредные вещества в воздухе) или при хронических заболеваниях (в области зарубцевавшегося эпителия возможны застой секрета и повышение его вязкости). Адгезии микроорганизмов могут способствовать нарушение целостности слизистых оболочек и изменения свойств слизи [5]. В местной защите участвует и слюна, которая представляет собой сложную смесь клеток и растворимых компонентов (нейтрофильные лейкоциты, лизоцим, лактоферрин и др.).

Главная роль в защите слизистых оболочек от инфекции принадлежит иммунным механизмам. Их формирование осуществляется с участием лимфоэпителиального глоточного кольца (кольцо Вальдейера–Пирогова) и ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT — mucosal-associated lymphoid tissue).

Лимфоэпителиальное глоточное кольцо — форпост иммунной системы, играет важную роль в формировании как местных, так и общих защитных реакций организма. Его основными функциями являются:

- ◆ Защитная и барьерная функция, а также осуществление местного иммунитета миндалин:
  - миграция фагоцитов, экзоцитоз, фагоцитоз;
  - выработка защитных факторов широкого спектра действия;
  - секреция антител.
- ◆ Системный иммунный ответ, активированный сенсibilизацией лимфоцитов миндалин.
- ◆ Рецепторная функция миндалин, их нервно-рефлекторная связь с другими органами и системами (сердце, ЦНС).

MALT-система включает лимфоидные и плазматические клетки, дискретно разбросанные на поверхности слизистых оболочек и осуществляющие синтез антител. Основная особенность MALT-системы — ее прямой контакт с внешней средой, участие покровного эпителия в индукции иммунного ответа и наличие собственного иммунорегуляторного отдела. Миндалины, обладая собственными структурами для иммунной регуляции, осуществляют роль регионарных центров мукозального иммунитета.

В верхних отделах дыхательных путей после попадания патогена и антигенной стимуляции генерируется множество клеток, секретирующих антитела IgA. Именно в этих тканях инициируются локальные иммунные реакции, которые, благодаря уникальной способности иммунокомп-

тентных клеток к миграции и рециркуляции, функционируют как единое целое. Клетки иммунной системы, сенсibilизированные в одном из участков местного иммунитета, способны реализовать реакции иммунитета после расселения в другие участки слизистых оболочек и железистых тканей. Одна из причин, позволяющих выделять систему местного иммунитета в относительно самостоятельный фактор, заключается в том, что лимфоциты, активированные в лимфоидной ткани слизистых оболочек, проходят через регионарные лимфатические узлы и возвращаются через грудной проток и кровеносное русло обратно в слизистую оболочку респираторного и других трактов организма. Любая эффекторная клетка, исходящая из одного отдела респираторного тракта, может осуществлять иммунный ответ в любых слизистых тканях организма [5].

Иммунная система слизистых оболочек является особым, самостоятельным компонентом иммунной системы организма человека и отличается от лимфоидной ткани периферических отделов (селезенка, лимфатические узлы) тем, что способствует синтезу и проникновению в циркуляторное русло различных изотипов антител. Главная роль в создании местного (мукозального) иммунитета отводится секреторному IgA (sIgA) — иммуноглобулину, который определяется только в секретах слизистых оболочек. Секреторные антитела IgA представляют собой один из первых эшелонов защиты организма. Важными отличительными чертами этой молекулы являются, с одной стороны, высокая специфичность, то есть нацеленность на конкретный антиген, а с другой — устойчивость к действию агрессивных факторов окружающей среды и микробных ферментов. sIgA связывается с бактериальными и вирусными антигенами и блокирует возможность их адгезии к клеткам эпителия, предотвращая начало инфекционного процесса. Нейтрализованные sIgA патогены легко удаляются за счет мукоцилиарного клиренса. Поэтому формирование защитного барьера из sIgA на поверхности клеток эпителия важно с точки зрения обеспечения защиты в ходе патологического процесса, а также профилактики инфекций, поскольку молекулы sIgA, направленные против конкретного микроба, длительно сохраняются в составе слизистого секрета [4]. sIgA обладает также способностью потенцировать противобактериальные эффекты факторов неспецифической защиты (например, лактоферрина и лактопероксидазы), связывает токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность (рис. 3). У детей система sIgA развита слабо. Это приводит к повышенной уязвимости слизистых оболочек.

В обычных условиях мукозальный иммунитет стимулируют вегетирующая в дыхательных путях микрофлора и продукты ее жизнедеятельности. В случае возникновения инфекции активирующее влияние на иммунитет оказывает как эта микрофлора, так и патогенные микробы. В насто-

ящее время дети редко переносят тяжелую бактериальную инфекцию. При многих острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) используют антибиотики, что препятствует адекватной стимуляции функциональных характеристик иммунной системы [3].

### ПУТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИММУНИТЕТА

Если в системе «инфекция–иммунитет» изменяется равновесие в пользу инфекции, возникает заболевание.

Для восстановления нарушенного антигенного гомеостаза необходимо предельно быстро освободить организм от инфекционного агента. Это можно сделать с помощью этиотропных препаратов: антибактериальных, противовирусных, антимикотических. При рациональном выборе такие препараты обеспечивают быстрый эффект. Но при их использовании могут возникнуть и проблемы, среди которых наиболее важными представляются:

- развитие вторичной резистентности микроорганизмов;
- неблагоприятное влияние на иммунитет (непосредственное и через нормальную микрофлору);
- нежелательные лекарственные реакции (токсические, аллергические и др.).

Другой путь восстановления гомеостаза — это повышение активности защитных систем организма с помощью иммуностропных препаратов (иммуномодуляторов). Необходимость изменения тактики борьбы с респираторными инфекциями (усиление иммунитета на всех этапах ведения пациентов — от профилактики до реабилитации) давно очевидна. При отсутствии иммунологической поддержки возникают опасность развития рецидива и угроза перехода острой формы в хроническую. А при проведении антибиотикотерапии иммунотерапия необходима во избежание возникновения иммунопатологии ятрогенной природы [5]. При этом необходимо помнить, что воздействия на иммунную систему не безразличны для организма. Пользоваться иммуностропными препаратами надо, оценивая степень их необходимости в каждом конкретном случае. Назначение иммуномодуляторов не исключает использование препаратов из других групп. Их применяют не вместо базисной терапии, общепринятой при заболевании, а вместе с ней.

Показаниями для назначения иммуномодуляторов являются:

- вялое течение инфекционного процесса, плохо поддающегося традиционной терапии;
- длительное угнетение неспецифической антиинфекционной резистентности больного;
- выраженная тяжесть патологических изменений;
- опасность развития вторичной инфекции;
- применение с лечебной целью препаратов с иммуносупрессивными свойствами.

Эффективность иммунотерапии зависит от правильной оценки исходного состояния иммунореактивности боль-

Рис. 3. Функции секреторного IgA



ного, характера и выраженности патологических изменений, выбора оптимального препарата и схемы его применения. Необходимо также иметь представление о фармакодинамике назначаемых средств (механизме их действия и фармакологических эффектах), нежелательных проявлениях, совместимости с другими методами лечения.

### **ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА ПРИ ТОНЗИЛЛИТЕ И ФАРИНГИТЕ**

Принципы и методы иммунотерапии и иммунореабилитации, возможности сочетания иммунокоррекции с антибактериальной и противовоспалительной терапией были сформулированы еще в начале 1980-х годов, однако не могли быть реализованы из-за отсутствия безопасных и эффективных иммуностропных препаратов. Сейчас ситуация изменилась. Окончательно победили представления, согласно которым при респираторных заболеваниях должны использоваться иммуномодуляторы, способные индуцировать как иммунную защиту, так и неспецифическую резистентность организма [5]. Появились иммуномодуляторы микробного происхождения: очищенные бактериальные лизаты (ИРС-19, Имудон, Бронхомунал); препараты, содержащие антигены бактерий и неспецифические иммуномодуляторы (ЛПС, протеогликан) — Рибомунил, поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4, и их полусинтетические аналоги — глюкозаминилмурамил дипептид [6]. Какие из них выбрать при тонзиллите и фарингите?

Известно, что фарингиты, как правило, вызываются вирусами. Однако вирусное инфицирование часто является лишь первой фазой заболевания, оно «прокладывает путь» для бактериальной инфекции экзо- или эндогенного происхождения [7]. Стрептококковый тонзиллит нередко возникает на фоне вирусной респираторной инфекции. В такой ситуации требуется развитие 2-х форм иммунного ответа — противовирусного и противобактериального. Чтобы преодолеть подобное положение, необходимо создать преимущества для развития какой-либо одной формы иммунного ответа. Принципиально новую возможность обеспечивают бактериальные лизаты. Модифицированные микроорганизмы, входящие в состав этих препаратов, сохраняют важнейшие антигенные детерминанты, а значит, и свойства нативных микробов, но не вызывают инфекционные заболевания. Они приводят к развитию местных защитных реакций в слизистой оболочке, идентичных реакциям на действие исходных возбудителей: усиливают презентацию бактериальных антигенов; способствуют продуктивному завершению антибактериального гуморального иммунного ответа и формированию устойчивой иммунной памяти, что имеет существенное профилактическое значение; способствуют образованию противовирусных антител.

Эти препараты осуществляют адекватное нетравматичное вмешательство — стимулируют иммунную систему вместо вирулентной инфекции [3]. Они имеют двойное действие: специфическое («вакцинирующее») и неспецифическое (иммуностимулирующее).

### **МЕСТО ТОПИЧЕСКИХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТОНЗИЛЛИТА И ФАРИНГИТА**

Для педиатрической практики большое значение имеют неинвазивные методы профилактики и терапии. Необходимо учитывать, что иммуномодуляторы системного действия, как правило, обладают многоплановыми эффектами.

# ИМУДОН®



## Эффективная защита слизистой оболочки глотки и полости рта



- фарингит
- хронический тонзиллит
- пародонтоз
- пародонтит
- гингивит
- стоматит
- профилактика изъязвлений, вызванных зубными протезами
- профилактика и лечение инфекции после удаления зубов



**SOLVAY  
PHARMA**

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

ми, способны незначительным воздействием вызвать непредсказуемые изменения в организме, изменить баланс в иммунной системе человека. Поэтому очевидно преимущество препаратов, применяемых местно с учетом этиологии и локализации инфекций.

Местное (топическое) применение иммуномодуляторов способствует проникновению препарата в воспаленные ткани очага инфекции, что особенно важно, с учетом нарушения общей циркуляции именно в этих зонах.

Эффект местной иммунизации заключается в том, что сорбированные антигены стимулируют в слизистой оболочке синтез антител всех классов. В силу особенностей иммунной системы слизистых оболочек большая часть антител IgA выделяется в просвет дыхательных путей и образует на поверхности барьер в виде пленки, которая защищает слизистую оболочку от проникновения патогенных микроорганизмов. Таким образом, предупреждается развитие тех бактериальных инфекций, антигены которых содержатся в препарате.

Если воспалительный процесс уже начался, препарат топического действия приводит к увеличению концентрации IgA, активизации неспецифической защиты, препятствуя развитию системного воспаления и предотвращая развитие иммунного дисбаланса [5].

В стадии реконвалесценции, при естественном снижении антигенной нагрузки и угрозе перехода острой формы заболевания в хроническую, топические иммуномодуляторы моделируют иммунный ответ, осуществляют эффективный тренинг иммунной системы с формированием иммунной памяти и местной защиты эпителия слизистых оболочек (табл.). Топические иммуномодуляторы хорошо сочетаются с антибактериальной и противовоспалительной терапией, направленной на ограничение развития возможных разрушительных последствий воспалительного процесса [5].

Препаратом топического действия является Имудон (Солвей Фарма, Франция), который принципиально отличается от всех других лекарственных средств, применяющихся для местного лечения фарингита и тонзиллита [7]. Он выпускается в форме рассасывающихся таблеток и представляет собой поливалентный антигенный комплекс, в состав которого входят лизаты бактерий и 2-х возбудителей грибковых инфекций (*Candida albicans* и *Fusiformis fusiformis*), чаще всего вызывающих воспалительные процессы в полости рта и глотке [8].

Лечебный эффект данного антигенного комплекса реализуется через естественные факторы иммунной защиты, которые начинают вырабатываться сразу после начала приема препарата. На фоне его приема отмечается увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, продукции специфического IgA, лизоцима и эндогенного интерферона. Таким образом, за счет многоуровневой активации иммунологических

механизмов поливалентный антигенный комплекс действует как на бактериальную флору, так и на вирусы. Кроме того, препарат оказывает противогрибковое действие благодаря имеющимся в его составе лизатам *C. albicans* и *F. fusiformis*, к которым также вырабатываются антитела [9]. Усиливая фагоцитарную активность нейтрофилов, поливалентный антигенный комплекс одновременно замедляет повышенный при воспалительных процессах окислительный метаболизм клеток, тем самым, оказывая противовоспалительное действие [5].

По имеющимся данным, поливалентный антигенный комплекс, представленный смесью лизатов бактерий и грибов, оказывает исключительно местное действие. Не выявлено ее стимулирующего влияния на показатели системного гуморального и клеточного иммунитета и неспецифической защиты [10].

В состав комплекса в качестве наполнителя входит лимонная кислота (точнее, ее соль — цитрат), которая усиливает саливацию и снижает вязкость слюны. Кроме того, цитрат является антикоагулянтом и способен улучшить микроциркуляцию в воспаленных тканях, устраняя тем самым отек и гиперемии слизистой оболочки.

С учетом того, что состав препарата представлен антигенами наиболее распространенных возбудителей, становится понятной его высокая профилактическая эффективность. Помимо этого, данный иммуномодулирующий комплекс оказывает и терапевтическое действие, что позволяет назначать его для лечения острых заболеваний или при обострении хронических, эффективно комбинируя с местными или системными антибиотиками. Отмечено, что при одновременном использовании с антибиотиками поливалентный антигенный комплекс потенцирует их антибактериальную активность [11].

Эффективность препарата доказана в отношении таких симптомов как боль в горле, отек, сухость, першение, саднение в горле, дисфония, неприятный запах изо рта [12]. Поливалентный антигенный комплекс устраняет бактериологические и клинические проявления дисбиоза глотки, доказана эффективность его применения после тонзиллэктомии.

Получены данные, свидетельствующие о том, что поливалентный антигенный комплекс при острой, а также при катаральной, гипертрофической и субатрофической формах хронического фарингита более эффективен, чем традиционные методы лечения — такие, как ингаляции щелочных и антибактериальных препаратов, прижигание гранул раствором серебра и применение других антисептических, противовоспалительных и анальгезирующих препаратов [12]. В частности, в качестве монотерапии поливалентный антигенный комплекс на 3–5 дней быстрее, чем местные антисептики, купирует симптомы острого фарингита (боли в горле).

**Таблица.** Эффекты местной иммунокоррекции на разных этапах заболевания (А.В. Караулов, В.Ф. Ликов, 2004)

Иммунопрофилактика	Защита слизистых оболочек от патогена
В начале заболевания	Предотвращение развития осложнений, ускорение процессов выздоровления, уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса, снижение потребности в антибиотикотерапии
При прогрессировании заболевания	Ограничение дальнейшей генерализации и профилактика хронического воспаления
В стадии реабилитации	Ускорение репаративных процессов, замедление окислительного метаболизма нейтрофилов и макрофагов, профилактика рецидивов

Эффективность и безопасность данного иммуномодулирующего препарата у детей с инфекционными заболеваниями глотки подтверждена в контролируемых исследованиях. Так, Т.П. Маркова и Д.Г. Чувирова (2001) показали, что его применение у детей с хроническим фарингитом привело к снижению частоты обострений заболевания в 2,5 раза и к уменьшению использования антибиотиков в 2,1 раза. Уровень IgA в слюне вырос почти в 2 раза [13].

Л.С. Намазова и соавт. (2005) установили, что применение поливалентного антигенного комплекса у часто болеющих детей в мегаполисах сопровождается нормализацией цитокинового статуса, что свидетельствует об уменьшении риска хронизации инфекции и повышении защитных сил организма. Как следствие, у данной категории детей было отмечено двукратное снижение частоты и продолжительности респираторных инфекций [14].

Т.И. Гаращенко и соавт. (2005) использовали поливалентный антигенный комплекс при хроническом тонзиллите у детей. На фоне лечения препаратом произошло выраженное уменьшение размеров миндалин; в 3 раза сократилось выделение β-гемолитического стрептококка группы А из глотки; нормализовался биоценоз глотки. Заболеваемость ОРВИ у детей с хроническим тонзиллитом понизилась в 2,9 раза; суммарная потребность в антибиотиках у них уменьшилась в 10 раз [15]. Переносимость препарата, как правило, была хорошей, побочных и аллергических реакций не зарегистрировано.

Эти и ряд других исследований показали, что использование у детей в топической терапии тонзиллита и фарингита поливалентного антигенного комплекса позволяет сократить число эпизодов острых заболеваний и обострений хронических, значительно уменьшить их продолжительность и тяжесть, предотвратить развитие осложнений.

Клинический опыт убеждает также и в том, что препарат можно и нужно применять для экстренной иммунопрофилактики в дебюте заболеваний глотки (тонзиллит, фарингит), а также планомерно при наличии хронических заболеваний ЛОР-органов.

Так как профилактическое действие поливалентного антигенного комплекса сохраняется 3–4 мес, рекомендуется его применение для профилактики в критические сезонные периоды 2–3 раза в год [14, 15].

Отметим также, что применение поливалентного антигенного комплекса в терапии заболеваний глотки приводит к снижению общих затрат на лечение, а с учетом не прямой экономии (предупреждение производственных потерь) можно говорить о достижении ощутимого экономического эффекта [5].

Таким образом, топическая иммунотерапия и иммунопрофилактика поливалентным антигенным комплексом (препарат Имудон) при заболеваниях глотки у детей эффективна, безопасна и экономически обоснована. Данный состав может быть включен в комплексную терапию острых и профилактику обострений хронических заболеваний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.М. Экологическая иммунология. — М.: ВНИРО. — 1995. — С. 10–12.
2. Морозова С.В. Иммуномодулирующая терапия при хроническом тонзиллите // Лечащий врач. — 2002. — № 11. — С. 52–53.
3. Михайлов И.Б. Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита у детей и взрослых. Методическое пособие для врачей. — СПб., 2007. — 20 с.
4. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофарингитов // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2000. — № 3 (23). — С. 16–20.
5. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. — М.: Изд-во отделения РАЕН «Лекарства и пищевые добавки», 2004. — 32 с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Росс. аллергол. журн. — 2005. — № 4. — С. 30–43.
7. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // Росс. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 16–17. — С. 694–699.
8. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Тырнова Е.В. и др. Оценка последствий местной иммуномодуляции препаратом Имудон в клинике хронического тонзиллита у детей. В кн.: Лечение и профилактика воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки у детей. — М., 2002. — С. 41–45.
9. Пискунов Г.З., Анготоева И.Б. Острый тонзиллофарингит // Лечащий врач. — 2007, № 2. — С. 70–75.
10. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе часто и длительно болеющих детей. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей / Под ред. К.П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2001. — С. 91–99.
11. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. — 2006, № 9. — С. 50–56.
12. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных острыми и хроническими заболеваниями глотки // Вестн. оторинолар. — 2001, № 3. — С. 62–64.
13. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическое обоснование применения препарата Имудон у часто болеющих детей // Детский доктор. — 2001, № 3. — С. 23–26.
14. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 3–7.
15. Гаращенко Т.И. Лимфоидное глоточное кольцо в инфекции и иммунном ответе у детей. Материалы Интерактивного междисциплинарного симпозиума «Часто болеющие дети — современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику» IV Конгресса детских инфекционистов. — М., 2005.

О.И. Симонова, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Особенности применения комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты у детей с хроническими заболеваниями легких

РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО АНТИБИОТИКА АУГМЕНТИНА (АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА), АНАЛИЗИРУЕТСЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ. ПРИВОДЯТСЯ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА ДАННОГО АНТИМИКРОБНОГО СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АМОКСИЦИЛЛИН, КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА, ХРОНИЧЕСКИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, ОБОСТРЕНИЕ, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая отделением наследственных  
и врожденных болезней органов дыхания  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-93-31  
Статья поступила 27.04.2007 г.,  
принята к печати 20.08.2007 г.

Серьезную медико-социальную и экономическую проблему в настоящее время представляют в педиатрии болезни органов дыхания. Они продолжают занимать ведущее место в структуре детской заболеваемости. Распространенность данной патологии у детей в последние годы увеличивается. Особенно важно для практической педиатрии то, что респираторные эпизоды часто принимают тяжелое течение, с развитием комплексных осложнений, которые впоследствии неизбежно приводят к инвалидизации ребенка [1, 2].

Данной ситуации способствуют не только высокий уровень гиподиагностики этой группы заболеваний у детей, особенно на амбулаторном этапе, но и практические ошибки в терапии. Лечение болезней органов дыхания представляется педиатру простым и обыденным делом — ведь это самая частая патология у детей. Однако при подобных состояниях возможно применение огромного количества разнообразных лекарственных средств, предлагаемых для использования в детском возрасте. Но и избыточная терапия — явление повсеместное. Поэтому рациональная схема лечения респираторной патологии у детей — задача огромной важности [3–5].

Особенно это касается антибактериальных средств. Число антибиотиков постоянно увеличивается; современный арсенал врача-педиатра включает широкий спектр препаратов, активных в отношении практически всех патогенных микроорганизмов [6].

Лечить или не лечить данный респираторный эпизод антибиотиком? Как правильно выбрать антибиотик? Как оценить эффективность проводимой антибактериальной терапии? Вот самые частые вопросы, которые встают перед педиатром, если речь идет о ребенке с рецидивирующим (в том числе обструктивным) бронхитом или обострением (хронического бронхита на фоне врожденного порока развития бронхов и (или) легких (например, на фоне синдрома Картагенера), муковисцидоза, иммунодефицитного состояния, или о пациенте с хроническим облитерирующим бронхиолитом [5, 7–9].

O.I. Simonova, L.K. Katosova, A.V. Lazareva

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

**Peculiarities of amoxicillin and clavulanic acid application among children, suffering from chronic obstruction lung diseases**

THE AUTHORS REVIEW THE APPLICATION PECULIARITIES OF AUGMENTIN COMBINED ANTIBIOTIC (AMOXICILLIN + CLAVULANIC ACID), ANALYZE ITS EFFICACY DURING THE EXACERBATION OF THE CHRONIC OBSTRUCTION BRONCHOPULMONARY PROCESS AMONG CHILDREN. THEY PROVIDE INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS AND INTAKE PECULIARITIES OF THE GIVEN MEDICATION AMONG CHILDREN.

**KEY WORDS:** AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID, CHRONIC OBSTRUCTION LUNG DISEASES, EXACERBATION, CHILDREN.

Для выбора рациональной тактики ведения больного педиатру чрезвычайно важно понимать сущность и причины инфекционного обострения хронического бронхита, в развитии которого превышение порога бактериальной нагрузки слизистых бронхов, т.е. накопление большого количества этиологически значимых микроорганизмов, играет ключевую роль [5, 10, 11].

Хронический воспалительный процесс в структурно и функционально неполноценных бронхах реализуется и поддерживается определенной бактериальной флорой. Ее активация служит самой частой причиной развития обострений при подобной патологии органов дыхания у детей. Поэтому основной целью лечения обострений хронического бронхита является эрадикация этиологически значимых микроорганизмов, что позволяет обеспечить максимальный клинический эффект при выборе оптимального антибактериального препарата [10, 12, 13].

В педиатрии критерии диагностики обострения хронического бронхолегочного процесса на сегодняшний день основаны на характерных изменениях в клинической картине болезни. Помимо ухудшения самочувствия, повышенной утомляемости, снижения аппетита, нарушения сна, уменьшения физической активности, у ребенка появляются жалобы на ночной кашель или приступы кашля в течение всего дня, усиление одышки в покое, увеличение (более чем на 20% от исходного) числа дыхательных движений в минуту в покое и особенно во сне. Кроме того, для обострения весьма характерны тахикардия, увеличение количества выделяемой мокроты, изменение ее характера (со слизистого, например, на гнойный). Иногда в течение нескольких дней отмечается субфебрильная температура с подъемом до фебрильных (38–39°C) значений (по типу «температурных свеч»). Изменяется обычная аускультативная картина: в большом количестве появляются сухие, свистящие хрипы на выдохе, увеличивается количество влажных хрипов.

Отмечаются также рентгенологические признаки обострения хронического бронхолегочного процесса, чаще по бронхитическому, но нередко и по пневмоническому типу. Вместе с этим регистрируется отрицательная динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования.

Лабораторные данные (например, клинический и биохимический анализы крови), особенно в первые часы заболевания, не всегда подтверждают начало воспалительного процесса. Этот факт, как и перечисленные выше, всегда необходимо учитывать для своевременной диагностики обострения и ранней, насколько это возможно, терапии заболевания [10, 14–16].

Антибиотикотерапия — один из важнейших компонентов комплексного лечения бронхолегочных заболеваний. Абсолютным показанием к ее назначению является обострение хронического бронхолегочного процесса.

Основными критериями, лежащими в основе выбора антибиотиков для лечения детей, служат: активность воспаления, тяжесть течения болезни, предполагаемые бактериальные возбудители инфекции и их чувствительность к антибиотикам, побочные эффекты препаратов, возраст ребенка и переносимость им антибиотика. Важно также выбрать наиболее эффективный и щадящий метод введения антибиотиков.

Главный принцип антибиотикотерапии — целенаправленное ее проведение, т.е. назначение антибактериального препарата в соответствии с чувствительностью к нему выделенного из мокроты больного возбудителя. Поэтому микробиологическое исследование в диагностике и лечении обострений хронического заболевания легких у детей порой играет решающую роль [17].

При анализе антибиотикограммы детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями в период обострения, находившихся на лечении с января 2005 г. по сентябрь 2006 г., спектр выявленных нами возбудителей был представлен преимущественно 3 микроорганизмами: *H. influenzae* (63%), *S. pneumoniae* (27%), *M. catarrhalis* (7%); прочие микроорганизмы выявлялись в 3% случаев. В 25–30% случаев возбудители присутствуют в ассоциациях (2–3 микроорганизма), что обуславливает более тяжелое течение заболевания и осложняет проведение терапии. Доминирующая при обострении хронического бронхита *H. influenzae* отличается высокой чувствительностью к амоксициллину (96,4%), макролидам, цефалоспорином 2-го и 3-го поколения, левомицетином (табл. 1). *S. pneumoniae*, помимо макролидов и левомицетина, высокочувствителен к препаратам пенициллинового ряда (86,8%) и линкомицину (табл. 2). *B. catarrhalis* встречается реже, занимает 3-е место в этиологии воспаления хронического бронхолегочного процесса и легко элиминируется при назначении адекватной терапии. Необходимо отметить, что к комбинированному препарату амоксициллин + клавулановая кислота были чувствительны все выделенные штаммы этого микроорганизма (табл. 3). Это связано, по всей видимости, с тем, что более 90% штаммов *B. catarrhalis* продуцируют β-лактамазу — фермент-мишень для 2-го компонента комбинации амоксициллин/клавуланат.

**Таблица 1.** Чувствительность к антибиотикам *H. influenzae*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Ампициллин	133	125	94
Левомецетин	129	125	96,8
Цефотаксим	54	54	100
Цефтриаксон	89	89	100
Азитромицин	131	131	100
Цефуроксим	99	99	100
Рокситромицин	68	39	57,4
Кларитромицин	84	84	100

**Таблица 2.** Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Эритромицин	66	62	94,9
Пенициллин	91	79	86,8
Левомецетин	11	11	100
Линкомицин	29	26	89,6
Клиндамицин	56	55	98
Ко-тримоксазол	11	1	9,1
Азитромицин	78	73	93,5
Цефуроксим	0	0	0,0
Рокситромицин	26	24	92,3
Кларитромицин	76	73	96,1

**Таблица 3.** Чувствительность к антибиотикам *M. catarrhalis*, выделенного у детей с хроническими заболеваниями легких

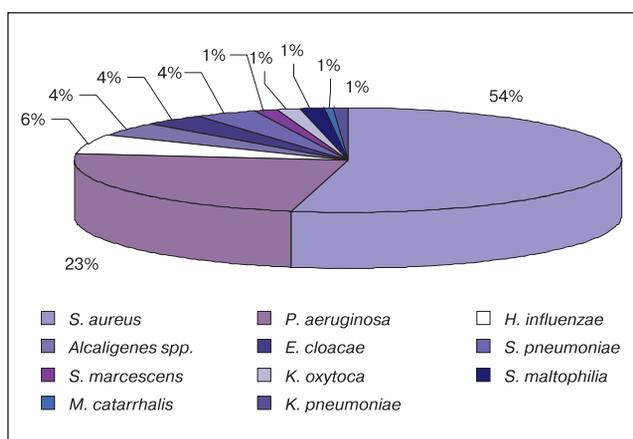
Антибиотик	Число штаммов		
	всего	чувствительные	
		абс.	%
Азитромицин	64	64	100,0
Эритромицин	64	64	100,0
Амоксициллин/клавуланат	70	70	100,0
Цефотаксим	71	71	100,0
Клиндамицин	44	4	10
Пенициллин	65	3	4,6
Цефазолин	40	36	90
Линкомицин	25	1	4,0
β-лактамаза	66	63	95,4

Принципиальное отличие имеет микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом (рис.). В этиологии хронического воспаления при муковисцидозе у детей лидирует *S. aureus* (54%), 2-е место занимает *P. aeruginosa* (23%), остальные возбудители встречаются редко. Самой частой ассоциацией микроорганизмов является сочетание *S. aureus* + *P. aeruginosa* или *S. aureus* + более редкий микроорганизм. Максимальная чувствительность *S. aureus* была отмечена к ванкомицину (100%) и оксациллину (96,2%) (табл. 4).

Известно, что эффективная антибиотикотерапия должна базироваться на результатах определения чувствительности выделенного из мокроты пациента микроба. Контролировать посев мокроты целесообразно через 4–5 дней после начала терапии. Если получить антибиотикограмму возможности нет, необходимо ориентироваться на другие критерии: тяжесть течения основного заболевания (наличие в легком бронхоэктазов и кист, признаки гнойного распространенного эндобронхита и др.), тяжелое течение обострения (интоксикация, фебрильная температура и т.д.), возраст больного, выраженная активность воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве. В этих случаях преимущественно показаны антибиотики широкого спектра действия, например комбинированные пенициллины (амокксициллин/клавуланат), цефалоспорины 2–3-го поколения и др.

Важен выбранный педиатром путь введения антибиотика. Он должен быть «максимально щадящим», с учетом

**Рис.** Микробный спектр мокроты у детей с муковисцидозом



**Таблица 4.** Чувствительность к антибиотикам *S. aureus* и *P. aeruginosa*, выделенных у детей с муковисцидозом

Антибиотик	Чувствительность, %	
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Оксациллин	96,2	–
Ципрофлоксацин	66,7	81,1
Гентамицин	82,4	55,5
Эритромицин	61,9	–
Клиндамицин	84,8	–
Азитромицин	88,8	–
Ванкомицин	100	–
Амикацин	–	75,6
Цефтазидим	–	80,9
Меропенем	–	83,3
Нетилмицин	–	90,0
Левифлоксацин	–	92,3
Тобрамицин	–	93,5
Имипенем	–	93,9
Цефепим	–	94,4
Сульперазон	–	100

детского возраста пациентов и необходимости повторных курсов терапии при хроническом бронхите. Это имеет большое значение и с психологической точки зрения, так как минимизирует не только физическую травму, которую приносит процедура инвазивного введения антибиотика (внутримышечно, внутривенно эндобронхиально), но и уменьшает отрицательные эмоции у ребенка, связанные с болезнью и болью. Антибиотики можно вводить внутрь или, например, в виде раствора для ингаляций через компрессионный небулайзер. Минимизировать стресс можно также, используя ступенчатый подход в терапии, который не снижает эффективность проводимого лечения: несколько дней (3–5 дней) препарат вводится внутривенно с быстрым переходом на прием внутрь. С этой же целью целесообразно выбирать пролонгированные формы препаратов, что позволяет сократить кратность введения. Для детей целесообразно использовать специальные детские формы: сиропы, суспензии, растворимые порошки, таблетки с детской дозировкой, капли, которые очень легко дозировать по возрасту, не опасаясь передозировки, а ребенку удобно принимать лекарство.

Особенностью антибактериальной терапии у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания является то, что обострение бронхолегочного процесса возникает довольно часто (особенно на фоне острой респираторной вирусной инфекции), и курсы введения антибиотиков приходится повторять по несколько раз в год. Необходимо учитывать, что повторные курсы иногда способствуют развитию резистентности этиологически значимых бактерий, снижению эффективности антибиотиков, повышению риска побочных осложнений и аллергических реакций.

Эксперты давно пришли к выводу, что решающее значение для успеха терапии имеет не столько новизна антибиотика, сколько рациональность его выбора. Необходимо учитывать не только чувствительность возбудителя к антибиотикам, но и показатели устойчивости. В некоторых случаях резистентность микроорганизма к антибиотикам мож-

но преодолеть, увеличив дозу препарата или изменив схему терапии, однако в педиатрической практике эти меры имеют ограничения. Примером служат аминопенициллины, которые на протяжении многих лет остаются средством выбора в лечении различных инфекций. Выбор аминопенициллинов и их дозировка до сих пор остаются нерешенной проблемой [17–20].

С целью объединения ведущих специалистов для решения сложных вопросов современной антибактериальной терапии был создан образовательный проект компании ГлаксоСмитКляйн ЭРА (Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии) [21]. Было отмечено, что принятая в настоящее время в России практика назначения минимальных доз и коротких курсов терапии недостаточна для достижения главной цели антибактериальной терапии — эрадикации возбудителя из очага воспаления. В июне 2004 г. в Москве состоялась встреча экспертов по антибактериальной терапии, на которой были рассмотрены современные режимы дозирования аминопенициллинов и приняты рекомендации для детей и взрослых. Данные рекомендации позволяют обоснованно использовать достаточные дозы аминопенициллинов в удобном для пациентов режиме. Основные положения указанных рекомендаций следующие:

- для перорального применения из аминопенициллинов рекомендуется использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат;
- для эффективности терапии необходимо строго соблюдать рекомендуемые дозы амоксициллина/клавуланата;
- для повышения комплаентности пациентов целесообразны двукратный прием пероральных аминопенициллинов с коррекцией суточной дозы и использование только тех препаратов, которые официально рекомендуются для 2-кратного введения.

Наличие пероральных форм антибактериальных препаратов в значительной мере способствует их широкому использованию, особенно в домашних условиях. Краткость приема аминопенициллинов — 2–4 раза в сут. В ряде исследований показано, что комплаентность пациентов (соблюдение режима дозирования — % предписанной дозы, принятой пациентом) выше при использовании аминопенициллинов для 2-кратного применения. Например, при назначении амоксициллина/клавуланата 2 раза в сут комплаентность пациентов составляет 89,5%, при использовании формы для 3-кратного применения — 85,4% ( $p < 0,0001$ ). 2-кратный прием антибиотика удобен не только для самого ребенка, но и для его родителей: чаще соблюдается правильный режим дозирования, ниже вероятность пропуска приема препарата [22].

Применение 2-кратных форм позволяет значительно снизить частоту побочных эффектов. По данным A. Hoberman et al. (1997) при назначении амоксициллина/клавуланата в дозе 40 мг/кг в сут в 3 приема частота развития диареи составила 26,7%, в то время как при использовании 2-кратной формы в суточной дозировке 45 мг/кг диарея встречалась в 9,6% случаев ( $p < 0,0001$ ). Эффективность 2-кратных режимов дозирования амоксициллина/клавуланата не уступает приему препарата 3 раза в сут [23].

В соответствии с рекомендациями экспертов, большинство инфекций требуют лечения пенициллинами не менее 7 дней [24]. Терапия длительностью менее 7 дней является неадекватной и несет риск неполной эрадикации возбудителей и хронизации инфекции.

Сывороточные концентрации антибиотиков коррелируют с уровнем препарата в межклеточном пространстве, в котором живут и размножаются большинство возбудителей респираторных инфекций. Поэтому для эффективного воздействия антибиотика необходима его высокая концентрация в межклеточном пространстве. Именно в нем концентрируются  $\beta$ -лактамы антибиотики (в частности, амоксициллин/клавуланат), создавая концентрации, подавляющие рост микроорганизмов. В то же время другие антибиотики (например, макролиды) главным образом накапливаются внутриклеточно, при этом в межклеточном пространстве создаются низкие их концентрации [25–28]. Эффективная эрадикация возбудителя возможна только при условии, если концентрация антибиотика в очаге инфекции превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в течение более чем 40% от интервала между введениями препарата ( $T > \text{МПК}$ ). Среди пероральных  $\beta$ -лактамов антибиотиков только комбинация амоксициллин + клавулановая кислота (как для 2-кратного, так и для 3-кратного применения) характеризуется необходимыми фармакодинамическими параметрами для подавления основных возбудителей респираторных инфекций.

Сегодня считается, что амоксициллин + клавулановая кислота (Аугментин, GlaxoSmithKline, Великобритания) — один из самых изученных антибактериальных препаратов; имеется опыт его использования более чем у 800 млн больных.

В чем же заключается механизм действия комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, который определяет ее эффективность? Ведь входящий в состав препарата амоксициллин часто разрушается под действием микробных ферментов ( $\beta$ -лактамаз) и не действует на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты. Поэтому к амоксициллину и была добавлена клавулановая кислота — ингибитор  $\beta$ -лактамазы, структурно родственной пенициллинам, обладающий способностью инактивировать указанный фермент. Клавулановая кислота была выделена в 60-е годы прошлого века из штамма *S. clavuligerus*. Ее присутствие в комбинации с амоксициллином защищает последний от разрушающего действия  $\beta$ -лактамаз и расширяет спектр его активности, в том числе и в отношении бактерий, обычно резистентных к амоксициллину, а также к другим пенициллинам и цефалоспорином [29–31]. В то же время содержание клавуланата не увеличивает частоту такого побочного эффекта, как диарея.

Новая форма Аугментин-2 представляет собой более оптимальное сочетание компонентов препарата. Концентрация амоксициллина в препарате увеличена, что сделало его более активным, с высоким уровнем пенициллино-резистентности и более удобным режимом дозирования (2 раза в сут), увеличивая комплаентность пациентов (т.е. желание пациентов следовать указаниям врача).

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота является средством выбора при лечении заболеваний вызванных чувствительными штаммами *M. catarrhalis*\*, *H. influenzae*\*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*\*, *H. ducreil*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*\*, *Salmonella spp.*\*, *Enterococcus faecalis*\*, *S. aureus*\*, *S. epidermidis*\*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *Actinomyces israelii*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*\*, *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium perfringens*, *C. tetani* и *Peptostreptococcus spp.* Применение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в отношении *Campylobacter jejune*, *Shigella spp.*, *Enterococcus faecium*\*,

\* Штаммы этих видов бактерий продуцируют  $\beta$ -лактамазу, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином.

*Viridans streptococci*, *Nocardia spp.* малоэффективно, либо эффект антимикробного средства сильно варьирует.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота эффективно элиминирует не только основных возбудителей, но и не инaktivируется непатогенными организмами, продуцирующими β-лактамазу в инфицированном участке. Препарат имеет довольно широкие показания: заболевания верхних дыхательных путей (синусит, тонзилит, отит среднего уха), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый и хронический бронхит, бронхопневмония, эмпиема, абсцесс легкиx), инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции, интраабдоминальный сепсис, вызванный чувствительными возбудителями, инфекции урогенитального тракта (цистит, уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, гнойный сепсис, инфекции области таза, гонорея), а также остеомиелит, септицемия, перитонит, послеоперационные инфекции.

Основными противопоказаниями для применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота являются гиперчувствительность к β-лактамам, например, к пенициллинам и цефалоспорином. Препарат противопоказан также пациентам, у которых он ранее вызывал желтуху или нарушение функции печени. У женщин во время беременности и в период лактации применение препарата ограничено.

В большом количестве клинических исследований показано, что побочные эффекты при приеме комбинации амоксициллин + клавулановая кислота появляются редко и бывают преимущественно легкими и транзиторными (кандидоз слизистых оболочек, тромбоцитопения, обратимая лейкопения), очень редко возникают ангионевротический отек, анафилаксия, аллергический васкулит, иногда — кожная сыпь, крапивница, головокружение, головная боль. Чаше отмечаются диарея, тошнота, рвота.

К особенностям фармакокинетики комбинированной формы амоксициллина относятся то, что оба активных ингредиента — и антибиотик, и клавуланат — хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH, быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Отметим, что их абсорбция оптимальна в случае приема в начале еды.

При применении комбинации амоксициллин + клавулановая кислота концентрации антибактериального средства в плазме крови сходны с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз только амоксициллина.

Терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты создаются в легких, органах брюшной полости, жировой, костной и мышечной тканях, плевральной, синовиальной и перитонеальной жидкостях, коже,

желчи, гнойном отделяемом, мокроте, интерстициальной жидкости. В эксперименте на животных не обнаружено аккумуляции ингредиентов комбинированного препарата в каком-либо одном органе. Амоксициллин и клавулановая кислота обладают умеренной степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается 18% амоксициллина и 25% общего количества клавулановой кислоты.

Для педиатра важно знать, что амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко; в нем же в небольших количествах обнаруживается и клавулановая кислота. За исключением риска сенсибилизации, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком матерей, принимающих данную антибактериальную комбинацию.

Исследования репродуктивной функции у животных, получающих амоксициллин/клавуланат, показали, что активные ингредиенты препарата проникают через плацентарный барьер. Однако нарушений фертильности или негативного влияния на плод выявлено не было.

Как и другие пенициллины, амоксициллин элиминируется в основном почками, тогда как клавулановая кислота — посредством как почечного, так и внепочечного механизма. Примерно 60–70% амоксициллина и около 40–65% клавулановой кислоты экскретируются с мочой в неизменном виде в первые 6 ч после применения 1 таблетки 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. Около 10–25% начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивной пенициллоевой кислоты. Клавулановая кислота подвергается в организме человека интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2, которая элиминируется с мочой и калом, а также в виде углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота выпускается в различных лекарственных формах, что очень удобно для применения (табл. 5). Пероральные лекарственные формы имеют различные соотношения активных компонентов — 2:1; 4:1 и 7:1. При назначении таблеток и порошка данного антибактериального средства педиатру полезно ознакомиться с составом вспомогательных веществ. Так, некоторые из них у конкретного ребенка могут вызывать аллергические реакции. В состав ядра таблетки входят: стеарат магния, натрий гликолат крахмал типа А, кремнезем безводный коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая; в оболочке таблетки содержится титана диоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленгликоль 6000, диметикон (мас-

**Таблица 5.** Лекарственные формы комбинации амоксициллин + клавулановая кислота

Лекарственная форма		Амоксициллин	Клавулановая кислота
Таблетки для приема внутрь	Покрyты оболочкой, овальной формы, от белого до желтовато-белого цвета на изломе, буквами А и С на обеих сторонах таблетки и линией разлома на одной стороне таблетки	250 мг	125 мг
		500 мг	125 мг
		875 мг	125 мг
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	Белого или почти белого цвета, с характерным запахом, при разведении образуется суспензия белого или почти белого цвета, при стоянии медленно образуется осадок белого или почти белого цвета	125 мг в 5 мл	31,25 мг
		200 мг в 5 мл	28,5 мг
		400 мг в 5 мл	57 мг
Порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения		500 мг 1000 мг	100 мг 200 мг

ло силиконовое). Вспомогательные вещества в порошке: смола ксантановая, аспартам, кислота янтарная, кремний коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлоза, сухой апельсиновый ароматизатор 610271E (Tastemaker) и 9/027108 (Dragoco), сухой малиновый ароматизатор NN 07943 (Quest), сухой ароматизатор «Светлая патока» 52927/AP (Firmenich), кремния двуокись.

При использовании комбинации амоксициллин + клавулановая кислота для внутривенного вливания препарат должен вводиться струйно и медленно (в течение 3–4 мин) или капельно (в течение 30–40 мин). Данную форму нельзя вводить внутримышечно, а также смешивать с другими растворами. Во время терапии рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез, чтобы уменьшить образование кристаллов амоксициллина и избежать многих побочных эффектов.

Режим дозирования комбинации амоксициллин + клавулановая кислота устанавливается педиатром индивидуально в зависимости от возраста ребенка, массы тела, функции почек, а также степени тяжести инфекции. Для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта лекарственное средство рекомендуется принимать в начале еды. Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (сначала — внутривенное введение препарата с последующим переходом на пероральный прием) [32, 33].

Суточную дозу рассчитывают по количеству амоксициллина, ориентировочно: 45 мг/кг в 2 приема или 40 мг/кг в 3 приема. Наибольшая доза новой формы суспензии, содержащей амоксициллин и клавулановую кислоту, составляет 70 мг/кг в сут в 2 приема. Для правильного дозирования объема суспензии у детей младше 3 мес рекомендуется пользоваться шприцем с градуировкой. Для удобства приема суспензии у детей до 2 лет ее можно разводить вдвое водой. Готовая суспензия имеет приятный фруктовый вкус с малиновым оттенком, что повышает желание маленьких пациентов принимать препарат.

Кратность приема зависит от формы выпуска препарата (табл. 6). Детям с массой тела 40 кг и больше следует назначать такие же дозы, как и взрослым. При расчете дозы препарата важно помнить, что 2 таблетки по 250 мг/125 мг не являются эквивалентом 1 таблетки по 500 мг/125 мг, так как содержание в них клавулановой кислоты увеличится в 2 раза.

Оптимальной лекарственной формой комбинации амоксициллин + клавулановая кислота для детей от 6 до 12 лет являются таблетки 500 мг/125 мг, принимаемые 2 раза в сут.

При муковисцидозе терапия комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты имеет свои особенности: препарат назначают профилактически или при нетяжелом обострении бронхолегочного процесса по бронхитическому типу у пациентов с хронической колонизацией в бронхиальном секрете *S. aureus* и хорошей чувствительностью к амоксициллину/клавуланату в высоких дозировках (внутри в 3–4 приема из расчета по 50–100 мг/кг в сут для детей) [34].

Клинических данных применения доз, превышающих 45/6,4 мг/кг в сут, для детей в возрасте до 2 лет нет. Также не существует клинических данных о применении сиропа, содержащего комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, для лечения детей в возрасте до 2 мес жизни.

Обострения хронического бронхолегочного процесса у детей всегда требуют комплексного воздействия, в первую очередь проведения адекватной антибактериальной терапии. Антибиотики следует назначать с учетом чувствительности к ним этиологически значимых микроорганизмов, тяжести течения заболевания и в строгом соответствии с практическими рекомендациями.

Комбинированный антибиотик широкого спектра действия Аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота) отличается высокой активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, связанных с развитием и неблагоприятным течением хронических заболеваний легких у детей. Препарат обладает высокой клинической эффективностью при лечении обострений хронического

**Таблица 6.** Разовые дозы комбинации амоксициллин + клавулановая кислота

Возраст, годы	Масса тела, кг	Прием внутрь	
		2 раза в день	3 раза в день
До 1	2–4	Суспензия 200* мг/5 мл: по 1,5–2,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 1,5–2,5 мл суспензии
	5–9	Суспензия 200* мг/5 мл: по 2,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 5 мл суспензии
1–5	10–18	Суспензия 400* мг/5 мл: по 5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 10 мл суспензии
6–9	19–28	Суспензия 400* мг/5 мл: по 7,5 мл суспензии	Суспензия 125* мг/5 мл: по 15 мл суспензии
		1 таблетка по 500* мг	1 таблетка по 250* мг
10–12	29–31	Суспензия 400* мг/5 мл: по 10 мл суспензии	1 таблетка по 250* мг
		1 таблетка по 500* мг	Суспензия 125* мг/5 мл: по 20 мл суспензии
Дети старше 12 лет и взрослые	> 40	1 таблетка по 875* мг	1 таблетка по 500* мг

Примечание:

\* — расчет по амоксициллину.

бронхолегочного процесса. Комбинация амоксициллина + клавулановая кислота имеет ряд преимуществ, которые важны в педиатрической практике: прием внутрь 2 раза в день, разнообразие лекарственных формы, которые легко дозируются с учетом массы тела и возраста ребенка, имеют привлекательные для детей органолептические свойства, характеризуются возможностью амбула-

торного применении, низкой частотой осложнений. Важными достоинствами препарата являются также его безопасность и возможность перорального применения у детей уже с 3 мес жизни. Поэтому для педиатра, комбинация амоксициллина + клавулановая кислота является на сегодняшний день препаратом выбора в лечении обострений хронического бронхолегочного процесса у детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. — М., 2002.
2. Техническая база для рекомендаций ВОЗ по ведению больных пневмонией детей. Документ WHO/ARI/91/20, WHO. — Geneva, 1991.
3. Комиссия по антибиотической политике МЗ РФ и РАМН. «Антибактериальная терапия пневмоний у детей». Пособие для врачей. — М., 2000. — Consilium medicum. — 2001. — Приложение: 4–9.
4. Антибактериальное лечение пневмоний у детей. Методические рекомендации // Российский медицинский вестник. — 2000. — Т. 5, № 2. — 15 с.
5. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грudiнина С.А. и др. Клинико-микробиологический мониторинг больных с обострением хронического бронхита, леченных антибактериальными препаратами // Тер. архив. — 2006. — № 3. — С. 25–35.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. — М.: Боргес, 2002.
7. Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др. Лечение пороков развития легких и бронхов у детей // РМЖ. — 1999. — Т. 11, № 93. — С. 510–514.
8. Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Педиатрия. — № 11. — 62 с.
9. Рачинский С.В., Волков И.К. Пороки развития органов дыхания у детей. В кн.: Затяжные и хронические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина. — М., 1998 — Медицина — С. 40–155.
10. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей // Клини. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 77–87.
11. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — Т. 41, № 6. — С. 52–55.
12. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Дрожжев М.Е., Геппе Н.А. Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: БИНОМ, 1998. — С. 479–501.
13. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: БИНОМ, 1998. — С. 11–26.
14. Середа Е.В. Современная терапия при бронхитах у детей // Детский доктор. — 1999. — № 2. — С. 30–32.
15. Сафронова Н.Н., Геппе Н.А. Современные подходы к терапии бронхитов у детей // Медицинская помощь. — 2000. — № 6. — С. 1–2.
16. Алгоритмы антибиотикотерапии рецидивирующих инфекций дыхательных и мочевыводящих путей. Методические рекомендации. — М., 2005. — 17 с.
17. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. — М., 2000.
18. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium-medicum. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 4–10.
19. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Пенициллины: Часть 1. Природные и полусинтетические пенициллины // Клини. антимикроб. химиотер. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 32–39.
20. Jacobs M.R. Optimization of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — № 7. — P. 589–596.
21. Современные режимы дозирования аминопенициллинов. Проект ЭРА (Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии) // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 224–231.
22. Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: клиническое значение, вопросы антибактериальной терапии // Лечащий врач. — 2002. — Т. 1–2. — С. 24–28.
23. Hoberman A., Paradise J.L., Burch D.J. et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — V. 16, № 5. — P. 463–470.
24. Masterton R.G., Burley C.J. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis // International J. Antimicrob. Agents. — 2001. — № 18. — P. 503–513.
25. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черенькая Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Руководство для врачей. — М., 1999. — 144 с.
26. Beghi G.F., Berni F., Carratu L. et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in purulent exacerbation of chronic bronchitis // J. Chemother. — 1995. — № 7. — P. 146–152.
27. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000. — № 19. — P. 95–104.
28. Яковлев С.В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 3/1. — С. 13–17.
29. Регистр лекарственных средств (РЛС-2002). — М., 2001.
30. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — Москва, 2002.
31. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — V. 52, № 2. — P. 229–246.
32. Таточенко В.К. Бронхиты. В кн.: Практическая пульмонология детского возраста. — М.: Мед., 2000. — С. 101–111.
33. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия // Педиатрия (Приложение). — М., 2000. — 39 с.
34. Doring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus // Cyst. Fibros. — 2004. — V. 3, № 2. — P. 67–91.

## ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета послевузовского профессионального образования педиатров была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе послевузовского его этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО (педиатров), заведующая ревматологическим отделением Научного Центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (ГУ НЦЗД РАМН), д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**.

тел./факс: **8 (495) 134-14-94**

e-mail: **alekseeva@nczd.ru**.

В состав факультета включено 5 кафедр:

**Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии.** Зав. кафедрой — директор ГУ НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**  
тел.: **(495) 134-30-83**

**Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.** Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова**  
тел.: **(495) 967-14-14**

**Кафедра гигиены детей и подростков.** Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**  
тел.: **(495) 917-77-87, 917-48-31**

**Кафедра педиатрии.** Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**  
тел.: **(495) 256-60-25, 259-96-75**

**Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии.** Зав. кафедрой — директор ФГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, академик РАМН, профессор **Геннадий Тихонович Сухих**  
тел.: **(495) 438-21-00**.

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 15 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе ГУ НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006 г. на кафедрах факультета обучено 1115 специалистов с медицинским образованием, из них 1065 врачей и 11 медицинских сестер.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). С сентября по декабрь 2006 г. было проведено дополнительно 5 сертификационных циклов, на которых обучено 144 участковых врача-педиатра Москвы, Московской, Белгородской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: **www.nczd.ru, www.mma.ru** и по тел.: **(495) 134-14-94, 132-31-78**.



Л.Н. Мазанкова<sup>1</sup>, Т.А. Чеботарева<sup>1</sup>, И.Д. Майкова<sup>2</sup>, Л.В. Бегиашвили<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

<sup>2</sup> Тушинская детская городская больница, Москва

## Возможности использования лактосодержащих пробиотиков в детской практике

В СТАТЬЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛАКТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОБИОТИКОВ. УТОЧНЕНЫ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛАКТОБАКТЕРИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ *LACTOBACILLUS REUTERI*. РЕКОМЕНДОВАНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАКТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖКТ, ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПРОБИОТИКИ, ЛАКТОБАКТЕРИИ, ДЕТИ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ, ПИТАНИЕ, ИММУНИТЕТ.

### Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детских  
инфекционных болезней  
Российской медицинской академии  
последипломного образования  
Адрес: 123995, Москва,  
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,  
тел. (495) 949-17-22  
Статья поступила 12.04.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

В современных условиях в фармакотерапии инфекционных и неинфекционных заболеваний с целью коррекции дисбиотических нарушений широко используются пробиотики, арсенал которых интенсивно пополняется [1].

В соответствии с Приказом МЗ СР РФ № 388 от 1.11.2001 г. «О государственной стандартизации качества лекарственных средств» пробиотики — это непатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры кишечника.

С точки зрения клинической фармакологии пробиотики — это препараты, биологически активные добавки (БАД) — парафармацевтики, а также продукты питания, в состав которых входят микробы — представители нормальной микрофлоры кишечника или их метаболиты, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса.

Микробы-пробиотики способны выполнять в микробиологической среде важные функции, включая адаптивную, иммунную, метаболическую и ферментативную, что определяет их выбор для лечебных и профилактических целей при различных заболеваниях у детей [2].

Для разработки пробиотиков используют различные виды микроорганизмов, преимущественно бифидобактерии, лактобациллы, энтерококки (табл.).

В настоящее время особое внимание клиницистов привлекают препараты, содержащие лактобациллы, обладающие многофункциональной активностью [3]. Род *Lactobacillus*, принадлежащий к семейству *Lactobacillaceae*. Он включает 56 видов микроаэрофильных, грамположительных палочковидных бактерий, факультативных анаэробов. Типичными видами лактобацилл являются *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. ramosum*, которые часто и включают в состав пробиотиков, БАДов и продуктов питания. Лактобациллы подавляют рост гнилостных и гноеродных бактерий, обладая антибактериальной активностью благодаря выработке ими молочной кислоты, спирта, лактоцидина, лактолина, плантарицина, а также способствуют снижению проницаемости слизистой оболочки кишечника для макромолекул за счет укрепления

L.N. Mazankova<sup>1</sup>, T.A. Chebotarova<sup>1</sup>, I.D. Maikova<sup>2</sup>,  
L.V. Begiashvili<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of the Postgraduate  
Education, Moscow

<sup>2</sup> Tushino Children's City Hospital, Moscow

**Opportunities to use  
the lactocontaining probiotics  
in children practices**

THE ARTICLE CHARACTERIZES THE MODERN APPROACH TO THE LACTOCONTAINING PROBIOTICS APPLICATION IN THE CLINICAL PRACTICES. THE AUTHORS CLARIFY THE MECHANISMS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE LACTOBACTERIA, *L. REUTERI* INCLUSIVE. IT IS RECOMMENDED TO USE THE LACTOCONTAINING PROBIOTICS IN THE COMPLEX THERAPY FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS, GASTROENTEROLOGICAL AND ALLERGIC DISEASES, FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, SECONDARY IMMUNODEFICIENCY STATES.

**KEY WORDS:** PROBIOTICS, LACTOBACTERIA, CHILDREN, INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT, NUTRITION, IMMUNITY.

**Таблица.** Виды микроорганизмов, используемые для получения пробиотиков

Бифидобактерии ( <i>Bifidobacterium</i> )	Лактобациллы ( <i>Lactobacillus</i> )	Лактококки ( <i>Lactococcus</i> )	Непатогенные бациллы ( <i>Bacillus</i> )
<b>Пробиотики отечественного производства</b>			
<i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. infantis</i> <i>B. breve</i>	<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>subsp. bulgaricus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. plantarum</i>	<i>L. lactis</i> <i>L. cremioris</i>	<i>B. subtilis</i>
<b>Пробиотики зарубежного производства</b>			
<i>B. animalis (lactis)</i> <i>B. longum</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. infantis</i>	<i>L. casei</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. lactis</i> <i>L. brevis</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuteri</i>	–	<i>B. cereus</i>

муцинового слоя. Эндогенная кишечная лактофлора может инициировать процессы естественной («инактивной», природной) иммунной памяти и адаптивные ответы хозяина через активацию толлоподобных рецепторов и рецепторов доменов олигомеризации нуклеотидов, расположенных на эпителиальных клетках кишечника [4], что объясняет выраженный антагонистический эффект по отношению к лакто-содержащим пробиотикам.

В многочисленных исследованиях показано, что лактобациллы участвуют в активации синтеза лизоцима, комплемента, пропердина, секреторного иммуноглобулина А (IgA), цитокинов (интерферонов и интерлейкинов), а также фагоцитоза. Так, разные виды лактобактерий имеют существен-

ные отличия в способности индуцировать секрецию цитокинов: *L. casei* служат мощным стимулятором продукции интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ 12, фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и экспрессии маркеров созревания, тогда как *L. reuteri* являются слабым индуктором продукции ИЛ 12 и подавляют секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий. Применение кисломолочных продуктов или пробиотиков, содержащих лактобактерии, вызывает стимуляцию продукции интерферона (ИФН)  $\gamma$  мононуклеарными клетками периферической крови. Образовавшийся ИФН  $\gamma$ , в свою очередь, усиливает захват антигенов в пейеровых бляшках. В результате этого активируются IgA-синтезирующие клетки и повышается про-



## С защитной силой *Lactobacillus reuteri*



«Хипп 2 с лактобактериями» -  
новая, специально  
разработанная молочная  
смесь, обогащенная  
*Lactobacillus reuteri*.

Новейшие исследования показали:  
*Lactobacillus reuteri* являются идеальной  
пробиотической культурой.

дукция IgA. Иммуногенные эффекты лактобацилл хорошо изучены на модели *L. rhamnosus*. Пероральная терапия *L. rhamnosus* GG (штамм ATCC 53103) у детей с atopическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока способствует увеличению выработки противовоспалительного ИЛ 10 и ослаблению клинических проявлений заболевания и одновременно приводит к снижению характерного для этих больных высокого уровня провоспалительного цитокина — ФНО  $\alpha$  [5].

Полагают, что лактобациллы обладают не только местным, но и системным противовоспалительным эффектом. Доказательством их системного противовоспалительного активности является уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (ИЛ 12, ФНО  $\alpha$ ) и повышение уровня регуляторного цитокина — трансформирующего фактора роста (ТФР)  $\beta$ . Этот универсальный механизм действия пробиотиков позволяет использовать их для лечения как локальных, так и системных воспалительных процессов [6].

По нашим данным применение пробиотика «Бифиформ Малыш» (Ферросан А/С, Дания) при лечении острой кишечной инфекции (ОКИ) преимущественно вирусной этиологии осмотического типа сопровождалось активацией исходно сниженных показателей фагоцитоза и повышением фагоцитарного индекса. Вместе с тем, достоверного влияния препарата на интерфероногенез, в том числе на уровень сывороточного ИФН  $\gamma$ , не установлено [7].

В литературе последних лет появилась информация об эффективности лактобацилл (*L. reuteri*), которые используются в качестве пробиотической пищевой добавки у детей, в том числе грудного возраста. Показано, что применение *L. reuteri* оказывает терапевтический эффект при таких нарушениях ЖКТ, как запор, диарея, острые инфекционные и аллергические заболевания, способствует уменьшению симптомов кишечных колик у грудных детей [4]. Использование комбинации *L. rhamnosus* и *L. reuteri* стабилизирует барьерную функцию слизистой оболочки кишечника и уменьшает проявления дерматита у детей [6]. В работах зарубежных авторов показано, что *L. reuteri* способны регулировать клеточный баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа и продукцию цитокинов в кишечном эпителии [13]. Интересен факт, что *L. reuteri* оказывают ингибирующие эффекты на висцеральную боль, модулируя ассоциированную с воспалением висцеральную реакцию гиперчувствительности через направленное действие на нервные окончания кишечника [4]. Доказана эффективность включения в питание детей продуктов с лактосодержащими пробиотиками для профилак-

тики и лечения синдрома диареи, преимущественно вирусной этиологии [8]. Установлено, что лактобациллы (*L. reuteri*) способствуют снижению инфекционной заболеваемости, как путем стимуляции неспецифических иммунных реакций, так и в результате воздействия на клеточное и гуморальное звено иммунитета [9]. *L. reuteri* в эпителии подвздошной кишки человека стимулируют иммунорегуляторную активность, инициируя миграцию CD4+ Т хелперов [20].

В многочисленных исследованиях подтверждена клиническая эффективность лактопробиотиков при кишечных инфекциях [10]. Однако, механизмы, посредством которых пробиотические агенты оказывают терапевтический эффект при вирусных диареях, до сих пор остаются до конца не выясненными. Наиболее вероятным, по данным разных авторов, является механизм иммуномодуляции. В проведенных нами клинических исследованиях [7, 11, 12] доказано, что лечение ОКИ у детей пробиотиками приводит к активации клеточного (повышение показателей спонтанной хемилуминесценции и фагоцитарной активности нейтрофилов) и гуморального (нарастание сывороточных значений IgG, IgM и IgA) звеньев иммунитета. Наибольшая активация иммунологических показателей отмечена на 21-й день после окончания курса лечения, совпадая с полным восстановлением нормальной микрофлоры кишечника у 82% больных детей раннего возраста при лечении бифидумбактерином-форте и 75% — при лечении пробиотиком «Бифиформ Малыш». Более эффективно пробиотики влияли на содержание в сыворотке крови IgG. Лечебный эффект применения лактобактерий GG у детей с ротавирусной инфекцией, а именно уменьшение продолжительности диареи, ряд авторов связывает с их способностью активировать механизмы гуморального иммунитета в острой фазе заболевания, что выражается в повышении концентрации IgG, IgM и IgA в сыворотке крови.

Выявленные биоиммуногенные эффекты лактосодержащих пробиотиков дают основание рекомендовать использовать их в комплексной терапии острых и затяжных гастроэнтерологических форм патологии (в том числе вирусных), аллергических заболеваний (в том числе пищевой аллергии), функциональных нарушений ЖКТ, кишечных коликов, вторичных иммунодефицитных состояний. Лактосодержащие пробиотики имеют специфические свойства и мишени в ЖКТ человека. Они оказывают адаптивный эффект на организм в целом [14]. Для установления многообразия свойств различных типов лактобацилл требуется проведение дополнительных контролируемых клинических исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе — клинические подходы и области применения / Пособие для врачей. — М., 2005. — 11 с.
2. Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии. — 2006. — 416 с.
3. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г. и др. Дисбактериоз кишечника (Клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант». — 2006. — 256 с.
4. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study // Pediatrics. — 2007. — V. 119, № 1. — P. 124–130.
5. Bai A.P. et al. Probiotics inhibit TNF $\alpha$ -induced interleukin 8 secretion of NT29 cells // J. Gastroenterology. — 2004. — V. 10, № 3. — P. 155–157.
6. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // J. Pediatr. — 2003. — № 143. — P. 754–758.
7. Мазанкова Л.Н. и др. Иммунобиологическое действие пробиотиков при кишечных инфекциях у детей // Consilium medicum. Экстравыпуск. — 2005. — С. 15–19.
8. Тихомирова О.В. Эффективность использования пробиотиков у детей с вирусными диареями. Материалы I Конгресса педиат-

ров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2002. — 194 с.

9. Erickson K.N., Hubbard N.E. Probiotic immunomodulation in health and disease // J. Nutr. — 2000. — № 130. — 403S–409S.
10. Isolauri E., Ribeiro H.C., Gibson G. et al. Functional foods and probiotics: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — V. 35. — S106–S109.
11. Пшенисова А.С. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей. Материалы II Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 161–162.
12. Климовицкая Е.Г. Клинико-бактериологическая и иммунологическая эффективность пробиотиков Бифидумбактерина-форте и Бифиформа при лечении острых кишечных инфекций у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002.
13. Ishibashi N., Yamazaki S., Probiotics and safety // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — V. 73 (2 suppl.). — 465S–470S.
14. Кафарская Л.И. и др. Терапевтический потенциал пробиотиков: оптимизация иммунного ответа и восстановление экосистемы кишечника // Вопросы детской диетологии. — 2005. — № 1. — С. 72–75.

Н.М. Богданова, Е.М. Булатова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

## Физиологическое обоснование выбора стартовых формул для вскармливания рожденного в срок ребенка при наличии противопоказаний к грудному вскармливанию

В ЛЕКЦИИ ДАНО ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СОСТАВА МОЛОЧНОЙ СМЕСИ ДЛЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРЕДПОСЫЛКОЙ ДЛЯ ВЫБОРА СМЕСИ БЫЛ СОСТАВ МОЛОЗИВА, ЯВЛЯЮЩЕГОСЯ «ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ» ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА. ПРИВЕДЕНА СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СОПОСТАВЛЕННЫ СОСТАВ ЗРЕЛОГО МОЛОКА, МОЛОЗИВА И РЯДА СТАРТОВЫХ МОЛОЧНЫХ ФОРМУЛ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НОВОРОЖДЕННЫЙ РЕБЕНОК, ВСКАРМЛИВАНИЕ, МОЛОЧНАЯ ДЕТСКАЯ СМЕСЬ, ПРЕБИОТИКИ, ПРОБИОТИКИ, МИКРОБИОЦЕНОЗ.

### Контактная информация:

Булатова Елена Марковна,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры поликлинической  
педиатрии Санкт-Петербургской  
государственной педиатрической  
медицинской академии,  
главный специалист по питанию детей  
Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,  
ул. Литовская, д. 2,  
тел. (812) 542-51-21  
Статья поступила 02.04.2007 г.,  
принята к печати 20.08.2007 г.

Рациональная организация вскармливания новорожденного ребенка в первые дни жизни — чрезвычайно ответственный момент, поскольку в этот период в организме малыша происходит самая напряженная адаптация всех физиологических систем и метаболических процессов, срыв которых может негативно отразиться на всей его последующей жизни.

Для предотвращения такого метаболического срыва здоровый доношенный малыш должен быть как можно раньше приложен к груди матери и обеспечен ценным питательным субстратом — молозивом. Оптимальным для этого сроком считают первые 30–60 мин после рождения ребенка.

Раннее прикладывание новорожденного к груди матери осуществляется не с питательной целью, а для создания адекватного биоценоза и противоинфекционного барьера. Среднее количество молозива, которое получает малыш при 1-м прикладывании к груди матери, составляет не более 2 мл, но даже это количество будет играть значительную роль в формировании нормального микробиоценоза и постнатальной иммунологической защиты младенца.

Первое прикладывание новорожденного к груди матери обычно сочетается с процедурой кожного контакта матери и ребенка. Прикладывание новорожденного к груди (телу) матери в первые минуты жизни способствует заселению различных ниш (кожа, слизистые оболочки) его организма материнской микрофлорой, поэтому длительность первого контакта новорожденного с матерью должна быть не менее 30 мин [1].

На сегодняшний день доказано, что с биологических позиций этот контакт очень важен, так как играет определенную роль в сохранении видовой це-

N.M. Bogdanova, Ye.M. Bulatova

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

**Physiological substantiation for the choice of the start formulas to feed a term infant, if there are contraindications to the breast feeding**

THE LECTURE GIVE SUBSTANTIATION FOR THE CHOICE OF THE QUALITY CHARACTERISTICS OF THE MILK FORMULA CONTENTS FOR FEEDING TERM INFANTS FOR THE PERIOD OF THE NEONATAL ADAPTATION TO THE CONDITIONS OF THE EXTRAUTERINE LIFE. THE PHYSIOLOGICAL PREMISE FOR CHOOSING THE FORMULA IS BASED ON THE COLOSTRUM CONTENTS, WHICH IS «THE GOLD STANDARD» FOR NEWBORN FEEDING. THE AUTHORS PROVIDE THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS AND MATCH THE CONTENTS OF THE MATURE MILK, COLOSTRUM AND A NUMBER OF THE START MILK FORMULAS.

**KEY WORDS:** NEWBORN CHILD, FEEDING, COLOSTRUM, BREAST MILK, MILK FORMULA, START FORMULA, PREBIOTICS, PROBIOTICS, MICROBIOCENOSIS.

лостности макроорганизма. В физиологических условиях появления на свет потомства сразу после рождения идет массивная колонизация тем набором штаммов микроорганизмов, которые присущи ареалу его обитания. Получение первых капель молозива, а вместе с ними всего спектра неспецифических и специфических факторов защиты содействует быстрому заселению «условно стерильного» кишечника новорожденного и физиологическому течению сложнейших процессов постнатальной адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни.

Отсроченное прикладывание к груди, через 2–3 ч, менее эффективно, так как в этот период происходит активная первичная колонизация организма ребенка госпитальными штаммами, а не материнской флорой [2].

Обеспечение сохранения видового состава микробиоты достигается различными способами и отмечено еще у простейших. Учитывая, что в раннем онтогенезе любой новорожденный организм, как правило, находится в специальных условиях и контактирует с особями своего вида, происходит селективное заселение потомства микроорганизмами, присущими преимущественно данному виду, причем симбионты в большинстве случаев не являются случайными. Например, у термитов и ряда других насекомых самка вводит чистую бактериальную культуру стерильному потомству, что создает условия для поддержания постоянства состава симбионтов на протяжении многих поколений насекомых [3].

Раннее прикладывание новорожденного ребенка к груди матери также обеспечивает:

- более быстрое включение механизмов секреции молока и устойчивую последующую лактацию;
- профилактику послеродовых маточных кровотечений у рожениц (за счет выброса окситоцина в результате захвата и раздражения соска);
- более быстрое отхождение плаценты;
- формирование адекватного иммунологического ответа;
- оптимальные условия для адаптации новорожденного к внешнему миру;
- формирование инстинкта материнства, а также установление психологических отношений между матерью и малышом через механизмы импринтинга [4].

Однако существуют ситуации, когда раннее прикладывание малыша к груди матери в связи с медицинскими противопоказаниями становится невозможным. К счастью, истинные (абсолютные) противопоказания к грудному вскармливанию, встречаются достаточно редко. У ребенка это — тяжелые пороки развития (челюстно-лицевого аппарата, сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др.); глубокая недоношенность; тяжелая асфиксия новорожденного. Со стороны матери — это декомпенсация хронических заболеваний (сердечная, почечная, дыхательная, печеночная недостаточность и др.); острые психические заболевания; прием высокотоксичных медикаментов (цитостатики и др.); открытая форма туберкулеза с бацилловыделением; сифилис (заражение в третьем триместре беременности); ВИЧ-инфекция. Остальные заболевания матери и состояния новорожденного ребенка считаются — относительными противопоказаниями. Например, у ребенка — это оценка состояния новорожденного по шкале Апгар < 7 баллов; рождение малыша ранее 32 нед гестации. Со стороны матери к числу относительных противопоказаний относятся родоразрешение путем кесарева сечения, выполнен-

ное под общей анестезией [5]. В этом случае после окончания операции, как правило, родильницу переводят в послеоперационную палату, а младенца — в детскую палату. Если состояние малыша при рождении расценено как среднетяжелое или тяжелое, его помещают на пост интенсивной терапии детского отделения, где оказывают медицинскую помощь с учетом тяжести состояния и имеющейся патологии.

При благоприятных условиях через несколько часов (не более 4), после окончания действия наркоза, медицинская сестра детского отделения приносит новорожденного ребенка к матери и помогает ей осуществить 1-е прикладывание малыша к груди. После кормления малыша забирают и относят обратно в детскую палату. В течение 1-х сут это делается несколько раз, малыш получает питание по часам. На 2-е сут при удовлетворительном состоянии матери и младенца они возвращаются в послеродовое отделение, в палате совместного пребывания. Медицинский персонал детского отделения, особенно врач-неонатолог и медицинская сестра, оказывают такой матери особое внимание в проведении грудного вскармливания [6].

Абсолютным противопоказанием для грудного вскармливания со стороны ребенка являются наследственные болезни обмена веществ и ферментопатии (галактоземия, изолейциноз, алактазия), в этих случаях ребенку назначают лечебное питание.

Независимо от причин 1-е кормление, которое ребенок получает не из материнской груди, а из рожка или через зонд, называется — предлактационным.

Оно представляет опасность для ребенка и для нормального запуска механизмов лактации по нескольким причинам:

- ребенок лишен молозива — самой ранней и целебной пищи;
- требуется больше времени, чтобы пришло молоко, поскольку ребенок недостаточно стимулирует грудь;
- возникает больше трудностей с прикладыванием малыша к груди из-за нагрубания молочных желез и возможного лактостаза, что значительно повышает вероятность прекращения грудного вскармливания.

**Исследованиями ВОЗ установлено, что даже 1–2 предлактационных кормлений достаточно, чтобы грудное вскармливание не состоялось.**

При необходимости проведения предлактационного кормления, несмотря на кажущуюся его простоту, необходимо соблюдать ряд технических правил. Например, при кормлении ребенка из рожка его необходимо держать на руках так же, как при кормлении грудью, сохраняя тактильный и осязательный контакт с матерью. Ни при каких обстоятельствах нельзя оставлять малыша одного из-за возможной аспирации им получаемой смеси. Кроме того, обязательно нужно рассчитывать должный объем молока на одно кормление с учетом состояния и нутриционного статуса ребенка при рождении, чтобы разовые объемы питания не превышали физиологическую вместимость желудка. Физиологический объем желудка обычно меньше анатомической вместимости и при рождении составляет всего 7 мл [7]. При адекватном вскармливании новорожденного ребенка (поступлении пищи энтеральным путем) физиологическая вместимость желудка к 4-м сут жизни увеличивается до 40–50 мл, к 10-му дню — до 80 мл [8]. Для ориентировочной оценки должного объема используют различные

формулы: Финкельштейна, И.Г. Зайцевой, Н.Ф. Филатова и др. Однако практический опыт показывает, что рассчитанный по этим формулам объем, как правило, превышает физиологические потребности ребенка.

Особенно важно знать, что неправильно подобранная молочная смесь, без учета исходного перинатального статуса, аллергоанамнеза, может спровоцировать различные патологические состояния. К наиболее частым и рано манифестирующим проблемам относят нарушение становления кишечного микробиоценоза и пищевую сенсibilизацию. Несколько позднее (на 3–4-й нед жизни) у малыша могут отмечаться такие нарушения со стороны ЖКТ, как рвота, срыгивание, запор, диарея. Чаше эти нарушения носят функциональный характер, но могут быть проявлением тяжелого дисбиоза кишечника, пищевой аллергии, вторичной лактазной недостаточности.

При проведении предлактационного кормления врач-неонатолог вынужден искать замену материнскому молоку (в первые дни жизни — молозиву), полностью воспроизвести состав которого, даже в XXI веке, имея самые современные и уникальные технологии производства продуктов детского питания, невозможно. Следовательно, при выборе высококачественной адаптированной смеси речь может идти лишь о том, чтобы эта замена в наибольшей степени соответствовала физиологическим потребностям, метаболическим и морфофункциональным возможностям ЖКТ новорожденного ребенка, а также максимально учитывала весь спектр его индивидуальных особенностей.

### **ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

При характеристике неонатальной адаптации ребенка, наряду с пограничными (транзиторными, физиологическими) состояниями функциональных систем организма, отражающими процесс приспособления новорожденного к новым условиям постнатальной жизни, отдельно выделяют адаптационный период пищеварительной системы. Это обусловлено тем, что от гистотрофного, гемотрофного, амниотрофного питания, осуществляемого антенатально, ребенок переходит к совершенно новому виду — лактотрофному (грудному) вскармливанию, которое, с одной стороны, рассматривают как постнатальный эквивалент питания внутриутробного периода, с другой — именно этот вид вскармливания обеспечивает формирование мощного защитного барьера, несмотря на относительную незрелость ЖКТ здорового ребенка. В первые дни жизни морфофункциональная незрелость пищеварительного тракта проявляется:

- снижением секреторной функции слюнных желез и низкой активностью  $\alpha$ -амилазы слюны, которая в последующие месяцы нарастает и максимальной активности достигает к 2–7 годам;
- низким объемом секреции желудочных желез и качественными особенностями желудочного сока (слабощелочная или нейтральная реакция, низкая ферментативная активность);
- менее интенсивной секрецией ферментов желудка;
- относительно низкой протеолитической активностью желудочного сока, которая к концу первого года жизни возрастает в 3 раза, но все же остается в 2 раза ниже, чем у взрослых;
- относительно высокой активностью желудочной липазы, способной осуществлять гидролиз жиров в от-

сутствие желчных кислот при оптимуме действия в нейтральной или близкой к ней среде;

- отсутствием нейрогуморальной регуляции желудочной секреции, которая появляется только к концу 1-го мес жизни;
- отсутствием рефлекторного расслабления стенки желудка при поступлении пищи, что значительно ограничивает его вместимость, особенно в период новорожденности;
- пониженным объемом панкреатической секреции, которая довольно быстро нарастает после введения прикорма (количество панкреатического сока к концу первого года жизни возрастает в 10 раз);
- пониженной ферментообразующей функцией поджелудочной железы, особенно это касается амилазы, активность которой в течение первого года жизни увеличивается в 25–50 раз, а к 4–5 годам достигает уровня взрослого человека;
- высокой проницаемостью слизистой оболочки желудка и кишечника, в том числе и для высокомолекулярных веществ, в частности белков;
- относительно невысоким содержанием желчных кислот и их низким выделением;
- сдвигом в сторону дистального отдела тонкой кишки активности ферментов мембранного пищеварения, что существенно уменьшает его резервные возможности;
- выраженностью внутриклеточного пищеварения за счет механизма пиноцитоза;
- высокой интенсивностью муцинообразования в слизистом слое кишечника новорожденного ребенка особых разновидностей муцина — MUC-1 и MUC-X, которые являются значимым фактором противодействия бактериальной транслокации микроорганизмов во внутреннюю среду [9].

*Низкий кислотно-пептический потенциал желудка у детей первых месяцев жизни имеет важный биологический смысл, обеспечивая сохранность, как иммунных факторов защиты (особенно секреторного иммуноглобулина А — sIgA) и, вероятно, лимфоидных клеток и макрофагов, так и микроорганизмов, содержащихся в материнском молоке.*

### **ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Основной особенностью микробиоценоза новорожденного ребенка считается то, что он рождается практически «стерильным». Однако в последнее время появились данные о наличии небольшого количества микроорганизмов в кишечнике плода, начиная с 26-й нед гестации [10].

Другой особенностью является то, что формирование микробиоценоза кишечника здорового младенца имеет определенные закономерности и проходит несколько последовательных стадий. I стадия, которую с современных позиций можно считать условно асептической, начинается с первых минут постнатальной жизни, а точнее — с момента прохождения младенца через родовые пути матери. При этом происходит массивная колонизация основных его экологических ниш различными микроорганизмами, входящими в состав интестинальной и вагинальной флоры матери [11]. II наступающая через 10–20 ч после рождения, стадия нарастающего инфици-

рования, которую точнее было бы называть стадией нарастающей колонизации. Первоначально этот процесс не зависит от степени зрелости, перинатальных условий развития плода и вида вскармливания [11]. В этот период колонизация осуществляется гетерогенными микроорганизмами. Поскольку ткани кишечника новорожденного богаты кислородом, в нем в первую очередь идет активный рост аэробных и условно-аэробных бактерий таких, как *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* [12, 13]. Они быстро размножаются, поглощая кислород, создавая при этом необходимые условия для роста строго анаэробных бактерий, главным образом бифидобактерий. С 3–5-го дня наступает III стадия трансформации микрофлоры, в результате которой происходит вытеснение бифидофлорой других микроорганизмов. В этот период бифидобактерии становятся основной (резидентной) флорой кишечника, чему в значительной мере способствует грудное вскармливание [14, 15]. Причем бактериальные штаммы, которые колонизируют кишечник новорожденного младенца, обладают способностью подавлять рост патогенной и условно-патогенной флоры, а также обеспечивать противовоспалительный эффект за счет стимуляции синтеза определенных цитокинов [16]. Активный рост индигенной флоры также инициирует синтез у младенца собственного sIgA (как «пальто», защищающего гель муцина слизистой оболочки кишки) [9].

В работах последних десятилетий продемонстрированы изменения характера первоначальной колонизации кишечника у новорожденных. Так, в современных условиях отмечены снижение колонизации кишечника преобладавшими ранее видами бифидобактерий и нарушения обмена микробами между матерью и плодом, связанные с практикой родоразрешения в родильных домах, в результате чего новорожденный ребенок может получить большую часть микробов не от матери, а из окружающей среды [17]. У новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения (при котором роженице обычно вводят массивные дозы антибиотиков), часто отмечают стойкие изменения кишечной микрофлоры, обусловленные замедлением процесса заселения кишечника и сокращением видового состава резидентной флоры. Отсроченная бактериальная колонизация кишечника с ограниченным числом разновидностей бактерий даже у здорового доношенного ребенка способна оказывать токсическое действие на организм. Токсические эффекты в случае нарушения физиологического состава микробиоты могут реализовываться за счет образования токсичных газов (серосодержащих метантиола и сульфида водорода). С этими газами в ряде случаев связана у младенцев кишечная колика [18].

Последствия обеднения видового состава микрофлоры в настоящее время расцениваются как крайне неблагоприятные для формирования постнатального адаптивного иммунного ответа. В исследовании, проведенном в Институте эпидемиологии и микробиологии Иркутска, отмечено, что если в течение первых 3 дней после рождения младенца у него не происходит заселение кишечника бифидобактериями, его иммунная система не обеспечивает формирование иммунологической толерантности к собственной индигенной флоре [19].

Разнообразие микрофлоры является важным фактором стабильности интестинальной экосистемы. Недостаточность микробного разнообразия в кишечнике младенца

предрасполагает к нарушению физиологических процессов его колонизации резидентной флорой, приобретению устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов и, наконец, к воспалительным процессам [20, 21].

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

При нормальном течении ante- и интранатального периодов к моменту рождения у доношенного ребенка завершено созревание врожденной системы неспецифических факторов защиты при недостаточной активности приобретенного (адаптивного), в первую очередь специфического, иммунитета, активация которого происходит после рождения под влиянием экспозиции различных микроорганизмов.

Особенностью иммунной системы новорожденного ребенка является сочетание недостаточности, незрелости одних факторов и усиление других, проявляющееся в следующем:

- активность фагоцитоза (поглощительная способность) к моменту рождения достигает уровня, свойственного взрослому человеку. Однако качественно (завершающая фаза) фагоцитоз еще недостаточно зрелый [22];
- уровень лизоцима высокий, даже выше, чем у взрослого человека [7];
- недостаточны реакции активации комплемента в 1-ю нед жизни; к концу 1-го мес жизни его активность не отличается от уровня у взрослых;
- способность к образованию интерферона сразу после рождения высокая (так, наиболее активными продуцентами интерферона являются лейкоциты), но к году его уровень постепенно снижается, что и определяет слабую противовирусную защиту у детей раннего возраста [7];
- уровень Т и В лимфоцитов в периферической крови выше, чем у ребенка в возрасте 1 года [23];
- содержание IgG высокое за счет трансплацентарного поступления к плоду от матери [7];
- отсутствует способность к синтезу sIgA, что в первые часы жизни ребенка делает его особенно уязвимым по отношению к агрессивным факторам окружающей среды [24];
- синтез специфических антител осуществляется лимфоцитами матери, мигрировавшими от ее кишечника к молочным железам [25];
- собственная продукция антител осуществляется за счет IgM [7];
- доминирует дифференцировка CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов по пути Th 2, т.е. выражена склонность к аллергическим реакциям, наряду с отсутствием способности формировать иммунопатологические и аутоиммунные процессы [23];
- снижена экспрессия рецепторов к действию цитокинов [23];
- снижена экспрессия ко-стимуляторных молекул (CD40–CD40L, CD28–CD28L) [23];
- недостаточно активно формируются клетки памяти.

### ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ МОЛОЗИВА ОТ ЗРЕЛОГО ЖЕНСКОГО МОЛОКА

Несмотря на относительную морфофункциональную незрелость ЖКТ, незавершенность созревания системы иммунитета, а также особенности формирования микро-

биоценоза, период адаптации к условиям внеутробной жизни у здорового доношенного новорожденного ребенка чаще протекает физиологически. Однако в оптимальном варианте это возможно лишь при полной адекватности питания младенца его постнатальным потребностям, что реализуется за счет лактотрофного (грудного) вскармливания.

Мудрость природы состоит в том, что состав женского молока в течение лактационного периода претерпевает значительные изменения и при этом удивительным образом комплементарен меняющимся потребностям малыша. В первые 5–7 дней после рождения выделяется молозиво — клейкая, густая жидкость желтого или серо-желтого цвета, состав которой полностью соответствует степени зрелости новорожденного ребенка. Данные о динамике химического состава 2 форм женского молока представлены в табл.

Есть несколько основных различий состава молозива и зрелого женского молока.

**1.** В молозиве в 2–3 раза выше содержание белков. Причем белковая фракция молозива (в отличие от зрелого молока) представлена в основном сывороточными белками — легкоусвояемыми молочными белками.

**2.** Основным сывороточным белком является  $\alpha$ -лактоальбумин, при переваривании которого образуются пептиды, обладающие антибактериальными и иммуностимулирующими свойствами, которые влияют на процессы апоптоза и ускоряют пролиферацию клеток слизистой оболочки кишечника. В ряде современных исследований показано, что  $\alpha$ -лактоальбумин способствует росту у детей содержания бифидобактерий в кишечнике за счет содержания в нем высокого уровня аминокислот, таких как триптофан (5%) и цистеин (6%) [26]. Казеиновая фракция начинает синтезироваться только с 3–4-го дня [8].

**3.** Молозиво отличается относительно низким содержанием жира. Это необходимое условие направлено на ограничение процессов перекисного окисления липидов, поскольку в первые часы после родов в крови младенцев нарастает уровень жирных кислот в результате усиленного липолиза, вызванного выбросом катехоламинов в ответ на родовой стресс [27].

**4.** В молозиве относительно низкое содержание лактозы, несмотря на достаточный уровень активности лактазы в тонкой кишке у здорового доношенного новорожденного [28]. Это состояние следует расценивать как транзитное ввиду отсутствия в кишечнике новорожденного в первые 2 сут жизни микрофлоры, способной частично утилизировать молочный сахар.

По мере созревания молока содержание лактозы в нем увеличивается, и активность лактазы становится недостаточной для расщепления всей поступившей лактозы. Негидролизованная лактоза поступает в толстую кишку, где становится питательным субстратом для бифидобактерий, лактозоположительной кишечной палочки и других сахаролитических микроорганизмов, которые ферментируют лактозу до молочной и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), незаменимых для развития и роста энтероцитов, нормализации микрофлоры кишечника и улучшения его перистальтики. В разных отделах тонкой кишки активность лактазы также неодинакова, максимальная она в дистальных отделах тощей кишки [29].

Кроме того, лактоза является основным источником поступления галактозы в организм ребенка. Хотя большая часть галактозы в организме перерабатывается в глюкозу, небольшие ее количества крайне необходимы для синтеза галактоцереброзидов в центральной нервной системе и сетчатке глаза.

**5.** В молозиве относительно низкое содержание нуклеотидов. Максимальное их количество определяется в зрелом молоке на 2–4-м мес лактации с последующим снижением их уровня после 6 мес лактации [30]. Нуклеотиды оказывают иммуномодулирующее действие за счет увеличения активности клеток-киллеров, макрофагов, повышения синтеза интерлейкина 2 (ИЛ 2), улучшения пролиферации лимфоцитов, дифференцировки В-клеток, созревания Т-лимфоцитов, снижения реакции гиперчувствительности [31, 32]. Нуклеотиды играют важную роль в формировании клеточного иммунитета, стимулируя синтез sIgA [33]. Нуклеотиды способствуют росту и нормальному функционированию кишечника, печени, поджелудочной железы, а также адекватному формированию кишечного биоценоза. Кроме того, они улучшают развитие нервной системы, становление зрения и иммунной системы [34].

**6.** С первыми каплями молозива ребенок получает специфические и неспецифические факторы защиты в высокой концентрации. Из них особенно важен sIgA, который покрывает все слизистые оболочки, в том числе и ЖКТ младенца, препятствуя транслокации бактерий и вирусов внутрь, и тем самым осуществляя защиту ребенка от инфекций.

**7.** Молозиво играет существенную роль в формировании в периоде новорожденности своеобразного слизистого кишечного барьера, который обладает у человека определенными видовыми особенностями. Так, у *homo sapiens* в геле слизи на поверхности слизистой оболочки кишки определены высокие концентрации особых разновидностей муцина — MUC-1 и MUC-X, в составе которых присутствуют гликопротеины с высокой молекулярной массой. Эти гликопротеины поступают в кишечник младенца с молозивом, а их синтез происходит в апикальной части лактирующих клеток молочных желез, эскретируясь в молозиво в составе жировой капли [9, 25].

**8.** Новые данные свидетельствуют о том, что в молозиве в первые 7 сут после родов обнаруживаются бифидо- и лактобактерии эндогенного происхождения, которые, поступая в ЖКТ новорожденного ребенка, значительно снижают риск развития кишечных инфекций, обеспечивают формирование адекватного иммунного ответа и иммунологической толерантности [35, 36].

**9.** Помимо бифидо- и лактобактерий, молозиво содержит большое число компонентов, обладающих выраженными бифидогенными свойствами, в более высокой концентрации, чем зрелое молоко. В первую очередь это олигосахариды нейтральные (в среднем 10 г/л) и кислые (в среднем 1 г/л) [37].

Состав олигосахаридов женского молока очень сложен. Известно более 100 различных олигосахаридов подобных структур.

В исследовании по определению содержания олигосахаридов в грудном молоке, проведенном на 1–5-й нед лактации, отмечено, что основную их часть составляют фукозилигосахариды, уровень которых в материнском молоке колеблется от 0,8 до 20,8 ммоль/л, что составляет от 50 до 92% всего объема олигосахаридов молока [38].

**Таблица.** Химический состав женского молока (в расчете на 1 л) [60–64]

	Молозиво (1–5-й день)	Зрелое молоко (> 15 дней)
<b>Пищевые вещества</b>		
Белок, г	22	10
Жир, г	25	45
Углеводы, г	57	73
Энергетическая ценность, ккал	545	740
<b>Минеральные вещества</b>		
Кальций, мг	255	255
Фосфор, мг	124	130
Натрий, мг	410	180
Калий, мг	810	455
Магний, мг	36	30
Железо, мг	0,85	0,40
Медь, мг	0,65	0,30
Марганец, мкг	8,5	3,5
Цинк, мг	8	1,4
Йод, мкг	45–450	20–100
Хлор, мг	890	390
Фтор, мкг	–	5–100
Селен, мкг	42	15
<b>Витамины</b>		
Ретинол (витамин А), мкг	1600	550
Каротиноиды, мкг	1370	200
Кальциферол (витамин D), мкг	–	1,3–76
Токоферол (витамин E), мг	14,8	4,3
Витамин К, мкг	–	0,6–9,3
Тиамин (витамин B <sub>1</sub> ), мг	0,02	0,2
Рибофлавин (витамин B <sub>2</sub> ), мг	0,3	0,6
Пиридоксин (витамин B <sub>6</sub> ), мг	Нет данных	0,18
Ниацин (витамин PP), мг	0,75	2
Цианкобаламин (витамин B <sub>12</sub> ), мкг	0,45	0,50
Фолиевая кислота (витамин B <sub>9</sub> ), мкг	5	14
Пантотеновая кислота (витамин B <sub>3</sub> ), мг	1,8	4,5
Аскорбиновая кислота (витамин C), мг	72	62
Биотин, мкг	Нет данных	4,8
Холин, мг	Нет данных	50–140
<b>Низкомолекулярные азотсодержащие соединения и факторы защиты</b>		
Нуклеотиды, ммоль	130	200
Олигосахариды, г	20	13

Олигосахариды не расщепляются ферментами кишечника и в неизменном виде проходят в толстую кишку, где подвергаются гидролизу бактериальными ферментами такими, как β-фруктозидаза и β-галактозидаза, вырабатываемые сахаролитическими микроорганизмами. В процессе метаболизма олигосахаридов образуются лактат и КЦЖК: ацетат, пропионат и бутират как конеч-

ные продукты брожения. Эти молекулы уменьшают pH внутри кишки, непосредственно подавляя рост и активность патогенных микроорганизмов и стимулируя рост *Bifidobacteria*, которые конкурируют с энтеропатогенами за питательные вещества и эпителиальные участки адгезии. КЦЖК служат ведущим энергетическим субстратом для роста и функционирования энтероцитов [39].

Олигосахариды способствуют естественной защите против инфекций двояко. Во-первых, они действуют как аналоги рецепторов, взаимодействуя со свободными энтероцитами, что предотвращает адгезию энтеропатогенов на эпителиальной поверхности. Во-вторых, изменяют микрофлору кишечника за счет роста сахаролитической флоры и сокращения числа факультативных анаэробов таких, как *Escherichia coli* и *Clostridia* [40, 41].

Доказано, что олигосахариды по структуре подобны селектив-лигандам, роль которых заключается в осуществлении важных межклеточных взаимодействий в иммунной системе. Формирование комплексов между кровяными пластинками и нейтрофилами (PNC) является одним из этапов нормального иммунного ответа. Для образования комплексов кровяные пластинки — нейтрофилы необходимо присутствие селективных, но их формирование возможно и под воздействием олигосахаридов. При этом олигосахариды женского молока содействуют как формированию указанных комплексов, так и активации связанных нейтрофилов. Подобный механизм, по мнению L. Vode et al. лежит в основе противовоспалительного эффекта олигосахаридов при целом ряде заболеваний кишечника, в том числе при некротизирующем энтероколите [42].

Таким образом, молозиво и зрелое грудное молоко являются естественными синбиотиками, так как содержат как про-, так и пребиотики [43, 44].

**10.** В молозиве существенно более высокое содержание всего комплекса природных антиоксидантов — витаминов А, Е, β-каротина, цинка, селена, которые способны уменьшить неблагоприятные последствия «кислородного стресса», в который попадает новорожденный ребенок после 9-месячного пребывания *in utero* в условиях крайне низкого содержания кислорода [27].

Кроме того, данный антиоксидантный комплекс обеспечивает противомикробную защиту и адекватность формирования иммунологического ответа [23].

**Витамин А** стимулирует выработку местного иммунного ответа, в том числе образование sIgA слизистыми оболочками ЖКТ, респираторного и урогенитального трактов. Доказано, что витамин А отвечает за правильное соотношение CD4/CD8, что важно для предупреждения иммунопатологических реакций. Он контролирует способность нейтрофилов к фагоцитозу инфекционных агентов, активирует образование специфических антител на микробы и токсины.

**Витамин Е** относится к числу иммуномодуляторов иммунного ответа. Он участвует в образовании CD4 и синтезе ИЛ 2, нормализации CD4/CD8-соотношения, способствует пролиферации Т клеток.

**Витамин С** имеет важное значение для иммунитета, снижает риск преждевременной гибели Т клеток, активирует функцию естественных киллеров.

**Цинк** необходим для образования и реализации функции В и Т клеток, активизирует тималин, который регулирует созревание и дифференцировку клеток иммунной системы. Отвечает за устойчивое соотношение субпопуляций Т лимфоцитов Th 1 и Th 2 в пользу Th 1. Кроме того, благодаря участию в работе большого количества ферментов цинк контролирует апоптоз клеток-предшественников Т лимфоцитов. Цинк также необходим для адекватной работы факторов неспецифической защиты, в том числе он поддерживает физиологический обмен и функции эпителиальных клеток, выстилающих слизистые

оболочки. Дефицит цинка содействует формированию иммунологической недостаточности, которая довольно часто манифестирует клинически.

**Селен** участвует в функционировании факторов неспецифической защиты, реакциях клеточного и гуморального иммунитета.

Таким образом, молозиво является наиболее подходящей пищей для ребенка первых дней жизни, так как не только обеспечивает постоянство внутренней среды организма, но и способствует формированию нормального микробиоценоза и развитию системы антиоксидантной и иммунологической защиты.

## ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА МОЛОЧНОЙ СМЕСИ ДЛЯ ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В РАННИЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

В настоящее время при разработке рецептуры молочных смесей учитываются рекомендации, содержащиеся в международных документах: ФАО/ВОЗ (Codex Alimentarius Commission), Европейского научного общества педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и нутриционистов (ESPHAN), Американской FDA (Food and Drug Administration). В России состав специализированных детских продуктов регламентирован «Гигиеническими требованиями, предъявляемыми к качеству и безопасности специальных продуктов питания», утвержденными Минздравом РФ (СанПиН 2.3.2.1078-01).

Все современные профилактические стартовые формулы в той или иной мере адаптированы к составу зрелого женского молока, что не очень подходит для вскармливания доношенного новорожденного ребенка в первые дни жизни. К счастью, доля детей, лишенных в первые дни жизни материнского молока, невелика. В имеющемся арсенале заменителей грудного молока (ЗГМ) можно выбрать продукт, который в большей степени будет соответствовать морфофункциональной зрелости, метаболизму и индивидуальным особенностям новорожденного ребенка.

Какими характеристиками должна обладать молочная смесь, используемая для вскармливания доношенного здорового ребенка в первые дни жизни, и должна ли она отличаться от обычной профилактической адаптированной стартовой формулы?

По-видимому, должна отличаться. Это обусловлено тем, что «золотым стандартом» для создания стартовых профилактических формул служит зрелое женское молоко, тогда как в первые дни жизни в физиологических условиях ребенок получает молозиво, молозивное и переходное молоко. Состав именно этих экскретов в идеале должен быть прототипом при создании высокоспециализированных продуктов для вскармливания детей в раннем неонатальном периоде. К сожалению, такие продукты на нашем рынке ЗГМ отсутствуют. Поэтому встает необходимость выбора среди имеющихся формул ЗГМ смеси, наиболее соответствующей потребностям детей данной категории.

С учетом особенностей состава молозива и его отличия от зрелого женского молока попытаемся обосновать выбор наиболее подходящего по составу для доношенного новорожденного ребенка ЗГМ из числа доступных российскому потребителю продуктов.

Во-первых, с учетом присутствия в молозиве исключительно сывороточного белка белковая фракция в таком ЗГМ также должна быть представлена только сыворо-

точным белком. Современные стартовые профилактические формулы обогащены деминерализированной сывороткой, вследствие чего уровень сывороточного белка в них составляет 60–70%, что практически соответствует таковому в зрелом женском молоке. Остальная часть белковой фракции (30–40%) приходится на казеиновый белок, усвоение которого, в первые дни жизни затруднено вследствие низкой протеолитической активности ферментов желудка.

Во-вторых, антигенность сывороточного белка должна быть по-возможности снижена, в связи с продолжающейся неуклонно нарастать в последние годы частотой пищевой аллергии. Например, в Санкт-Петербурге частота пищевой аллергии среди детей первого года жизни составляет 23,1% [45]. Одним из основных аллергенов, вызывающих развитие пищевой аллергии у детей первого года жизни, является белок коровьего молока. Возникновению аллергии к белкам коровьего молока способствует раннее введение молочных смесей, содержащих указанный белок в нерасщепленном виде. Он содержит более 40 антигенов, из которых наибольшими сенсibiliзирующими свойствами обладают  $\beta$ -лактоглобулин, казеин,  $\alpha$ -лактоальбумин, бычий сывороточный альбумин.

Таким образом, для вскармливания новорожденных целесообразно использовать формулы, в которых понижена аллергизирующая активность белка. Эффекта снижения антигенности белкового компонента можно достичь за счет использования специальных технологических процессов, содействующих снижению молекулярной массы и изменению конфигурации протеина. Содержание в смеси такого частично расщепленного, с низкой аллергенностью, легкоусвояемого белка, представленного пептидами, должно составлять приблизительно 1,8–2,0 г на 100 мл готового продукта как основного пластического материала. В профилактических адаптированных стартовых формулах количество полноценного белка (с высокой молекулярной массой) составляет 1,4–1,2 г/л, что практически соответствует уровню белка в зрелом женском молоке, но существенно ниже, чем в молозиве.

В-третьих, продукт должен содержать факторы, способствующие становлению нормального микробиоценоза и противоинфекционной защиты. В последнее время с целью обеспечения нормального становления микрофлоры, а также для повышения активности иммунологических факторов и неспецифических защитных механизмов, ЗГМ стали обогащать веществами с доказанным бифидогенным эффектом и положительным влиянием на иммунную систему. К числу таких факторов относят:  $\alpha$ -лактоальбумин, докозагексаеновую полиненасыщенную жирную кислоту, пребиотики, некоторые пробиотические штаммы бифидо- и лактобактерий, а также ряд витаминов и минералов. Не все бифидо- и лактобактерии являются пробиотиками, и лишь немногие могут быть использованы у детей раннего возраста для обогащения продуктов питания. У детей первых месяцев жизни в настоящее время разрешены к применению только 3 пробиотических штамма: *Bifidobacterium longum* BB536; *B. lactis* — BL BB12; *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 — LGG.

На российском рынке продуктов детского питания пока (с учетом длительности и многоступенчатости создания пробиотических штаммов с доказанной эффективностью и безопасностью для использования в неонатальном периоде) не зарегистрировано профилактических стартовых формул ЗГМ, обогащенных пробиотиками.

Особое направление при разработке ЗГМ с бифидогенным эффектом занимает обогащение их пребиотиками. Это определяется более простой технологией производства (и, следовательно, более низкой стоимостью), меньшими требованиями к условиям хранения (особенно это относится к сухим продуктам), меньшей вероятностью нежелательных реакций и достаточно высокой эффективностью.

Понятие «пребиотик» было введено G.R. Gibson и M.B. Roberfroid (1995), которые изменили приставку «про» на «пре», означающую «до» или «для». Авторы определили пребиотик как «неудобоваримый компонент пищи, который благоприятно воздействует на организм хозяина, выборочно стимулируя рост и(или) деятельность одного или ограниченного числа бактерий в кишечнике, и таким образом, улучшая здоровье хозяина» [46].

К пребиотикам с доказанным бифидогенным эффектом относятся фруктоолигосахариды (ФОС), инулин, лактулоза и галактоолигосахариды (ГОС). Такие олигосахара, как ксилоолигосахариды (*xylooligosaccharides*), сояолигосахариды (*soyoligosaccharides*), пектикоолигосахариды (*pecticoligosaccharides*), глюкоолигосахариды (*glucooligosaccharides*), и изомальтоолигосахариды (*isomaltooligosaccharides*) не обладают доказанным бифидогенным эффектом, хотя J.A. Van Loo отмечено, что все эти молекулы могут играть роль в увеличении количества индигенной кишечной флоры, улучшая статус здоровья и уменьшая риск болезней [47, 48]. Однако, по мнению M. Roberfroid, только 2 вещества могут быть отнесены к пребиотикам: фруктоолигосахариды, полученные из инулина, и галактоолигосахариды [49].

Новаторские исследования научного центра компании Nutricia (Голландия) показали, что смесь пребиотиков Immunofortis, содержащая 90% низкомолекулярных ГОС и 10% высокомолекулярных ФОС, дает более выраженный пребиотический эффект, чем собственно ГОС [50, 51]. Сочетание действия обоих компонентов смеси ГОС и ФОС способствует увеличению количества бифидо- и лактобактерий подобно пребиотическому эффекту олигосахаридов грудного молока, что доказано многими исследованиями, проведенными как у доношенных, детей так и у рожденных раньше срока. Отмечено, что бифидогенный эффект зависит от дозы олигосахаридов [52–54]. G. Moro. et al. показано, что добавление в стартовые формулы смеси олигосахаридов в концентрации 8,0 г/л способствует правильному развитию кишечной микрофлоры с преобладанием младенческих штаммов бифидобактерий и более высокому образованию ацетата в результате бактериальной ферментации, что соответствует профилю КЦЖК у детей, находящихся на грудном вскармливании [55]. КЦЖК индуцируют выработку слизи эпителиальными клетками, что повышает целостность кишечного барьера у новорожденных детей [56].

Введение в стартовую формулу олигосахаридов стимулирует синтез sIgA как ответ на вызов иммунной системы *Bifidobacteria* [53]. Отмечено, что у детей, получавших смесь с пребиотиками Immunofortis, уровень IgE в сыворотке крови снижился, а IgG4 — повышался, что значительно уменьшало риск развития аллергических заболеваний [54, 57–59].

В-четвертых, жировой компонент смеси должен быть не только редуцирован, но и по структуре насыщенных жирных кислот приближен к таковому в женском молоке, т.е.

должен содержать пальмитиновую жирную кислоту в  $\beta$ -позиции (например Nutrilon Комфорт, Nutricia, Голландия). В большинстве ЗГМ насыщенные жирные кислоты, в частности пальмитиновая, представлены в  $\alpha$ -позиции, что не совсем физиологично, особенно для новорожденного ребенка.

Модификация жирового компонента достигается за счет введения комбинации растительных масел (подсолнечного, кукурузного, пальмового, рапсового, кокосового и др.), что обеспечивает оптимальное соотношение линолевой и  $\alpha$ -линоленовой полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3: $\omega$ -6) — 1:7–10. Введение кокосового масла увеличивает долю СЦЖК для усвоения которых не требуются эмульгирование и высокая активность панкреатической липазы, что содействует лучшей энергообеспеченности не только здорового, рожденного в срок, но и больного недоношенного ребенка.

В физиологическом плане важно включение в молочные формулы докозагексаеновой и арахидонової длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, обладающих многочисленными полезными эффектами, однако ограниченно образующимися у новорожденных вследствие недостаточной активности у них ферментов десатуразы и элангазы.

В-пятых, продукт должен содержать меньшее количество молочного сахара. Однако в профилактических стартовых формулах коррекция углеводного компонента идет за счет добавления лактозы, в результате чего ее содержание приближается к таковому в зрелом женском молоке, а не в молозиве.

В этом контексте значительный интерес для врачей-неонатологов и педиатров представляет продукция, разработанная специалистами научно-исследовательского центра компании Nutricia (Голландия) — смесь «Нутрилон ГА-1» с пребиотиками Immunofortis.

Это смесь нового поколения. Уровень белка в ней составляет 1,6 г на 100 мл готового продукта. Белковый компонент на 100% представлен сывороточным белком с улучшенным аминокислотным составом. Антигенность

белкового компонента в смеси снижена в 500–1000 раз за счет комплексного применения специальных технологических процессов: тепловой обработки, ферментативного гидролиза и ультрафильтрации. В результате получены пептиды с измененной конфигурацией и небольшой молекулярной массой, а соответственно, с уменьшенной антигенной нагрузкой, но сохраненной способностью к формированию иммунологической толерантности. Частичный гидролиз белка делает продукт более легкоусвояемым, не требующим высокой активности протеолитических ферментов.

Жировой компонент представлен смесью растительных масел — подсолнечного, рапсового, кокосового и пальмового. Введение кокосового масла увеличивает долю СЦЖК и уровень  $\alpha$ -линоленовой полиненасыщенной жирной кислоты (фракция  $\omega$ -3). Общее количество жира — составляет 3,5 г/100 мл, что несколько ниже, чем в зрелом женском молоке (4,0–4,5 г/100 мл).

Углеводный компонент модифицирован за счет понижения количества лактозы и обогащения смесью низкомолекулярных (ГОС — 90%) и высокомолекулярных (ФОС — 10%) пребиотиков в концентрации и соотношении, приближенных к показателям в зрелом женском молоке (0,8 г/100 мл).

Смесь содержит весь витаминно-минеральный комплекс, обладающий антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами: (витамины А, Е,  $\beta$ -каротин, цинк, селен) и обогащена соевым лецитином, таурином, инозитом, L-карнитином, L-аргинином, L-гистидином, т.е. нутриентами, обеспечивающими дифференцировку нервной ткани, нормальное функционирование иммунной системы и большинства ферментных систем организма. Принято считать, что назначение этой смеси показано новорожденным из группы риска по пищевой аллергии. Однако, на основании изложенного выше представляется, что данный продукт может быть использован как первая ступень при выборе ЗГМ у здоровых доношенных новорожденных детей при невозможности грудного вскармливания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

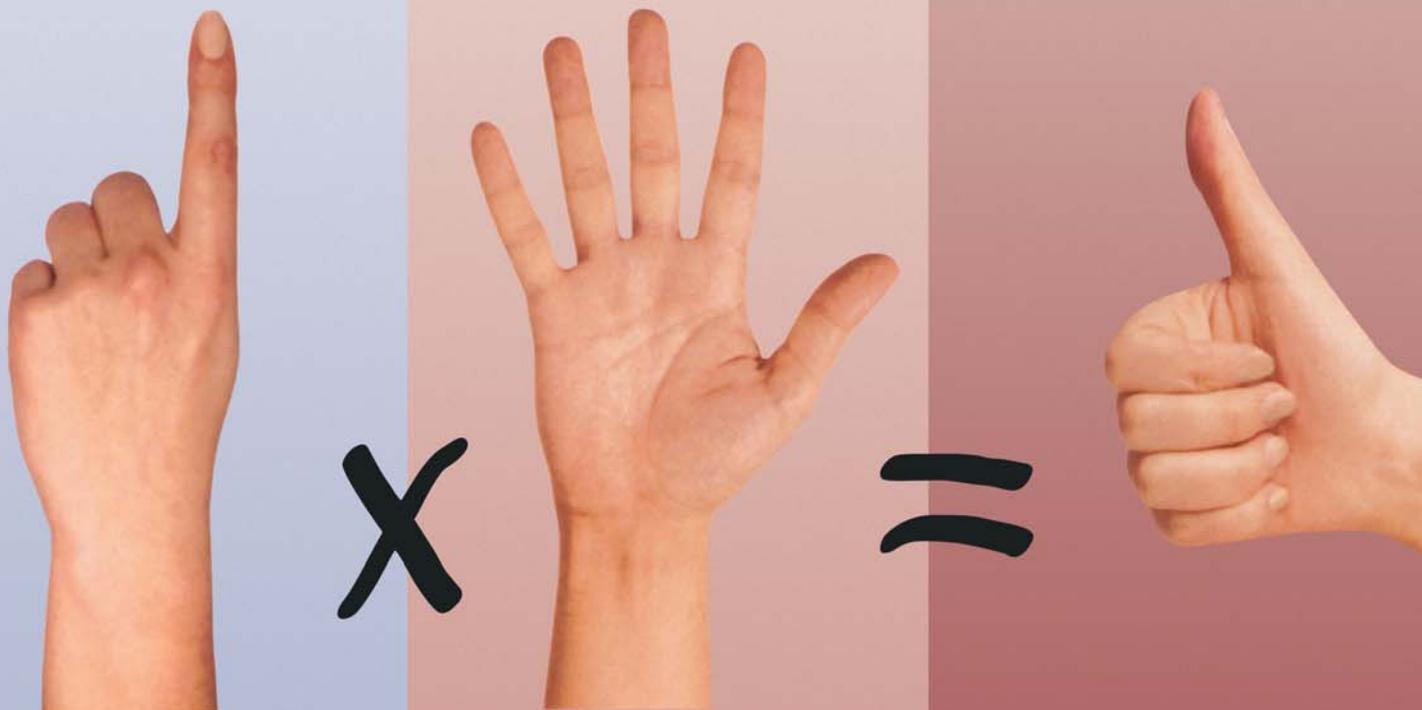
1. Приказ № 345 МЗ РФ «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутриутробных инфекций в акушерских стационарах» (доступно на [http://www.projects.innovbusiness.ru/pravo/DocumShow\\_DocumID\\_59435.html](http://www.projects.innovbusiness.ru/pravo/DocumShow_DocumID_59435.html)).
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание. СПб.: Фолиант, 1998. — 260 с.
3. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука, 1991. — 91 с.
4. Воронцов И.М., Фатеева Е.М., Хазенсон Л.Б. Естественное вскармливание. — Санкт-Петербург, 1993. — 200 с.
5. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Фатеева Е.М. и др. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни: Методические указания № 225, утвержденные МЗ РФ. — М., 1999.
6. Елкина Ю.П., Фатеева Е.М., Конь И.Я., Акимова Г.В., Кушкина Т.Ф. Опыт успешной работы ЛПУ родовспоможения и детства по поддержке грудного вскармливания: Материалы 5-го Конгресса педиатров России «Здоровый ребенок». М.: — 1999. — 151 с.
7. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: — Медицина, 1985. — С. 181–220.
8. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Справочник по детской диететике. Ленинград.: — Медицина, 1980. — 39 с.
9. Forchielli M.L., Walker W.A. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence // Br. J. Nutr. — 2005. — V. 93, № 11. — P. 41–48.
10. Никитенко В.И., Сапрыкин В.Б., Матвеева О.И. и др. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника у детей // Гастроэнтерология. — 2004. — Т. 2–3. — 101 с.
11. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: Composition of all flora in breastfed and bottle-fed infants // Microbiol. Immunol. — 1984. — V. 28. — P. 975–986.
12. Orrhagt K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants // Acta. Paediatr. — 1999. — V. 88, № 430. — P. 47–57.
13. Edwards C.A., Parret A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // Br. J. Nutr. — 2002. — V. 88, № 11. — P. 11–18.
14. Шабалов Н.П. Неонатология. — М.: Медпресс-информ, 2004. — С. 128–129.
15. Нетребенко О.К. Питание и развитие иммунитета у детей на разных видах вскармливания // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 50–56.
16. Osman N., Adawi D., Molin G. et al. Bifidobacterium infantis strains with and without a combination of oligofructose and inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats // BMC Gastroenterol. — 2006. — № 6. — 31 p.
17. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для практических врачей / Под ред. В.Г. Римарчук. — М., 2006. — 239 с.

18. Jiang T., Suarez F.L., Levitt M.D. et al. Gas production by feces of infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — V. 32, № 5. — P. 534–541.
19. Попкова С.М. и др. Микробиологический статус организма, как важный фактор эффективности адаптивного процесса при стрессовых ситуациях. Стендовый доклад на 9-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро — 2007». — Санкт-Петербург, 2007.
20. Teale C.J. Antimicrobial resistance and the food chain // *J. Appl. Microbiol.* — 2002. — V. 92. — 85 p.
21. Stene L.C., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma // *Lancet.* — 2001. — V. 357. — P. 607–608.
22. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. Лекции для врачей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр. (Приложение).* — 1998. — 79 с.
23. Калинина Н.М. Особенности иммунного ответа у детей — вклад в генез детской патологии. Стендовый доклад на 1-й Межрегиональной конференции «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний». — Санкт-Петербург, 2007.
24. Hanson L.A. The transfer of immunity from mother to child // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — V. 987. — P. 199–206.
25. Fagarasan S. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces // *Curr. Opin. Immunol.* — 2004. — V. 16, № 3. — P. 277–283.
26. Нетребенко О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // *Педиатрия.* — 2005. — № 3. — P. 57–61.
27. Конь И.Я., Гмошинская М.В. Особенности состава молозива и переходного молока: В кн. *Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня.* — М., 2004. — С. 277–287.
28. Barr R.G., Hanley P., Patterson D.L. et al. Breath hydrogen excretion in normal newborn infant, in response to usual feeding patterns: evidence of «functional lactase insufficiency» beyond the first month of life // *J. Pediatr.* — 1984. — V. 104, № 4. — P. 527–532.
29. Lobleby R.W., Burrows P.C., Pemberton P.W. et al. Longitudinal variation in the activities of mucosal enzymes in the small intestine of suckling rats // *Reprod. Fert. Dev.* — 1996. — V. 8, № 3. — P. 439–441.
30. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula // *Acta. Paediatr. Scand. Suppl.* — 1977. — № 262. — P. 1–20.
31. Smith C.H. Nucleotides transport and proliferative rate in human thymocytes and lymphocytes // *Blood.* — 1989. — V. 74. — P. 2038–2042.
32. Pickering L.K., Granjff D.M., Erickson J.R. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides // *Pediatrics.* — 1998. — V. 101, № 2. — P. 242–249.
33. Garver J.D., Pimental B., Cox W.I., Barmess L.A. Dietary nucleotide effects upon immune function in infant // *Pediatrics.* — 1991. — V. 88. — P. 359–363.
34. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Принципы подбора смесей для искусственного вскармливания детей // *Трудный пациент.* — 2006. — № 6. — С. 5–11.
35. De Groote M.A., Frank D.N., Dowell E. et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 278–280.
36. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, № 2. — P. 2–7.
37. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides. In: Mattila-Sandholm T (ed): *Functional Dairy products.* Woodhead Publ Cambridge. — 2003. — P. 203–243.
38. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145, № 3. — P. 297–303.
39. Prebiotics in infant nutrition — IFM's Advisory Committee on Child Health and Nutrition, December, 2004 (доступно на <http://www.ifm.net/industry/prebiotics.htm>).
40. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula // *Br. J. Nutr.* — 2002. — V. 87, № 2. — P. 293–296.
41. Roberfroid M.B. Functional food concept and its application to prebiotics. The physiology of colonic metabolism: possibilities for intervention with pre- and probiotics // *Eur. J. Nutr.* — 2002. — V. 41, № 11. — P. 2–10.
42. Bode L., Kunz C., Strobel S., Klein N. Human milk oligosaccharides reduce plat Rudloff Selet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — V.76, № 4. — P. 820–826.
43. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — V. 143. — P. 754–758.
44. Martin R., Olivares M., Marin M.L. et al. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk // *J. Hum. Lact.* — 2005. — V. 21. — P. 8–17.
45. Булатова Е.М. Вскармливание детей раннего возраста в современных условиях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2005. — 50 с.
46. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics // *J. Nutr.* — 1995. — V. 125. — P. 1401–1412.
47. Gibson G.R. et al. *Prebiotics: new developments in functional foods.* Chandos Publishing Limited, Oxford. — 2000.
48. Van Loo J.A. Prebiotics promote good health: the basis, the potential and the emerging evidence // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 38, № 6. — P. 70–75.
49. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revised. *Proceedings Int. Congress «The Dairy revolution — 100 years of change».* — Bruges, 2003. — P. 355–363.
50. Engfer M.B., Stahl B., Finke B. et al. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — V. 71. — P. 1589–1596.
51. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* — 2002. — V. 86, № 3. — P. 178–181.
52. Концепция пребиотиков. Новый подход к питанию детей 1-го года жизни: пособие для практикующего педиатра. — NUTRICIA, 2002. — № 11. — 14 с.
53. Corkins M.R. Prebiotics: do they really change infant intestinal immunity? // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40, № 3. — P. 384–385.
54. Boehm G., Jelinek J., Stahl B. et al. Prebiotics in infant formula // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 38. — P. 76–79.
55. 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.
56. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40. — P. 36–42.
57. Boehm G., Stahl B., Garssen J. et al. Prebiotics in infant formulas — Immune modulators during infancy // *Nutrafoods.* — 2005. — V. 4. — P. 51–57.
58. Jatsky G.V., Kuvaeva I.B., Gribakin S.G. Immunological protection of the neonatal gastrointestinal tract: the importance of breast feeding // *Acta. Paediatr. Scand.* — 1985. — V. 74. — P. 246–249.
59. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — V. 91, № 10. — P. 814–819.
60. Fomon S.J. *Nutrition of normal infants.* StLouis, MO, Mosby. — 1993. — P. 121–139.
61. George D.E., De Francesca B.A. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy,* 2nd Ed, Lebentbal E., Ed., NY: — Raven Press, 1989. — 239 p.
62. Geigy Scientific Tables. 7<sup>th</sup> Ed., Basel, Ciha-Geigy Ltd. — P. 688–689.
63. Schlimme E., Martin D., Meisel H. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrum // *Br. J. Nutr.* — 2000. — № 84 (Suppl. 1). — P. 59–68.
64. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M., Jiang X., Guerrero M.L., Meinzen-Derr J.K., Farkas T., Chaturvedi P., Pickering L.K., Newburg D.S. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants // *J. Pediatr.* — 2004. — V. 145, № 3. — P. 297–303.

# ЦЕДЕКС®

цефтибутен

## Пролонгированный пероральный цефалоспориновый антибиотик III поколения



5 дней

Краткая информация о препарате Цедекс® (цефтибутен). Пролонгированный пероральный цефалоспорин III поколения. Вниманию! Полную информацию о препарате Цедекс смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: капсулы 400 мг; порошок для приготовления суспензии 36 мг/мл для приема внутрь. **Показания:** лечение инфекций верхних дыхательных путей у взрослых и детей, инфекций нижних дыхательных путей у взрослых, инфекций мочевых путей у взрослых и детей, лечение энтерита и гастроэнтерита, вызванных *Salmonella*, *Shigella* и *E. coli*, у детей. **Противопоказания:** аллергия на цефалоспорины или любой компонент препарата. Возраст до 6 месяцев. **С осторожностью** применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины. **Терапию** у взрослых рекомендовано проводить в дозе 400 мг/сут (при внебольничной пневмонии может применяться 200 мг x 2 р/сут), при нарушении функции почек требуется коррекция дозировки и частоты приема препарата в соответствии со снижением клиренса креатинина; у детей рекомендованная доза составляет 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут), кратность приема определяется заболеванием. Детям с массой тела более 45 кг или в возрасте более 10 лет может быть назначена рекомендованная доза для взрослых. Суспензию Цедекса можно принимать за 1-2 ч до или после еды. Инструкцию по приготовлению суспензии смотри в инструкции по медицинскому применению. **Побочные явления:** большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко – желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови. Нежелательные явления, свойственные всем цефалоспорином – суперинфекция, аллергические реакции, выраженные диарея и колит, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение, повышение уровня билирубина в плазме крови, положительная проба Кумбса, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины.

 Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ

Адрес: 119048, Москва,  
ул. Усачева, 33, стр. 1  
Тел. (495) 916 71 00

Для медицинских специалистов

SP-PR-CED-02-11/06

**А.Е. Александров, А.Э. Добровольский, М.С. Рябцев**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Использование мидазолама в педиатрической практике

ДАННЫЙ ОБЗОР ПОСВЯЩЕН ПРОБЛЕМЕ НЕПРИЯТНЫХ ЭМОЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРОВ. У ДЕТЕЙ ПОСТУПЛЕНИЕ В СТАЦИОНАР СОПРОВОЖДАЕТСЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ ВЛИЯНИЯ АДРЕНАЛОВОГО ЗВЕНА СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ, ЧТО НА ФОНЕ ЧРЕЗМЕРНЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПСИХИЧЕСКИХ ИЛИ ПРИСОЕДИНИВШИХСЯ БОЛЕВЫХ НАГРУЗКАХ, МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ИСТОЩЕНИЮ ЕЕ РЕЗЕРВОВ. ДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЕПАРАТОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ИСПЫТЫВАЮТ СТРАХ ПЕРЕД ПРЕДСТОЯЩИМ ЛЕЧЕНИЕМ И ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ МАНИПУЛЯЦИЯМИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, СТРЕСС, СЕДАЦИЯ, БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ.

### Контактная информация:

Александров Андрей Евгеньевич,  
доктор медицинских наук,  
заведующий отделением анестезиологии  
и реанимации Научного центра здоровья  
детей РАМН

Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 935-64-25

Статья поступила 06.04.2007 г.,  
принята к печати 09.08.2007 г.

Эмоции страха занимают у детей особое место и могут проявляться достаточно бурно, в некоторых случаях — непредсказуемо, что формирует крайне негативную психоэмоциональную реакцию на проведение каких-либо манипуляций [1, 2]. Страх может быть вызван различными причинами (в том числе социальными фобиями и недоверием к медицинскому персоналу) и часто является отражением общих психологических проблем пациента. Для предотвращения таких реакций необходимо создать адекватный седативный фон и тем самым снизить психоэмоциональную составляющую в период ожидания лечения [3]. С этой целью применяется медикаментозное и психологическое воздействие. В настоящее время внедряются новые методики лечения, основанные на познавательной реструктуризации ситуации и релаксации; осуществляется повышенный контроль над пациентом, используются методы, фокусирующие внимание. Также разработаны эффективные лечебные программы, основанные на систематическом снижении чувствительности, позволяющие снять страх перед лечебными манипуляциями и исследованиями у большинства пациентов и повысить эффективность лечения. Необходимость использования седации или общей анестезии (если для отвлечения внимания использование психотерапии, видеосистем или музыки не помогает) диктуется наличием у пациента страха, физических или психических отклонений, или просто неспособностью сидеть неподвижно даже в течение короткого периода времени. В настоящее время под термином «седация» понимается такое фармакологически контролируемое состояние депрессии сознания, при котором обеспечиваются полное сохранение защитных рефлексов и поддержание проходимости дыхательных путей, равно как и способность отвечать на вербальные команды самостоятельно или при стимуляции [4]. Традиционно ее проводят больному, которому предстоит хирургическое вмешательство, хотя необходимость в ней возникает и при многих других лечебных манипуляциях. Нередко пациенты, испытывающие страх, после лечения отмечают, что боль во время лечения была меньше ожидаемой. Седация у детей часто необходима при проведении различных даже не болезненных вмешательств. В таких случаях есть необходимость использо-

**A.Ye. Aleksandrov, A.E. Dobrovolsky, M.S. Riabtsev**

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

## Midazolam in pediatric practices

THE PRESENT OVERVIEW IS DEDICATED TO THE ISSUE OF THE UNPLEASANT EMOTIONS AMONG THE PATIENTS OF THE PEDIATRIC IN-PATIENT DEPARTMENTS. AMONG THE CHILDREN, THE ADMISSION TO THE IN-PATIENT DEPARTMENT IS ACCOMPANIED WITH THE RELATIVE EFFECTS PREDOMINANCE OF THE ADRENAL LINK OF THE SYMPATHOADRENAL SYSTEM, WHICH MAY LEAD TO THEIR DEPLETION AGAINST THE BACKGROUND OF THE RAPID DECREASE OF THEIR RESERVES IF ACCOMPANIED WITH THE EXCESSIVE EMOTIONAL AND PSYCHIC OR ATTACHED PAINFUL LOADS. THE AUTHORS GIVE RECOMMENDATIONS AS TO THE USE OF THE BENZODIAZEPINES AMONG CHILDREN, WHO ARE FRIGHTENED ABOUT THE TREATMENT AND DIAGNOSTIC MANIPULATIONS TO COME.

**KEY WORDS:** CHILDREN, STRESS, SEDATION, BENZODIAZEPINES.

вать мощные седативно-гипнотические препараты, что требует создания специальной анестезиологической службы, обеспеченной соответствующим оборудованием и помещением. Очень важен вопрос подбора лекарственных препаратов, используемых для седации, анальгезии и иммобилизации. Они должны обеспечить безопасность, легкость введения в организм, предсказуемые начало и длительность эффекта, обратимость действия, не должны оказывать побочных эффектов и проявлений остаточной психологической и кардиоваскулярной депрессии при завершении лечения, а так же быть приятными для пациента [5].

Из всех предлагаемых препаратов для седации у детей особого внимания заслуживают транквилизаторы бензодиазепинового ряда, в частности, препарат последнего поколения — мидазолам (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) [6–9]. Бензодиазепины по сравнению с другими фармакологическими группами не только обеспечивают оптимальный уровень седации и безопасность пациентов, но и являются препаратами, непосредственно воздействующими на стресслимитирующую систему (ГАМК-ергические синапсы). Не вызывает сомнения тот факт, что современные анксиолитики, влияющие на эту точку приложения при стрессе и имеющие короткий период выведения, — это препараты выбора для седации как самостоятельно, так и в комбинации с другими фармакологическими средствами [10, 11]. Кроме того, поскольку бензодиазепины уменьшают тревогу и ослабляют стресс, они могут устранить основные причины бессонницы накануне как хирургических вмешательств, так и других лечебных манипуляций, способных вызвать стресс у пациентов. Они практически не влияют на физиологическую структуру сна, а их терапевтический индекс высок.

Мидазолам, по сравнению с остальными бензодиазепинами, имеет самый короткий период полувыведения — от 1,5 до 2,5 ч, а вследствие этого — относительно непродолжительный клинический эффект, которым легко управлять. В фармакологическом отношении мидазолам обладает классическими свойствами бензодиазепинов: анксиолитическим, седативно-снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным. Введение постепенно возрастающих доз позволяет достичь необходимой степени угнетения сознания — от легкой седации с анксиолитическим эффектом вплоть до глубокого сна, что позволяет использовать данный препарат в различных клинических ситуациях.

После быстрого внутривенного введения концентрация мидазолама в плазме в первые 15 мин падает до 10–20% от исходной. Эффект мидазолама начинает проявляться при концентрациях его в плазме выше 40 нг/мл. При концентрациях выше 80 нг/мл, развивается выраженная седация, при превышении концентрации 100 нг/мл пациент в большинстве случаев засыпает. Основным метаболит в плазме — 1-гидроксиметилмидазолам, в пределах 24 ч 60–80% его выводится в виде глюкуронида с мочой. Общий плазменный клиренс равен 300–400 мл в минуту.

По данным L. Saarivaara et al. мидазолам в дозе 0,4–0,6 мг/кг массы тела недостаточен для седации у детей младше пяти лет, в связи с чем ряд авторов у детей данной возрастной группы рекомендует применять препарат в дозе 0,75 мг/кг массы тела, которая дает максимальный анксиолитический эффект [9, 12, 13]. Прове-

**Вовремя  
уснул!**

**Вовремя  
проснулся!**

**Коротко-  
действующий  
гипнотик**

**Уникальный  
антагонист  
бензодиазепинов**



**Дормикум**  
МИДАЗОЛАМ

**АНЕКСАТ**  
ФЛУМАЗЕНИЛ

Roche

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»  
(Швейцария)  
Россия, 125445, Москва,  
ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

денные исследования, показали, что безопасной и эффективной дозой препарата у детей в возрасте старше 6 лет является 0,5 мг/кг массы тела [7]. При этом ребенка можно забрать для проведения процедуры через 10 мин после введения мидазолама [14]. У детей в возрасте старше 12 лет достаточно применения препарата в дозе 0,3 мг/кг для достижения хорошего анксиолитического эффекта. Во всех методиках доза мидазолама не превышала 15 мг.

После внутримышечной инъекции концентрация мидазолама в плазме крови через 1,5 ч практически такая же, как после внутривенного введения. Всасывание из мышечной ткани быстрое и полное. Период полувсасывания составляет около 10 мин, через 20 мин после внутримышечной инъекции три четверти введенной дозы уже всасываются. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются примерно в пределах 20 мин. Биодоступность составляет 90%. Показатели плазменного клиренса практически такие же, как после внутривенного введения. Через 2–3 ч действие препарата заканчивается, а концентрация в плазме падает до уровня ниже 100 нг/мл.

По литературным данным, с физиологической точки зрения, введение через рот является наименее инвазивным методом и, к сожалению, менее всего распространенным в повседневной практике. После перорального введения мидазолам быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 9–29 мин после введения. Биодоступность мидазолама составляет порядка 50%, что связано с эффектом «первого пассажа» через печень, который требует увеличения дозы препарата [15].

В связи с тем, что в Россию не поступают пероральные формы препарата, а он, в свою очередь, имеет горький вкус, возможно применение раствора мидазолама вместе с улучшающим вкус раствором следующего состава: сахарина натриевой соли 2 г, перечной мяты 0,15 г, растворенных в 3 г 70%-го раствора этанола, дистиллированной воды до 400 г. При этом, содержимое десяти ампул мидазолама (15 мг в 3 мл) доводят до 90 мл улучшающим вкус раствором. 1 мл этого раствора содержит 1,667 мг мидазолама; 0,6 мл раствора содержит 1 мг мидазолама [15].

Данная микстура остается физически стабильной в течение 14 дней, имеет pH 3,7 и опалесцирующий вид. При использовании для седации объемов, не превышающих 10 мл, риск аспирации не увеличивается [16].

Раствор мидазолама в ампулах так же хорошо действует при ректальном введении в виде микроклизм. Средний период полувыведения сопоставим с таковым после перорального назначения [17]. Биодоступность мидазолама после ректального введения сходна с биодоступностью препарата после приема внутрь (около 50%), что позволяет предположить аналогичный эффект «первого пассажа» через печень. Такого рода эффект можно объяснить тем, что всасывание происходит через верхние вены прямой кишки, которые соединяются с портальной системой кровообращения.

Одним из вариантов использования мидазолама является интраназальное введение, благодаря быстрому предсказуемому наступлению эффекта и неинвазивности процедуры [11, 12, 18]. Однако, по некоторым сообщениям это сопровождается более выраженным беспокойством ребенка, и не имеет преимуществ по сравнению с пероральным применением [19].

Мидазолам метаболизируется в печени (гидроксилирование и последующая глюкоронизация), которая тем самым выводит его из плазмы крови. При тяжелых заболеваниях печени, в частности при циррозе, нарушается печеночный кровоток и функции ферментных систем, что нарушает кинетику и метаболизм лекарственных препаратов. Касается это и мидазолама, период полувыведения которого увеличивается, а клиренс достоверно снижается. В отношении фармакодинамики это означает, что эффект мидазолама, особенно седативный, усиливается и удлиняется. Поэтому при назначении его больным с хроническим поражением печени необходимо уменьшать дозу препарата.

При хронической почечной недостаточности (ХПН) достоверно увеличивается объем распределения и клиренс мидазолама, главным образом, за счет изменения в связывании с белками. Это означает, что доля несвязанного препарата в плазме крови повышается и, соответственно, чувствительность к нему так же увеличивается. Поэтому у данной группы пациентов дозу препарата необходимо титровать. Метаболизм мидазолама при ХПН не страдает.

Этот препарат может использоваться не только в плане подготовки пациентов к хирургическому вмешательству, но и при подготовке и проведении различных лечебно-диагностических процедур (смотровые цистоскопии, эндоскопические исследования, КТ, МРТ, ЭКГ и т.д.).

Таким образом, мидазолам (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) обладает минимальным побочным эффектами, широким терапевтическим интервалом, и может вводиться разными путями, что делает возможным его широкое применение в педиатрической практике.

Нами была проведена оценка седации после назначения мидазолама перед диагностическими исследованиями (бронхо-, гастро-, колоноскопии). Исследование проводилось у 119 пациентов (92 мальчика и 27 девочек) в возрасте от 1 до 17 лет. Проводилось внутримышечное введение М-холинолитика (атропина) и транквилизатора (мидазолам) за 30–40 мин до начала исследования. Доза мидазолама зависела от возраста и составляла у детей в возрасте младше 5 лет 0,75 мг/кг массы тела. Детям в возрасте 5–10 лет мидазолам применяли в дозе 0,5 мг/кг массы тела, детям в возрасте старше 10 лет — 0,3 мг/кг массы тела. Доза мидазолама во всех случаях не превышала 15 мг. Не менее чем за 40 мин до проведения седации проводилась обработка места инъекции анестезирующим кремом EMLA.

Дети в возрасте до 6 лет обычно не испытывают страха перед исследованием, если конечно у них не было предварительного неприятного опыта, но крайне негативно относятся к разлучению с родителями и к чужой обстановке с незнакомыми людьми. Для коррекции этих негативных явлений и был включен в премедикацию мидазолам. Все инвазивные диагностические исследования (бронхо-, гастро-, колоноскопия) в данной возрастной группе проводились под общим наркозом.

Через 15–20 мин после введения седативных препаратов дети становились вялыми, апатичными и обычно не проявляли негативных эмоций при разлучении их с родителями. В 1 (0,8%) случае ребенок расплакался во время транспортировки в диагностический кабинет, но достаточно быстро успокоился при отвлечении его внимания от происходящего.

По результатам нашего исследования 91% опрошенных 6–17 лет испытывают тревогу перед диагностическими исследованиями, у 59% от общего числа пациентов тревога была клинически выражена. Эти данные свидетельствуют о том, что детям этой возрастной группы желательнее назначать седативные препараты перед диагностическими исследованиями и манипуляциями. Через 15–20 мин после введения мидазолама отмечалась седация на достаточном уровне для начала проведения общей анестезии, не отмечалось отрицательных эмоциональных реакций. Дети при поддержке могли самостоятельно дойти до кабинета, где проводились исследования, выполняли команды во время процедуры. После исследования пациенты с помощью медицинского персонала могли дойти до палаты наблюдения, где находились под наблюдением около 1 ч, затем переводились в профильное отделение. При опросе детей на следующий день 67% из них не могли вспомнить и описать проведенную диагностическую процедуру, что подтверждает хороший анксиолитический эффект и согласуется с данными литературы [8, 13, 14]. В 16,8% случаев (20 пациентов) дети засыпали, но сон обычно был не глубокий и при торможении дети просыпались, данное состояние расценивалось нами как избыточная седация. В 5% случаях (6 пациентов) сон был глубокий, и его продолжительность была более 40 мин, что потребовало введения антидота бензодиазепинов флумазенила (Анексат) в дозе 0,1–0,2 мг после проведения исследования. Каких-либо других побочных эффектов (нарушения дыхания, сердечной деятельности, десатурации и т.д.) в нашем исследовании зафиксировано не было.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондратьев А.Н., Никитин А.А. Седация с сохранением сознанием при диагностических и лечебных процедурах // Вестник интенсивной терапии. Приложение. — 1988. — С. 14–18.
2. Срыбник А.Д., Евтюхин А.И., Азорова В.И. Анестезиологическое обеспечение в амбулаторной стоматологической практике // Анестезиология и реаниматология. — 1988. — № 2. — 60 с.
3. Smith I., White P.F. Anesthesia for day case surgery // *Current Anaesthesia and Critical Care*. — 1992. — V. 3. — P. 77–83.
4. Miller R.D. *Anaesthesia* // Churchill Livingstone, 2005. — 340 p.
5. Cohen M.M., Cameron C.B., Dunkan P.J. Pediatric anesthesia, morbidity and mortality in the perioperative period // *Anaesth. Analg.* — 1990. — V. 70 — P. 160–167.
6. Бадзило-Ягелло Х., Магера П. Избранные аспекты практической фармакотерапии боли // *Новости фармации и медицины*. — 1993. — № 3. — С. 75–78.
7. Острейков И.Ф., Пивоваров С.А., Миленин В.В. и др. Пероральная премедикация мидазоламом у детей в однодневном хирургическом стационаре // *Анестезиология и реаниматология*. — 1999. — № 3. — С. 12–14.
8. Lindgren L., Saarinvaara L., Klemola V. Comparison of oral triclofos, diazepam and flunitrozepam as premedications in children undergoing otolaryngological surgery // *Br. J. Anaesthesiology*. — 1980. — V. 52. — P. 283–290.
9. Saarinvaara L., Lindgren L., Himberg J. Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedications in children undergoing otolaryngological surgery // *Br. J. Anaesth.* — 1988. — V. 61. — P. 390–396.
10. Litman R.S. Conscious sedation with remifentanyl and midazolam during brief painful procedures in children // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999. — V. 153, № 10. — P. 1085–1088.
11. Ljungman G., Kreuger A., Andreasson S. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children // *Pediatrics*. — 2000. — V. 105, № 1. — P. 73–78.
12. Karl H.W., Keifer A.T., Rosenberger J.L. et al. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients // *Anesthesiology*. — 1992. — V. 76. — P. 209–215.
13. Riva J., Lejbusiewicz G., Papa M. et al. Oral premedication with midazolam in paediatric anaesthesia. Effects on sedation and gastric contents // *Paediatric Anaesthesia*. — 1997. — V. 7. — P. 191–196.
14. Levine M.F., Spahr-Schopfer L.A., Hartley E. et al. Oral midazolam premedication in children: the minimum time interval for separation from parents // *Can. J. Anaesth.* — 1993. — V. 40. — P. 726–729.
15. Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии. Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. // Универсум Публишинг, 1988. — 99 с.
16. Morton N.S. *Practical pediatric day case anesthesia and analgesia* // Oxford: Bios Scientific Publishers. — 1997. — 148 p.
17. Burkhardt U., Wild L., Vetter B., Olthoff D. Modulation der Strebantwort bei Kindern Während der präoperativen Vorbereitung // *Anesthesist* — 1997. — V. 46. — P. 850–855.
18. Davis P.J., Tome J.A., McGowan F.X. Jr. et al. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times // *Anesthesiology*. — 1995. — V. 82. — P. 2–5.
19. Karl H.W., Rosenberger J.L., Larach M.G., Ruffe J.M. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes // *Anesthesiology*. — 1993. — V. 78. — P. 885–891.

Таким образом, применение мидазолама (Дормикум, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) при подготовке детей к проведению различных диагностических процедур позволяет достигнуть комфортных психологических условий для пациентов. Благодаря использованию этого препарата 2/3 больных не имели неприятных воспоминаний о проведенных исследованиях.

Детям перед различными диагностическими исследованиями необходимо назначать седативные препараты для предотвращения развития стрессорных реакций.

Мидазолам является препаратом с легко управляемым действием, который обладает минимальными побочными эффектами. В фармакологическом отношении мидазолам обладает классическими свойствами бензодиазепинов: анксиолитическим, седативно-снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным. Введение постепенно возрастающих доз позволяет достичь необходимой степени угнетения сознания — от легкой седации с анксиолитическим эффектом вплоть до глубокого сна, что позволяет использовать данный препарат в различных клинических ситуациях.

Доза мидазолама должна зависеть от возраста и составлять у детей в возрасте младше 5 лет 0,75 мг/кг, у детей в возрасте 5–10 лет — 0,5 мг/кг, у детей в возрасте старше 10 лет — 0,3 мг/кг массы тела. Возможно, требуется коррекция дозы препарата в зависимости от типа нервной системы. Этот аспект применения мидазолама нуждается в дополнительном исследовании. Доза мидазолама во всех случаях не должна превышать 15 мг.

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, К.Б. Исаева, Е.Ю. Гудкова, Е.Г. Чистякова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## О применении препаратов-дженериков циклоспорина в детской ревматологии

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПОСВЯЩЕННЫХ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БИОДОСТУПНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ-ДЖЕНЕРИКОВ И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЦИКЛОСПОРИНА А. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИВОДИТ НЕ ТОЛЬКО К СНИЖЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, НО И К РАЗВИТИЮ ТЯЖЕЛЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О КАЧЕСТВЕННОМ И КОЛИЧЕСТВЕННОМ СОСТАВЕ ДЖЕНЕРИКОВ ЦИКЛОСПОРИНА А. НИ ОДИН ИЗ ТЕСТИРУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НЕ СООТВЕТСТВУЕТ ОРИГИНАЛЬНОМУ ПРЕПАРАТУ — САНДИММУНУ НЕОРАЛУ НИ ПО КАЧЕСТВЕННОМУ, НИ ПО КОЛИЧЕСТВЕННОМУ СОСТАВУ. ТАКЖЕ НИ ОДИН ИЗ ДЖЕНЕРИКОВ НЕ ИМЕЕТ МИКРОЭМУЛЬСИОННОЙ ФОРМЫ, КОТОРАЯ ОБЕСПЕЧИВАЕТ РАВНОМЕРНОЕ ВСАСЫВАНИЕ ПРЕПАРАТА И ЕГО БИОДОСТУПНОСТЬ. ПРИВЕДЕНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ДЖЕНЕРИКОВ ЦИКЛОСПОРИНА А У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ПРИМЕНЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВ БЫЛО НЕЭФФЕКТИВНЫМ И СОПРОВОЖДАЛОСЬ РАЗВИТИЕМ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЖЕНЕРИКИ ЦИКЛОСПОРИНА, ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.

106

### Контактная информация:

Валиева Сания Ириковна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
ревматологического отделения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-14-94  
Статья поступила 17.05.2007 г.,  
принята к печати 14.08.2007 г.

Ювенильный ревматоидный артрит — тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание с неизвестной этиологией и сложным аутоагрессивным патогенезом. Иммунное воспаление приводит к развитию хронического синовита и экстраартикулярных проявлений, а также вызывает деструкцию хрящевой и костной ткани суставов, что приводит к инвалидизации больных.

В основе развития болезни лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. При системных вариантах ювенильного ревматоидного артрита в основном имеет место смешанный Th1/Th2-ответ с преобладанием активации Т-хелперов 1-го типа [1, 2]. Многие исследователи связывают развитие системных проявлений ювенильного ревматоидного артрита с повышенным синтезом и активностью провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ 6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО α). При системном варианте заболевания обнаруживается повышенный уровень рецепторов в том числе и растворимых, к ИЛ 2, ИЛ 6, а также растворимых рецепторов к ФНО α. Провоспалительные цитокины также играют ведущую роль в поддержании хронического воспаления и деструкции хряща и кости.

Иммуносупрессивная терапия занимает ведущее место в лечении ювенильного ревматоидного артрита. От сроков назначения, способности лекарственных препаратов контролировать системные проявления забо-

**S.I. Valiyeva, Ye.I. Alekseyeva, K.B. Isayeva,  
Ye.Yu. Gudkova, Ye.G. Chistiakova**

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

### Of the application of the cyclosporine generics in the pediatric rheumatology

THE ARTICLE PRESENTS THE FINDINGS OF THE RESEARCH DEDICATED TO THE EFFICACY, BIOAVAILABILITY AND SAFETY OF THE GENERIC MEDICATIONS AND AUTHENTIC CYCLOSPORINE A. IT SHOWS THAT THE APPLICATION OF THE GENERIC MEDICATIONS LEADS BOTH TO THE REDUCTION IN THE TREATMENT EFFICACY AND DEVELOPMENT OF THE SEVERE SIDE EFFECTS. IT ALSO PRESENTS THE INFORMATION ON THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENTS OF CYCLOSPORINE A GENERIC MEDICATIONS. NEITHER OF THE TESTED MEDICATIONS COMPLIED WITH AUTHENTIC SANDIMMUNE-NEORAL IN TERMS OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENTS. LIKEWISE, NEITHER OF THE GENERIC MEDICATIONS HAS THE MICROEMULSIVE FORM, WHICH PROVIDES FOR THE UNIFORM ABSORPTION OF A MEDICATION AND ITS BIOAVAILABILITY. THERE ARE ALSO CLINICAL EXAMPLES OF THE APPLICATION EXPERIENCE, REGARDING CYCLOSPORINE A GENERIC MEDICATIONS AMONG THE PATIENTS WITH SEVERE SYSTEMIC RHEUMATOID ARTHRITIS. THE APPLICATION OF THE GENERIC MEDICATIONS PROVED TO BE INEFFECTIVE AND WAS ACCOMPANIED BY THE GROWTH OF RENAL TOXICITY.

**KEY WORDS:** CYCLOSPORINE GENERICS, CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

левания и тормозить анатомическую деструкцию в суставах, а также переносимости терапии зависит прогноз для жизни пациента и развития болезни.

Одним из наиболее широко применяемых в детской ревматологии препаратов является циклоспорин. Он относится к селективным иммуносупрессантам: ингибирует синтез ИЛ 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1-лимфоцитов, тем самым приводя к значительному снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО  $\alpha$ , гамма-интерферона). Циклоспорин также ингибирует синтез ИЛ 6, ИЛ 3, ИЛ 4 и др., 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. Именно эта способность циклоспорина и определяет его широкое применение в педиатрической ревматологии. Описан выраженный контролирующий 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 во многих исследованиях [3–9]. Препарат стимулирует репаративные процессы в хрящевой и костной ткани, купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры. Необходимо отметить, что, несмотря на то, что клиническое улучшение на фоне лечения циклоспорином в ряде случаев не сопровождается снижением лабораторных показателей активности (уменьшением СОЭ, концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови), прогрессирование костно-хрящевой деструкции приостанавливается. Показаниями к назначению циклоспорина служат тяжелые системные варианты ювенильного ревматоидного артрита [1, 3, 6, 8].

Оригинальный препарат циклоспорина — Сандиммун Неорал (Новартис Фарма, Швейцария) выпускается в форме микроэмульсии. Это обеспечивает более быстрое и равномерное всасывание препарата, повышает его биодоступность на 29% по сравнению с обычной формой циклоспорина. Кроме того, всасывание микроэмульсионной формы циклоспорина не зависит от количества желчи. Все эти преимущества эмульсионной технологии значительно снижают интраиндивидуальные колебания концентрации циклоспорина в крови, делают предсказуемым фармакологический профиль, что значительно снижает риск передозировки и недостаточной эффективности терапии при длительном использовании [1].

Эффективность лекарственного препарата должна сочетаться с его безопасностью и хорошей переносимостью пациентом. Известно, что циклоспорин является так называемым препаратом «критичной дозы». Препараты «критичной дозы» — это лекарственные средства, у которых небольшие изменения в режиме до-

зирования и/или концентрации в крови могут привести к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации в сыворотке крови) или повышению токсичности (при повышении дозировки и/или концентрации в сыворотке крови) [10, 11].

Таким образом, циклоспорин имеет достаточно узкое терапевтическое окно, или концентрацию, при которой уже проявляется его прямой иммуносупрессивный эффект, но еще не выражено его токсическое действие.

Как и все препараты «критичной дозы» циклоспорин характеризуется следующими особенностями: узкий терапевтический диапазон; высокая вариабельность фармакокинетики как у разных больных, так и у одного и того же больного; серьезные или угрожающие жизни последствия повышения или занижения дозы [10, 11].

Циклоспорин очень широко используется в клинической практике — в трансплантологии, нефрологии, ревматологии, аллергологии, изучению его клинической эффективности и безопасности посвящено множество исследований [11–13].

В последнее время на отечественном фармацевтическом рынке появилось большое количество препаратов-дженериков. Их использование сопряжено со значительными сложностями, поскольку эти препараты обладают фармакокинетическими характеристиками, отличными от оригинального препарата. При использовании препаратов-дженериков циклоспорина А возникает два принципиальных вопроса: об идентичности их биодоступности, под которым понимают сходство фармакокинетических параметров, оригинальному препарату, и, во-вторых, о наличии биоэквивалентности, то есть сходстве клинической эффективности различных препаратов циклоспорина.

Необходимо отметить, что эффективность препаратов-дженериков циклоспорина А при различных нозологических формах не исследовалась в многоцентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях. В исследованиях, проведенных в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, было показано, что у пациентов, получавших дженерики циклоспорина А, достоверно чаще развивалось такое жизнеугрожающее состояние, как острое отторжение трансплантата. Трехлетняя выживаемость пациентов, получающих препараты-дженерики после трансплантации почки, также была достоверно ниже [11].

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова провел исследование качественного состава препаратов, произведенных на основе циклоспорина, а именно Биорала, Консупрена, Вероциклопорина, Equoral и Циклоспорина Гексал [11]. Аналогичные исследования ранее проводились и в Брайтонском университете [14].

Как показали результаты проведенного исследования, качественный состав всех препаратов-дженериков существенно отличался от состава оригинального препарата — Сандиммуна-Неорала. Так, в Биорале нет этанола, в Консупрене содержание DL- $\alpha$ -токоферола снижено до 13% (контрольные пределы 20–120%), эта-

нола — до 65,1% (контрольные пределы 80–120%) и нет пропиленгликоля. В Циклоспорине Гексал содержание этанола повышено до 170,6%, а пропиленгликоля нет. В Equoral отсутствует DL- $\alpha$ -токоферол.

Также в представленных препаратах-дженериках было снижено содержание действующего вещества — циклоsporина А: 82,5% — в Биорале, 98,1% — в Консупрене, 90,7% — в Циклоспорине Гексал, при нижней границе допустимого содержания 93,5%.

Необходимо отметить, что при сниженном количестве необходимых примесей и действующего вещества циклоsporина, в Циклоспорине Гексал были обнаружены посторонние примеси, содержание которых значительно превышало предельно допустимые концентрации (табл).

Таким образом, ни один из представленных препаратов по качественному составу не соответствовал оригинальному препарату, кроме того, ни одно из этих лекарственных средств не выпускается в виде микроэмульсии, которая обеспечивает равномерное всасывание препарата и его биодоступность.

Помимо исследований, посвященных изучению качественного состава препаратов-дженериков циклоsporина А и их клинической эффективности, лаборатория Фармакоэкономики Научно-исследовательского института фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова провела исследовательскую работу, посвященную фармакоэкономическим аспектам использования оригинального препарата циклоsporина и его дженериков у больных после трансплантации почки [15].

Фармакоэкономическая сравнительная экспертиза оригинального препарата циклоsporина А и лекарственных средств, содержащих циклоsporин А в не микроэмульсионной форме (дженерики), установила, что применение Сандиммуна Неорала является научно обоснованным с экономической точки зрения методом иммуносупрессии после трансплантации почки. Клинические преимущества оригинального препарата циклоsporина А по сравнению с дженериками (эффективность, оцененная по выживаемости почечного трансплантата) сопровождается существенной экономической выгодой, которая составляет около 5 млн рублей на 100 реципиентов трансплантата в течение 6 мес после трансплантации и более 13,2 млн рублей на 100 человек за 2 года [15].

В результате анализа рандомизированных клинических испытаний было выявлено, что оригинальный препарат циклоsporина А превосходит дженерики циклоsporина А по показателю годичной выживаемости почки (88% против 78%) (CTS 2001). В практике трансплантологии было установлено, что при лечении дженериками циклоsporина А чаще встречаются эпизоды острых отторжений (39% против 25%), повторных отторжений (13% против 4%) и отторжений, потребовавших назначения антител (19% против 8%) (D.J. Taber et al., 2005). По данным проведенного в России фармакоэкономического исследования общая стоимость терапии в течение 2 лет составила более 58,8 млн руб. и 72 млн руб. на

100 чел. в группах оригинального препарата и дженериков циклоsporина А, соответственно. Установлено, что клинические преимущества оригинального препарата (эффективность, оцененная по выживаемости трансплантата почки) позволяет обеспечить иммуносупрессивной терапией на 23% больше пациентов, чем терапия, основанная на дженериках циклоsporина [16, 17]. В ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН накоплен большой опыт по применению циклоsporина у детей. Так, в настоящее время терапию этим препаратом получает более 150 пациентов с тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. У всех больных применяется только оригинальный препарат циклоsporина в виде микроэмульсии, что позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов и, в то же время, обеспечивает достаточно высокую эффективность проводимой терапии. Однако, часть наших пациентов в различное время получали препараты-дженерики циклоsporина А, при этом у детей развивалась вторичная неэффективность терапии, нарастала активность заболевания, прогрессировала инвалидность, и развивались тяжелые жизнеугрожающие побочные эффекты. В качестве примера мы приводим результаты применения дженерика циклоsporина А у двоих детей с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита.

Девочка Р. 10 лет больна системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита с марта 2004 г., заболела в возрасте 7 лет. Клиническая симптоматика включала гектическую лихорадку, пятнисто-папулезную сыпь, кардит, артрит правого голеностопного сустава. По месту жительства больная неоднократно получала курсы пульс-терапии метилпреднизолоном в сочетании с иммуноглобулином натуральным, свежезамороженной плазмой, антибактериальной терапией, нестероидными противовоспалительными препаратами.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии с июня 2004 г. ребенку назначен преднизолон в дозе 12,5 мг/сут и метотрексат в дозе 10 мг, однако эффект от лечения был неудовлетворительным: суставной синдром прогрессировал, рецидивировал кардит. С декабря 2004 г. доза преднизолона повышена до 15 мг/сут, назначены сульфасалазин в дозе 1 г/сут, нимесулид в дозе 200 мг/сут, также без эффекта.

В феврале 2005 г. метотрексат и сульфасалазин были отменены и назначен препарат-дженерик циклоsporина А в дозе 100 мг/сут, что составило 4 мг/кг массы тела в сут. Девочка получала лечение дженериком в сочетании с преднизолоном в течение 3 мес. В мае состояние резко ухудшилось: появилась гектическая лихорадка, выросла активность суставного синдрома, развился кардит. При биохимическом исследовании крови обратило на себя внимание повышение сывороточного уровня креатинина до 132 мкмоль/л (норма 44–88 мкмоль/л) и мочевины до 16 ммоль/л (норма 1,8–5,3 ммоль/л).

Состояние было расценено как циклоспориновая нефротоксичность. Препарат-дженерик циклоспорина А был отменен.

# 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 полиоксизилированное касторовое масло). **ПОКАЗАНИЯ.** Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; профилактика отторжения аллотрансплантатов солидных органов: почек, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких и поджелудочной железы; профилактика и лечение болезни «трансплантата против хозяина» (БТХ); для Сандиммуна Неорала – лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты. Для Сандиммуна Неорала – лечение эндогенных увеитов; нефротического синдрома; тяжелой формы активного ревматоидного артрита; тяжелой формы псориаза; тяжелой формы атопического дерматита. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Зависит от показаний и пути введения. См. инструкцию по применению препарата. **ПЕРЕХОД ОТ САНДИММУНА К САНДИММУНУ НЕОРАЛУ.** Рекомендуемое соотношение доз составляет 1:1. См. инструкцию по применению препарата для соблюдения специальных мер по обеспечению безопасности применения в трансплантологии и при аутоиммунных заболеваниях. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к циклоспоринолу или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна – концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремофор® ЕП), **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и избегать повышенной инсоляции. Не следует использовать калийсодержащие препараты или калийсберегающие диуретики; следует избегать потребления с пищей большого количества калия. Рекомендуется мониторирование концентрации калия и магния в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с гиперурикемией, в случаях вакцинации (следует избегать применения живых аттенуированных вакцин), при применении концентрата для приготовления раствора для инфузий, при одновременном назначении с лекрандином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показаниях, не связанных с трансплантацией, соблюдать осторожность при нарушениях функции почек (для нефротического синдрома см. полную информацию о препарате), при неконтролируемой гипертензии, неконтролируемых инфекциях, при злокачественных заболеваниях в настоящее время или в анамнезе, пациентам пожилого возраста.

Не следует применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости. При лечении Сандиммуном и Сандиммуном Неоралом следует отказаться от грудного вскармливания. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Амниогликозиды, амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол), НПВС, блокаторы гистаминовых H2-рецепторов; такролимус, нифедипин, леркандипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, зверолимус, сиолилимус; производные фибровой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нитроглицерин, верапамил, метопролол, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амидарон, холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин, барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфамидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверолимус, продроявленный, тиклопидин, сульфиниризон, тербинафин. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: нарушение 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, гиперкалиемию, гиперурикемию, гипонатриемия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакции, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, вывих диска зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **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 применению.

### САНДИММУН

«Новартис Фарма АГ», Швейцария

### САНДИММУН НЕОРАЛ

Раствор для приема внутрь

«Новартис Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новартис Фарма С.А.С.», Франция

Капсулы

«Новартис 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



Представительство Новартис Фарма Сервисез Инк.  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.  
<http://www.novartis.ru>



Таблица. Качественный и количественный состав препаратов на основе Циклоспорина А

Определяемый параметр	Спецификация для препарата Неорал 50 мг	Результаты анализа				
		Неорал	Биорал	Консупрен	Equoral	Циклоспорин Гексал
Внешний вид содержимого капсул в воде	При добавлении воды и перемешивании образуется слабо опалесцирующий раствор без осадка	При добавлении воды и перемешивании образуется слабо опалесцирующий раствор без осадка	–	При добавлении воды и перемешивании образуется хлопьевидный осадок белого цвета	При добавлении воды и перемешивании образуется осадок белого цвета	При добавлении воды и перемешивании образуется осадок белого цвета
<b>Подлинность (совпадение времени удерживания пика в анализируемом растворе с пиком определяемого компонента в растворе сравнения)</b>						
Циклоспорин А (ВЭЖХ)	Совпадение времен удерживания пиков, полученных при анализе раствора сравнения и раствора препарата	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает	Совпадает
DL-α-Токоферол (ВЭЖХ)	Совпадение времен удерживания пиков, полученных при анализе раствора сравнения и раствора препарата	Совпадает	Совпадает	Не обнаружено	Совпадает	Совпадает
Этанол (ГХ)	Совпадение времен удерживания пиков, полученных при анализе раствора сравнения и раствора препарата	Совпадает	Не обнаружено	Совпадает	Совпадает	Совпадает
Пропиленгликоль (ГХ)	Совпадение времен удерживания пиков, полученных при анализе раствора сравнения и раствора препарата	Совпадает	Совпадает	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
<b>Содержание</b>						
Циклоспорин А (ВЭЖХ)	Контрольные пределы 93–105%	93,5	82,5	98,1	89,4	90,7
DL-α-Токоферол (ВЭЖХ)	Контрольные пределы 20–120%	82,0	28	13,0	Не обнаружено	108,0
Этанол (ГХ)	80–120%	94,4	Не обнаружено	65,1	104,1	170,6
Пропиленгликоль (ГХ)	80–120%	107,1	118,5	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Посторонние примеси	Отдельная неизвестная примесь ≤ 0,5% Сумма примесей ≤ 1,0%	Отдельная неизвестная примесь ≤ 0,5% Сумма примесей ≤ 1,0%	Отдельная неизвестная примесь ≤ 0,5% Сумма примесей ≤ 1,0%	Отдельная неизвестная примесь ≤ 0,5% Сумма примесей ≤ 1,0%	Отдельная неизвестная примесь ≤ 0,5% Сумма примесей ≤ 1,0%	При ВЭЖХ определении циклоспорина А зарегистрирован один пик неизвестной примеси с временем удерживания 6,41 мин и площадью 140% от площади пика циклоспорина А. При ВЭЖХ определении DL-α-токоферола зарегистрировано два пика неизвестных примесей с временем удерживания 2,08 мин и 7,90 мин и площадью 720% и 17,3% от площади пика DL-α-токоферола, соответственно. При ГХ определении этанола и пропиленгликоля пиков посторонних примесей не зарегистрировано

Примечание:  
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ГХ — газовая хроматография.

В течение последующих двух лет состояние ребенка оставалось тяжелым, девочка лечилась различными иммуносупрессантами, постоянно получала преднизолон в дозах от 13,75 до 30 мг в сут.

В ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН больная поступила в феврале 2007 г. При поступлении жаловалась на слабость, вялость, периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, боли в тазобедренных, голеностопных, левом плечевом суставе, нарушение походки.

При осмотре обращали на себя внимание признаки синдрома экзогенного гиперкортицизма: перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, гипертрихоз. Отмечалась боль и ограничение всех видов движений в тазобедренных суставах, экссудативно-пролиферативные изменения в левом локтевом и левом лучезапястном суставах. Все виды движений в этих суставах были также ограничены, крайние болезненны. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $20,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез до 82%, тромбоцитоз до  $643 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 38 мм/час. Сывороточная концентрация СРБ была повышена в 20 раз и составила 16 мг%. Все эти признаки свидетельствовали о высокой активности болезни, несмотря на постоянный прием преднизолона в дозе 13,75 мг в сут. Учитывая длительное непрерывно рецидивирующее течение тяжелого системного варианта ювенильного ревматоидного артрита, неэффективность различных иммуносупрессантов, глюкокортикоидов, гормонозависимость с одной стороны и достоверные данные о высокой эффективности комбинированной терапии оригинальным препаратом циклоспорина А с метотрексатом именно при этом варианте болезни с другой, было принято решение о проведении коррекции терапии [18–20].

Девочке была назначена комбинированная терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю для внутривенного введения в течение 8 нед. В дальнейшем доза препарата была снижена до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед. Препарат вводился внутримышечно в сочетании с оригинальным препаратом циклоспорина А в дозе 115 мг/сут (4 мг/кг массы тела в сут) перорально.

Больная получала комбинацию в течение 5 мес. На фоне лечения купированы системные проявления и суставной синдром. Снизились лабораторные показатели активности заболевания — лейкоцитов до  $9,3 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ до 15 мм/ч. Признаков токсического воздействия оригинального препарата циклоспорина А нет. Показатели функции печени и почек в пределах нормы: сывороточная концентрация креатинина — 72 мкмоль/л, мочевины — 4,8 ммоль/л, АЛТ — 30 ед/л (норма 5–40 ед/л), АСТ — 27 ед/л (норма 5–42 ед/л).

Мальчик Д. 15 лет болен системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита с четырехлетнего возраста (заболел в октябре 1996 г.). В дебюте заболевание протекало относительно доброкачественно с олигоартритом, незначительным повышением лабораторных показателей активности. В течение двух лет ребенок лечился антибиотиками, НПВП и частыми внутрисуставными инъекциями глюкокортикоидов. В мае

1998 г. у ребенка развился генерализованный суставной синдром, появились экстраартикулярные проявления болезни: лихорадка в утренние часы, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, кардит. Высокая клиническая активность сопровождалась значительным повышением лабораторных показателей активности — СОЭ до 64 мм/ч, сывороточного уровня СРБ до 4,7 — 10,1 мг% (норма до 0,8 мг%). В этот период ребенок последовательно получал лечение метотрексатом в дозе 3,75–5–10 мг/нед, сульфасалазином, неоднократно курсы пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10–15 мг/кг массы тела и ежемесячное введение метилпреднизолона и бетаметазона в суставы. Состояние оставалось тяжелым, суставной синдром непрерывно рецидивировал, сохранялась лихорадка, выросла дистрофия и амиотрофия. В связи с неэффективностью лечения в январе 2001 г. ребенку начата комбинированная терапия Сандиммуном Неоралом в дозе 100 мг/сут (4,3 мг/кг массы тела в сут) и метотрексатом в дозе 10 мг/нед (9,8 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед). В течение 6 мес состояние пациента улучшилось, купировались системные проявления, прекратились подъемы температуры, суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита не чаще 2–3-х раз в год. СОЭ не превышала 20 мм/ч, сывороточный уровень СРБ — 0,7–1 мг%. Состояние оставалось стабильным в течение 4-х лет. Контроль функции почек и печени по биохимическим анализам крови осуществлялся 1 раз в 2 нед. Признаков токсического эффекта препаратов не было. Однако, в августе 2005 г. по месту жительства мальчику в амбулаторно-поликлинических условиях вместо Сандиммуна Неорала был выписан дженерик. Уже на 2-й день приема данного лекарственного средства у мальчика повысился уровень креатинина до 101 мкмоль/л и мочевины до 8 ммоль/л в сыворотке крови, что было расценено как циклоспориновая нефротоксичность. Несмотря на наличие побочного эффекта мальчик продолжал лечение дженериком. Через 2 нед обострился полиартикулярный суставной синдром, выросли лабораторные показатели активности: СОЭ до 28 мм/ч, сывороточный уровень СРБ до 2 мг%. Ребенок был срочно госпитализирован в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей, где дженерик был отменен и проводилась дезинтоксикационная терапия. После нормализации показателей функции почек вновь назначили оригинальный препарат циклоспорина А в дозе 100 мг/сут в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/нед. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов не проводилось. В течение четырех недель у мальчика купировался суставной синдром, нормализовались лабораторные показатели активности: СОЭ снизилась до 10 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ — до 0,4 мг%. Анализ представленных клинических случаев показывает, что у девочки первое назначение препарата-дженерика не обеспечило терапевтический эффект с одной стороны, и сопровождалось нефротоксичностью — с другой. Развитие токсического эффекта привело к тому, что ребенок в течение двух лет не получал адекватного лечения, так как в этом случае врачи избегали по-

вторного назначения препарата в связи с наличием нефротоксичности в анамнезе.

Вместе с тем, назначение оригинального препарата в той же суточной дозировке в комбинации с метотрексатом под тщательным лабораторным контролем функции почек обеспечило снижение активности болезни и не сопровождалось токсическими реакциями.

У мальчика с тяжелым системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита в течение 7 лет не удавалось купировать активность болезни. Назначение оригинального препарата циклоспорина А в сочетании с метотрексатом обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности заболевания, индуцировало ремиссию экстраартикулярных проявлений, дало возможность не назначать преднизолон для перорального приема. Контроль токсичности препаратов на протяжении всех четырех лет проводился один раз в 2 нед. Несмотря на длительный постоянный прием оригинального препарата циклоспорина А с метотрексатом никаких признаков токсичности не отмечено.

После четырех лет применения оригинальный препарат был заменен дженериком, что сопровождалось разви-

тием быстрого нефротоксического эффекта и вторичной неэффективностью лечения.

Необходимо отметить, что замена дженерика на оригинальный препарат без дополнительных терапевтических воздействий способствовала снижению как клинических, так и лабораторных показателей активности болезни без токсического эффекта.

Опыт применения препаратов-дженериков циклоспорина А у представленных больных свидетельствует о том, что эти препараты явно не биоэквивалентны оригинальному продукту. Они не соответствовали по терапевтической эффективности оригинальному препарату циклоспорина А с одной стороны, и были более токсичны, чем оригинальный препарат — с другой.

Таким образом, данные представленных химических и клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что применение лекарственных препаратов, не прошедших клинических испытаний, с непрогнозируемой эффективностью и высоким риском развития тяжелых побочных эффектов нецелесообразно в педиатрической практике, в частности, у детей с тяжелым системным вариантом ревматоидного артрита.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита: серия Аутоиммунные заболевания. — М., 2002. — № 5. — 128 с.
2. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит — суставно-висцеральная форма // Педиатрия. — 1983. — № 11. — С. 28–31.
3. 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.
4. Wallace C.A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — V. 20, № 2. — P. 279–300.
5. 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.
6. 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.
7. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Сандиммун-Неорал — новое качество жизни для больных с тяжелым системным ювенильным ревматоидным артритом // *Тер. архив.* — 1999. — V. 71, № 5. — С. 26–29.
8. 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.
9. 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.
10. Tanaka Y., Tsujimura S. Clinical implication of cyclosporin for rheumatoid arthritis // *Nippon Rinsho.* — 2002. — V. 60, № 12. — P. 2345–2350.
11. Столяревич Е.С. Сандиммун-Неорал и генерические препараты циклоспорина; проблема взаимозаменяемости // *Нефрология и диализ.* — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 141–146.
12. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян, Томилина Н.А. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами Циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 145–154.
13. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н., Федорова Н.Д., Томилина Н.А. и соавт. Хроническая нефротоксичность циклоспорина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки // *Нефрология и диализ.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 170–177.
14. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of micriemulsion-based formulation (Neoral) // *Drugs.* — 1995. — № 50. — P. 924–941.
15. Толкушин А.Г., Куликов А.Ю. Материалы Международного Конгресса развития фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации. — 2006. — С. 216–217.
16. Collaborative Transplant Study. Newsletter (CTS study) 2001, March 1st.
17. Taber D.J., Baillie G.M., Ashcraft E.E. et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? // *Transplantation.* — 2005. — V. 80, № 11. — P. 1633–1635.
18. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Апаева Д.В. и др. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 19–27.
19. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
20. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит: учебно-методическое пособие. — М., 2004. — 134 с.

А.А. Дюжиков, Л.В. Живова, Д.Ю. Калабанов, Д.А. Бомбин, А.И. Кислицкий, Н.И. Путилина

Областная клиническая больница, Ростов

## Энтеральное питание детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ РАССМАТРИВАЕТСЯ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ФАКТОР КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, КОТОРЫЙ СПОСОБЕН ПРЕДОТВРАТИТЬ КАТАБОЛИЧЕСКУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЗМА И СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. В СВЯЗИ С ЭТИМ К ПИТАТЕЛЬНЫМ СМЕСЯМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ, В КАРДИОХИРУРГИИ ПРЕДЪЯВЛЯЮТСЯ ВЫСОКИЕ ТРЕБОВАНИЯ. ТАКИМ ТРЕБОВАНИЯМ ОТВЕЧАЮТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ СМЕСИ, СОДЕРЖАЩИЕ В СВОЕЙ ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗАТЫ СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА. ПО МНЕНИЮ АВТОРОВ СМЕСЬЮ ВЫБОРА МОЖЕТ БЫТЬ ПОЛУЭЛЕМЕНТНАЯ СМЕСЬ «АЛФАРЕ» КОМПАНИИ НЕСТЛЕ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** КАРДИОХИРУРГИЯ, ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА, ДЕТИ, ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ.

### Контактная информация:

Живова Лариса Валентиновна,  
детский кардиолог кардиохирургического  
отделения № 1 Областной клинической  
больницы, Центра кардиологии  
и сердечно-сосудистой хирургии  
Ростова-на-Дону  
Адрес: 344000, Ростов-на-Дону,  
ул. Батуриная, д. 13/1,  
тел. 8 (863) 224-32-07  
Статья поступила 18.04.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

Врожденные пороки сердца сопровождаются развитием сердечно-сосудистой недостаточности, легочной гипертензии, гипоксемии: в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы: эндотелий сосудов, миокард, печень, клубочки и интерстиций почек, кишечник, поперечнополосатые мышцы и т.д. Как и всем системным болезням, хронической сердечной недостаточности (ХСН) присущи общие патофизиологические синдромы, среди которых ведущее место занимают воспаление, иммунодефицит, задержка роста и развития, снижение общей массы тела [1–3].

На этом фоне стрессовые состояния, какими являются операции на сердце, сопровождаются высоким риском нарушений функции жизненно важных органов, индуцируют множество защитных и повреждающих реакций [1, 4]. В табл. 1 представлены типичные изменения характера метаболизма у детей в послеоперационном периоде.

С 1970-х годов предпринимались попытки использовать при сердечной кахексии дополнительное питание в виде специально обработанных питательных смесей [5]. Уже тогда было доказано, что нутритивная поддержка значительно улучшает прогноз у таких больных, снижает смертность при кардиохирургических вмешательствах. Вопросам диагностики и лечения белково-энергетической недостаточности при сердечной патологии посвящены работы G.W. Gibbons (1976), S.B. Heymsfield (1977), G.L. Blackburn (1977) [3, 6].

В настоящее время энтеральное питание в кардиохирургии занимает одно из ведущих мест при лечении ребенка с кардиальной патологией [7]. Его проведение, выбор адекватной смеси всегда вызывают значительные трудности [8]. Важность раннего начала энтерального питания в кардиохи-

A.A. Diuzhikov, L.V. Zhivova, D.Yu. Kalabanov,  
D.A. Bombin, A.I. Kislitsky, N.I. Putilina

Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don

## Enteral feeding of the infants after cardiosurgical interventions

THE NUTRIENT SUPPORT OF THE CHILDREN AFTER CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS IS CURRENTLY REVIEWED AS THE MOST IMPORTANT FACTOR IN THE COMPLEX OF THERAPY, WHICH IS CAPABLE TO PREVENT THE CATABOLIC TREND OF METABOLISM AND RISK FOR THE DEVELOPMENT OF THE POSTSURGICAL COMPLICATIONS. IN THIS RESPECT, IN THE CARDIOSURGERY, HIGH REQUIREMENTS FOR THE NUTRITIOUS MIXTURES ARE SET DURING THE ENTERAL FEEDING. SUCH REQUIREMENTS ARE MET BY THE SPECIALIZED MIXTURES ON THE BASIS OF THE SERUM PROTEIN HYDROLYSATES. THE AUTHORS BELIEVE THAT THE MIXTURE OF THE CHOICE MAY BE NESTLE'S SEMI-ELEMENTAL MIXTURE ALFARE.

**KEY WORDS:** CARDIOSURGERY, CONGENITAL HEART DISEASE, INFANTS, ENTERAL FEEDING.

**Таблица 1.** Изменения метаболизма у детей в послеоперационном периоде

Энергетический обмен	— ↑ интенсивности основного обмена — ↑ потребления O <sub>2</sub> — нарушение кровоснабжения тканей — нарушение десатурации гемоглобина в тканях
Углеводы	— гипергликемия — ↑ дыхательного коэффициента — ↑ концентрации пирувата и лактата в крови — инсулинорезистентность
Белки	— ↑ катаболизма белка — ↑ интенсивности глюконеогенеза — ↑ потребления глутамина — ↑ синтеза белков острой фазы — ↓ синтеза гемоглобина — ↓ синтеза альбумина
Жиры	— ↑ липолиза и ↓ синтеза жиров — ↑ окисления триглицеридов — ↓ концентрации кетоновых тел

рургии трудно переоценить, особенно если учесть наши ограниченные возможности в проведении сбалансированного парентерального питания [3].

Целью данной работы явились оценка влияния энтерального питания новорожденных и грудных детей на течение послеоперационного периода при кардиохирургических вмешательствах, а также обоснование выбора смеси для энтерального питания.

В течение 2002–2006 гг. было прооперировано 356 детей в возрасте до 1 года. В исследование включены дети, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии более 4 сут. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — получающие стандартную адаптированную смесь, 2-я — получающие полуэлементную смесь. Данные антропометрии детей и их распределение с учетом стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) представлены в табл. 2, 3.

**Таблица 3.** Распределение детей с учетом стадии ХСН

Группа	ХСН I	ХСН IIa	ХСН IIб	ХСН III
1-я, абс (%)	39 (25,8)	75 (49,6)	30 (19,8)	7 (4,8)
2-я, абс (%)	43 (20,9)	74 (36)	66 (32,1)	22 (11)

**Таблица 4.** Характеристика исходного нутритивного статуса обследованных детей

Группа	Нормотрофия	Степень гипотрофии		
		I	II	III
1-я, абс (%)	26 (17,2)	23 (15,2)	98 (64,9)	4 (2,7)
2-я, абс (%)	35 (17,0)	48 (23,5)	113 (55,2)	9 (4,3)

**Таблица 5.** Виды выполненных оперативных вмешательств

Вмешательство	1-я группа	2-я группа
Без искусственного кровообращения, абс (%)	72 (47,7)	107 (52,2)
С искусственным кровообращением, абс (%)	43 (28,5)	52 (25,4)
Закрытые операции, абс (%)	36 (23,8)	46 (22,4)

**Таблица 2.** Антропометрические показатели у обследованных детей

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных	151	205
Возраст	6 сут–9 мес	8 сут–11мес
Масса тела, г	1600–7500	2100–7800

Врожденному пороку сердца сопутствовала следующая патология: внутриутробное инфицирование — у 246 (69,3%), церебральная ишемия I–III степени — у 210 (59%), недоношенность — у 18 (5%), дисбактериоз кишечника I–III степени — у 338 (95%), экссудативно-катаральный диатез — у 53 (15%), лактазная недостаточность — у 29 (8%), другая патология — у 2 (0,5%) больных. В обеих группах распределение детей было примерно одинаковым.

При поступлении в стационар у больных оценивали нутритивный статус: определяли потери белков, жиров, углеводов. Показано, что для большинства детей были характерны нарушения нутритивного статуса (табл. 4). Как видно из приведенных данных, у 83% детей установлены признаки гипотрофии, выявляющиеся с примерно одинаковой частотой в обеих группах. В табл. 5 представлены данные о виде оперативного вмешательства. До операции рассчитывали фактическую потребность больного в энергии и нутриентах; нутритивную поддержку назначали из расчета необходимого объема питания. При этом учитывали тяжесть состояния, стадию ХСН и степень гипотрофии.

С целью предоперационной подготовки детям, не получающим грудное вскармливание, назначали адаптированные смеси: недоношенным детям — «ПреНАН»; детям с повышенным риском развития инфекционного процесса (с целью профилактики дисбиоза) — «НАН кисломолочный»; при лактазной недостаточности различного генеза — «НАН безлактозный».

new  
PEDIATRIC Nestlé Nutrition SPECIALTY

# Alfaré

полуэлементарная гипоаллергенная смесь  
для лечения детей  
с пищевой непереносимостью

НОВОЕ РЕШЕНИЕ  
ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
И МАЛЬАБСОРБЦИИ

## Показания к применению:

- Тяжёлая острая и хроническая диарея, синдром мальабсорбции.
- Аллергия на белок коровьего молока или любой другой белок животного или растительного происхождения.
- Зондовое питание, питание в пред- и послеоперационный периоды.
- Тяжелая гипотрофия, недоношенность.

## Новые преимущества:

- Инновационная технология получения пептидов:
  - Аминокислотный состав приближен по составу к белкам грудного молока.
  - Высокая пищевая ценность.
  - Улучшенные вкусовые качества.
  - Низкая остаточная аллергенность — менее 1 мкг иммунореактивного белка/1 г белка.
- Содержит жирные кислоты (DHA/GLA), обладающие противовоспалительной активностью.
- В состав смеси включены нуклеотиды для быстрого восстановления слизистой кишечника.
- Жировой компонент на 40% представлен среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) — легкодоступный источник энергии.



### ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ:

В соответствии с рекомендацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ\*), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка.

Alfaré — лечебная смесь, которая может использоваться только под наблюдением и по назначению врача.

\*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной Ассамблеей Здравоохранения в Резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.

Товар сертифицирован. DS080-1. RUS/Alfare/08/06  
Реклама.

## ООО «Нестле Россия»

Вопросы и пожелания направлять по адресу:  
109004, Москва, а/я 74.

Бесплатная Горячая линия: 8-800-200-7-200  
contact@ru.nestle.com www.nestle.ru



После оперативного вмешательства детям назначали энтеральное питание с учетом следующих показаний:

- синдром низкого сердечного выброса;
- острая почечная недостаточность (ОПН), требующая перитонеального диализа;
- продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ);
- резекция коарктации аорты;
- генерализованная инфекция;
- полиорганная недостаточность.

При расчете количества смеси руководствовались рекомендуемыми физиологическими нормами потребления энергии, белка, жира и углеводов, а также учитывали характер и тяжесть патологического процесса.

В качестве энтеральной поддержки использовали полуэлементную смесь «Алфаре» (Нестле, Швейцария). Из преимуществ использования данной смеси следует отметить, что белок смеси представлен гидролизатом сывороточных белков, которые в отличие от казеинов характеризуются большей скоростью эвакуации из желудка и более быстрой абсорбцией из кишечника. Кроме того, полуэлементная смесь отличается высоким содержанием цистина и триптофана. Цистин рассматривается как основной источник глутатиона — ключевого элемента антиоксидантной защиты организма. Жировой компонент на 50% составляют среднецепочечные триглицериды, он содержит линолевую и  $\alpha$ -линолевою жирные кислоты, а также противовоспалительные липиды (докозагексаеновую и  $\gamma$ -линоленовую жирные кислоты). Смесь не содержит лактозу, а включает мальтодекстрин. Осмолярность смеси составляет 175 мосм/л, что позволяет использовать ее в случае высокой чувствительности слизистой оболочки кишечника. Нутриент содержит нуклеотиды и полностью обеспечивает потребность организма в витаминах и микроэлементах.

Энтеральное питание начинали на 2-е сут после операции — через назогастральный зонд по 10 мл через 3 ч, увеличивая объем на 10–20 мл, в каждый последующий день и постепенно доводя его до нормы. При неполном усвоении смеси к терапии добавляли ферменты и снижали концентрацию смеси на 50%. В случае усвоения смеси ее объем увеличивали, проводили

коррекцию антибактериальной терапии и назначали зубиотики.

Критериями эффективности назначенного энтерального питания служили биохимические показатели, которые определяли до операции и на 1, 5 и 10-е сут после нее (табл. 6).

Результаты анализа основных показателей метаболизма на 1-е сут после операции у всех больных 1-й и 2-й группы свидетельствуют о гиперметаболической реакции организма детей с признаками нарушения белкового обмена. При анализе биохимических показателей мочи выявлено повышение экскреции азотистых продуктов (креатинина, мочевины). Как видно из представленных данных, у детей 2-й группы отмечали более благоприятные изменения концентрации общего белка и альбумина. У детей 1-й группы, напротив, использование стандартной адаптированной смеси не обеспечивало адекватную коррекцию метаболических нарушений. Помимо более значительного снижения уровня общего белка и альбумина, у детей этой группы наблюдали уменьшение количества лимфоцитов и более позднее восстановление уровня гемоглобина.

Проведенное исследование показало, что дети хорошо усваивали полуэлементную смесь, однако вследствие неприятного вкуса ее применяли лишь при зондовом питании, переводя затем детей на стандартные адаптированные смеси («ПреНАН», «НАН кисломолочный», «НАН 1» или «НАН 2»). Полуэлементная смесь обеспечивала адекватную прибавку массы тела в послеоперационном периоде (рис. 1, А).

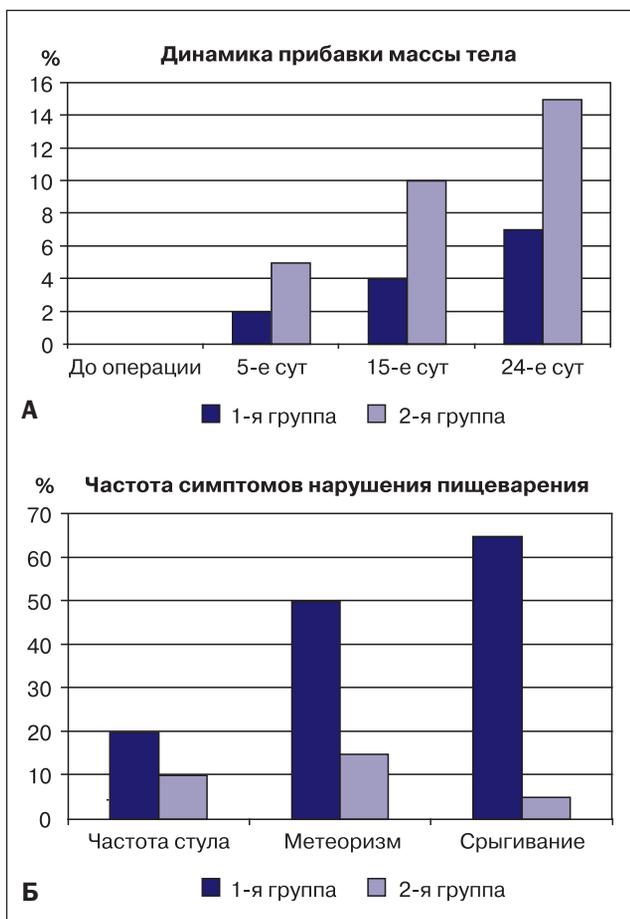
У детей 2-й группы зафиксировано статистически достоверное уменьшение частоты и интенсивности срыгивания. Колики и метеоризм исчезли полностью или их интенсивность существенно понизилась у 75% больных. Кроме того, полуэлементная смесь оказывала выраженное нормализующее влияние на кишечную моторику (рис. 1, Б).

В настоящее время доказано, что отсутствие питания в течение 1–2 дней не влияет на структуру кишечного эпителия. Вместе с тем, дальнейшее голодание приводит к значительному снижению активности пищеварительных ферментов и развитию атрофических изменений в

**Таблица 6.** Биохимические показатели крови у детей до и после операции на сердце

Показатель	Группа	До операции	Сутки после операции		
			1-е	5-е	10-е
Общий белок, г/л	1-я	59,7	45,4	58,9	63,1
	2-я	59,2	50,1	65,2	68,3
Альбумины, г/л	1-я	29,4	24,5	29,7	33,8
	2-я	29,1	28,6	33,5	35,9
Азотистый баланс, г/ч	1-я	-6–8	-16–17	-7–8,4	+0,8
	2-я	-7–8	-13–14	+0,1–0,9.	+2,4
Креатинин, мкмоль/л	1-я	58	89	104	89
	2-я	56,7	76	115	83
Мочевина, ммоль/л	1-я	5,8	12,4	9,9	7,3
	2-я	5,1	13,4	8,2	5,9
Гемоглобин, г/л	1-я	115	92	114	121
	2-я	117	87	118	124
Лимфоциты, %	1-я	20	18	25	27
	2-я	22	24	28	31

**Рис.** Прибавка массы тела (А) и частота обнаружения симптомов нарушения пищеварения (Б) у детей на 24-е сут после операции



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей его значение и поддержка. — СПб., Наука, 1998. — С. 7–8.
2. Нетребенко О.К. Питание недоношенных детей: современные концепции, проблемы, перспективы // Вопросы питания. — 1995. — № 11. — С. 15–17.
3. Нетребенко О.К. Питание детей грудного и раннего возраста. Сборник статей. — М., 2002. — 28 с.
4. Теоретические и клинические аспекты науки о питании / Под ред. М.Н. Волгарева. — М., 1987. — С. 104–107.
5. Ерпулева Ю.В., Лекманов А.У. Опыт использования питательных смесей отечественного производства у детей в критических состояниях // Клиническая анестезиология и реаниматология. — М., 2006. — Т. 3, № 2. — 25 с.

слизистой оболочке тонкой кишки, а также к парезу кишечника. Отмечаются повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, снижение в ней уровня гормонов, а также интенсивности белкового метаболизма с последующим нарушением барьерной функции кишечника.

Настоящее исследование продемонстрировало положительное влияние смеси на состояние белкового обмена (о чем свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня общего белка, альбуминов), на содержание лимфоцитов и гемоглобина в крови, а также на улучшение нутритивного статуса детей. Азотистый баланс у всех больных был положительным, при этом усвояемость и ретенция азота были выше, чем в контрольной группе. Признаки нарушения пищеварения (метеоризм, вздутие живота, срыгивания) встречались достоверно реже в группе детей, получавших в качестве энтерального питания в раннем послеоперационном периоде полужидкую смесь.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на преобладание катаболических процессов в раннем послеоперационном периоде, питательная смесь на основе гидролизованного сывороточного белка позволяет обеспечить адекватный синтез белка в послеоперационном периоде и поддержание положительного азотистого баланса.

Таким образом, в кардиохирургической практике целесообразно в качестве энтерального питания использовать высокоспециализированные смеси на основе гидролизатов сывороточного белка. Преимуществом смеси «Алфаре» (по сравнению с другими гидролизованными продуктами) являются улучшенный белковый состав, обогащенный  $\alpha$ -лактальбумином, наличие нуклеотидов и противовоспалительных липидов.

6. Карпун А.Е., Шестопапов Ю.В. и др. Оптимизация нутритивной поддержки в кардиохирургии // Клиническое питание. — М., 2006. — № 1. — С. 41–42.
7. Харьков А.В., Лобачева Г.В., Быкова И.Н. Энтеральное питание новорожденных и грудных детей в раннем послеоперационном периоде вы кардиохирургии // Вопросы детской диетологии. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 5–8.
8. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants // Canad. Med. Ass. J. — 1995. — V. 2, № 1. — P. 10–12.
9. Recommended Dietary Allowances. NRC USA, 10<sup>th</sup> Ed., Nat. Acad. Press. — Washington, D.C. — 1989. — 28 p.

Г.А. Самсыгина

Российский государственный медицинский университет, Москва

## Лечение острого фарингита и тонзиллофарингита у часто болеющих детей

ФАРИНГИТ И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ НЕ РЕДКО СОПРОВОЖДАЕТСЯ БОЛЬЮ И ПЕРШЕНИЕМ В ГОРЛЕ, ЧТО МУЧИТЕЛЬНО ДЛЯ САМОГО РЕБЕНКА И ВЫЗЫВАЕТ БЕСПОКОЙСТВО У РОДИТЕЛЕЙ. В ТЕРАПИИ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ ОПРЕДЕЛЕННОЕ МЕСТО ЗАНИМАЕТ МЕСТНЫЙ АНТИБИОТИК ФУЗАФУНГИН. В РАБОТЕ ИЗУЧЕНО ВЛИЯНИЕ ФУЗАФУНГИНА (БИОПАРОКС) НА ТОНЗИЛЛИТ/ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ И ФАРИНГИТ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С БОЛЯМИ В ГОРЛЕ, У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ 3–15 ЛЕТ. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВЕДЕНО В 42 ЦЕНТРАХ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ И ЯВИЛОСЬ ЧАСТЬЮ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОГРАММЕ ЧИБИС. БЫЛО ОБСЛЕДОВАНО 2609 ДЕТЕЙ, ИЗ НИХ 1907 ПОЛУЧАЛИ ФУЗАФУНГИН И 702 — НЕ ПОЛУЧАЛИ, У 78,1% ОТМЕЧАЛИСЬ ЯВЛЕНИЯ ФАРИНГИТА, РИНОФАРИНГИТА И ОСТРОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА. БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО СИМПТОМЫ РИНОФАРИНГИТА И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА ДОСТОВЕРНО БЫСТРЕЕ КУПИРОВАЛИСЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФУЗАФУНГИНА И КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОЯВЛЯЛСЯ В ОСНОВНОМ ПОСЛЕ 4–5-ГО ДНЯ ТЕРАПИИ. ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫЕ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ВКЛЮЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФУЗАФУНГИН В ТЕРАПИЮ ОСТРОГО РИНОФАРИНГИТА, ФАРИНГИТА И ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** РИНОФАРИНГИТ, ФАРИНГИТ, ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ, ФУЗАФУНГИН, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

118

### Контактная информация:

Самсыгина Галина Андреевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детских болезней  
№ 1 Российского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Островитянова, д. 1,  
тел. (495) 236-25-94  
Статья поступила 14.02.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

Фарингит, тонзиллит и тонзиллофарингит у детей часто сопровождаются болью и першением в горле. Это служит основанием для назначения таким детям с острым респираторным заболеванием (ОРЗ) весьма разнообразной терапии, начиная с традиционного горячего чая с малиной и заканчивая системной антибиотикотерапией. Определенное место в лечении занимает терапия местным антибиотиком фузафунгином (Биопарокс, Сервье, Франция), оказывающим местное действие, без системного влияния на организм [1]. Используется фузафунгин в виде аэрозоля, микрочастицы которого при введении в носовые ходы проникают в синусы, а при введении в ротовую полость достигают бронхиол. После ингаляционного введения фузафунгин не определяется в плазме крови, полностью сохраняясь на поверхности слизистых оболочек респираторного тракта. Препарат используют для их орошения 4 раза в день через каждые 6 ч.

G.A. Samsyгина

Russian State Medical University, Moscow

## Treatment for acute pharyngitis and tonsillopharyngitis among sickly children

AMONG THE SICKLY CHILDREN, PHARYNGITIS AND TONSILLOPHARYNGITIS ARE QUITE OFTEN ACCOMPANIED BY PAIN AND SCRATCH IN A THROAT, WHICH IS ANGUISHED FOR A CHILD THEMSELVES AND CAUSES PARENTS TO WORRY. IN THE THERAPY FOR THE INDICATED PATHOLOGY, A CERTAIN PLACE IS HELD BY A LOCAL ANTIBIOTIC FUSAFUNGINE. IN THE ARTICLE, THE AUTHOR STUDIES THE EFFECTS OF FUSAFUNGINE ON TONSILLITIS/TONSILLOPHARYNGITIS AND PHARYNGITIS, RUNNING WITH PAIN IN A THROAT, AMONG THE SICKLY CHILDREN AGED BETWEEN 3 AND 15. THE RESEARCH WAS CARRIED ON IN 42 CENTERS OF DIFFERENT RUSSIAN REGIONS AND BECAME A PART OF THE MULTICENTERED RESEARCH ACCORDING TO «CHIBIS» PROGRAM. 2,609 CHILDREN WERE EXAMINED, 1,907 OF WHO RECEIVED FUSAFUNGINE AND 702 CHILDREN DID NOT. AMONG 78,1% OF THE CHILDREN, THE AUTHORS NOTED THE PHENOMENA OF PHARYNGITIS, RHINOPHARYNGITIS AND ACUTE TONSILLOPHARYNGITIS. AS THE RESEARCH SHOWED THE SYMPTOMS OF RHINOPHARYNGITIS AND TONSILLOPHARYNGITIS WERE RELIABLY ARRESTED MUCH FASTER, WHEN APPLYING FUSAFUNGINE, THUS, THE CLINICAL EFFECTS MOSTLY EMERGED AFTER 4<sup>TH</sup>–5<sup>TH</sup> DAY OF THE THERAPY. THE ACQUIRED DATA ALLOWED ONE TO RECOMMEND THE INCLUSION OF FUSAFUNGINE INTO THE THERAPY FOR ACUTE RHINOPHARYNGITIS, PHARYNGITIS AND TONSILLOPHARYNGITIS AMONG THE SICKLY CHILDREN.

**KEY WORDS:** RHINOPHARYNGITIS, PHARYNGITIS, TONSILLOPHARYNGITIS, FUSAFUNGINE, CHILDREN, TREATMENT.

Антимикробный спектр действия фузафунгина соответствует спектру основных бактериальных возбудителей респираторных заболеваний и их осложнений: *Streptococcus spp.* группы A, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, некоторые штаммы *Neisseria spp.*, *Mycoplasma spp.* и грибы рода *Candida*, а также некоторые виды анаэробов.

Продолжительность курса лечения — 5–10 дней. Ограничением для использования фузафунгина являются возраст ребенка из-за необходимости ингаляций (не младше 2,5 лет), и индивидуальная непереносимость препарата.

К побочным проявлениям фузафунгина относятся раздражение слизистых оболочек носоглотки, чихание, сухость слизистых, аллергические реакции.

Антимикробный спектр фузафунгина достаточен для подавления патогенной микрофлоры, способной осложнить вирусную инфекцию у часто болеющих детей. Действие препарата наиболее оптимально при раннем его назначении — не позже 2–3-го дня болезни, т.е. в период присоединения и становления бактериального процесса. В данном случае местная антибактериальная терапия играет роль превентивного лечения бактериальных осложнений острой вирусной инфекции.

Наряду с антибактериальным действием фузафунгин обладает противовоспалительным эффектом при вирусной инфекции. Как известно, пусковым моментом большинства вирусных ОРЗ являются сосудистые изменения, связанные с вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов и экссудацией. Это приводит к отеку тканей, высвобождению медиаторов воспаления и изменению секреции, чаще — к значительному повышению секреции слизи (гиперсекреция). Воспаление слизистых оболочек назофарингеальной области сопровождается повышением продукции таких медиаторов воспаления, как кинины (брадикинин и простагландины), интерлейкин 1 и 8 и гистамин, активируется I фаза воспаления [2]. Фузафунгин повышает синтез молекул межклеточной адгезии 1-го типа, тем самым способствуя повышению продукции и высвобождению медиаторов воспаления активными Т лимфоцитами, и усиливает хемотаксис лейкоцитов в слизистую оболочку носоглотки, подавляя при этом генерацию свободных радикалов кислорода и выброс интерлейкинов, инициирующих сосудистую фазу воспаления и связанные с ней отек и гиперсекрецию [3]. Таким образом, фузафунгин особенно показан у детей, которые страдают ОРЗ не менее 6 раз в год, и у которых заболевания нередко протекают более длительно и с осложнениями.

В настоящем исследовании изучалась эффективность фузафунгина в лечении тонзилита/тонзилофарингита и фарингита, протекающих с болями в горле, у часто болеющих детей 3–15 лет.

Исследование проведено в 42 центрах различных регионов России с октября 2004 г. по январь 2005 г. Исследование явилось частью многоцентрового исследования по программе ЧИБИС.

Согласно программе, было обследовано 2609 детей, из них 1907 в дополнение к стандартной терапии получали фузафунгин (Биопарокс, Сервье, Франция) (основная группа), 702 получали только стандартное лечение (контрольная группа). Стандартная терапия ОРЗ включала, при необходимости, жаропонижающую терапию (парацетамол), витаминные препараты, препараты кальция, местные (назальные) деконгестанты (противоотечные препараты), отхаркивающие и противовоспалительные препараты; некоторые больные при необходимости получали системные антибиотики. Критериями включения пациентов в исследование были:

- острое заболевание респираторного тракта легкой и средней степени тяжести детей 3–14 лет включительно, при условии, что в течение последнего календарного года эпизоды ОРЗ отмечались не реже 6 раз у детей в возрасте до 6 лет и не реже 5 раз — у детей старше 6 лет;
- ОРЗ в первые 3 дня болезни;
- подтверждения, сознательно выразившие в письменной форме согласия больных (или их родителей) на участие в программе.

Критериями исключения явились:

- возраст моложе 3 лет или старше 14 лет;
- повышенная чувствительность к препарату;
- отсутствие письменного согласия на участие в программе;
- участие пациента в другой исследовательской программе;
- отказ от выполнения предписаний врача;
- тяжелая форма или тяжелые осложнения ОРЗ;
- вызванная заболеванием необходимость назначения запрещенной программой терапии: других местных антисептиков, антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

У 78,1% больных, включенных в исследование, отмечались явления фарингита, ринофарингита и острого тонзиллофарингита нестрептококковой этиологии (табл. 1). Преобладал ринофарингит. Основными симптомами были заложенность носа, чихание и выделения из носа, свидетельствовавшие об остром рините, боль

**Таблица 1.** Перечень заболеваний респираторного тракта у обследованных детей

Диагноз	Все пациенты	Основная группа	Контрольная группа
Острый ринофарингит, %	58,9	58,7	59,3
Острый фарингит, %	10,6	10,5	10,8
Острый тонзиллофарингит нестрептококковой этиологии, %	8,6	8,9	7,7

и першение в горле, осиплость голоса, кашель, отек и гиперемия слизистой оболочки горла, подтверждавшие наличие острого фарингита и тонзиллофарингита. Больные жаловались на головную боль, у них отмечалась лихорадочная реакция.

Программа ЧИБИС была осуществлена как открытое сравнительное наблюдение, включавшее обязательное 7-дневное лечение фузафунгином. Период наблюдения включал 3 обязательных визита к врачу: в начале заболевания и назначении препарата, через 3–4 дня терапии и на 7-й ( $\pm 1$ ) день терапии. При необходимости, если за 7 дней выздоровление не наступало, проводился 4-й визит к врачу на 10-й ( $\pm 1$ ) день.

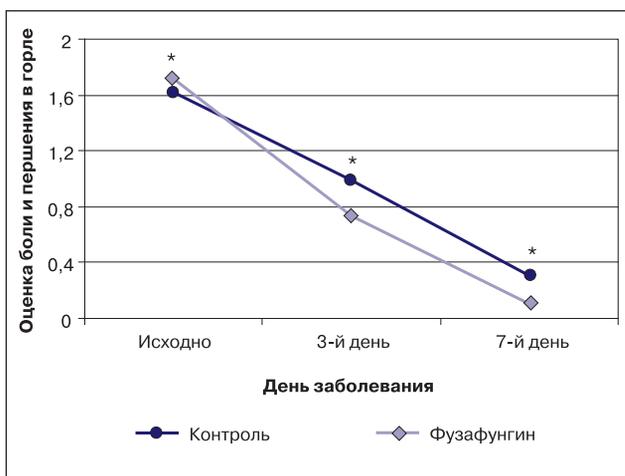
Проведенное исследование показало, что симптомы ринофарингита и тонзиллофарингита достоверно быстрее купировались при назначении фузафунгина. нами проанализирована динамика симптомов ринофарингита и тонзиллофарингита в основной и контрольной группах по оценке врачей, при каждом визите к нему и по данным дневников, которые ежедневно заполняли родители. Оценивали динамику таких симптомов, как жалобы на боль и першение в горле и данные визуального осмотра зева врачом.

При назначении фузафунгина клинический эффект проявлялся в основном после 4–5-го дня терапии: к этому времени более чем у половины больных основной группы исчезли боли и першение в горле. Максимальным эффектом становился к 7-му дню лечения — у большинства наступало выздоровление (рис. 1). В контрольной группе к 4–5-му дню лечения на боль и першение в горле продолжали жаловаться более половины детей; эти симптомы почти у 1/5 больных сохранялись даже к 7-му дню лечения. Различия по сравнению с основной группой были статистически значимыми. Столь отчетливый клинический эффект фузафунгина можно объяснить выраженным противовоспалительным воздействием препарата, который подавляет реакцию воспаления и обладает антимикробным эффектом.

Еще более отчетливая положительная динамика при назначении фузафунгина отмечена по данным визуального осмотра зева врачом. При этом оценивали отечность и гиперемию зева (рис. 2). Почти у половины больных, получавших фузафунгин, к 4–5-му дню терапии явления гиперемии и отечности зева купировались, к 7-му дню эти симптомы сохранялись лишь у каждого десятого больного. В контрольной группе к 4–5-му дню терапии гиперемия и отечность зева сохранялись более чем у 2/3 детей, а к 7-му дню — у 1/4 больных.

В проведенном исследовании учитывалась длительность заболевания. Так, отличным считался результат терапии, если выздоровление в среднем занимало неделю; если этот факт увеличивали до  $10 \pm 1$  дней, лечение расценивалось как недостаточно эффективное. В основной группе к 7-му дню выздоровление зарегистрировано у 88,1% пациентов, еще у 9,9% отмечалось улучшение. Таким образом, в целом

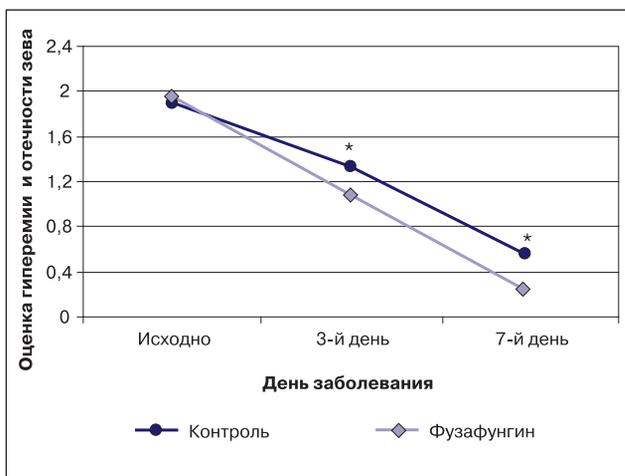
**Рис. 1.** Изменение средней оценки боли и першения в горле в ходе лечения



Примечание:

\*  $p < 0,05$ .

**Рис. 2.** Изменение оценки гиперемии и отечности зева в ходе лечения



Примечание:

\*  $p < 0,05$ .

положительный результат терапии был достигнут в 98% случаев.

В контрольной группе темпы выздоровления были более медленными: к окончанию срока наблюдения выздоровели лишь 68,8% пациентов; а у 29,5% отмечалось только улучшение.

Проведенный нами анализ температурной реакции при остром ринофарингите и тонзиллофарингите у детей показал, что при лечении фузафунгином происходило более быстрое снижение температуры: отмечена тенденция к купированию утренней гипертермии к 4-му дню лечения, вечерней — к 5-му (рис. 3, А, Б). У больных ОРЗ, не получавших фузафунгин, повышение утренней и вечерней повышенной температуры было купировано к 6-му дню лечения.

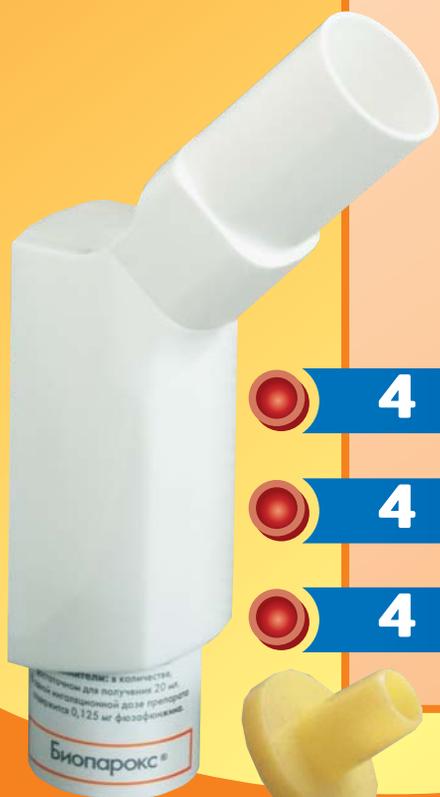
Более быстрая нормализация температуры сопровождалась сокращением потребности в жаропонижающих препаратах. Из рис. 4 видно, что назначение фузафунгина приводило к сокращению числа пациен-

# Биопарокс®

Фузафунгин

**УНИКАЛЬНЫЙ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ  
ПРЕПАРАТ  
С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
СВОЙСТВАМИ**

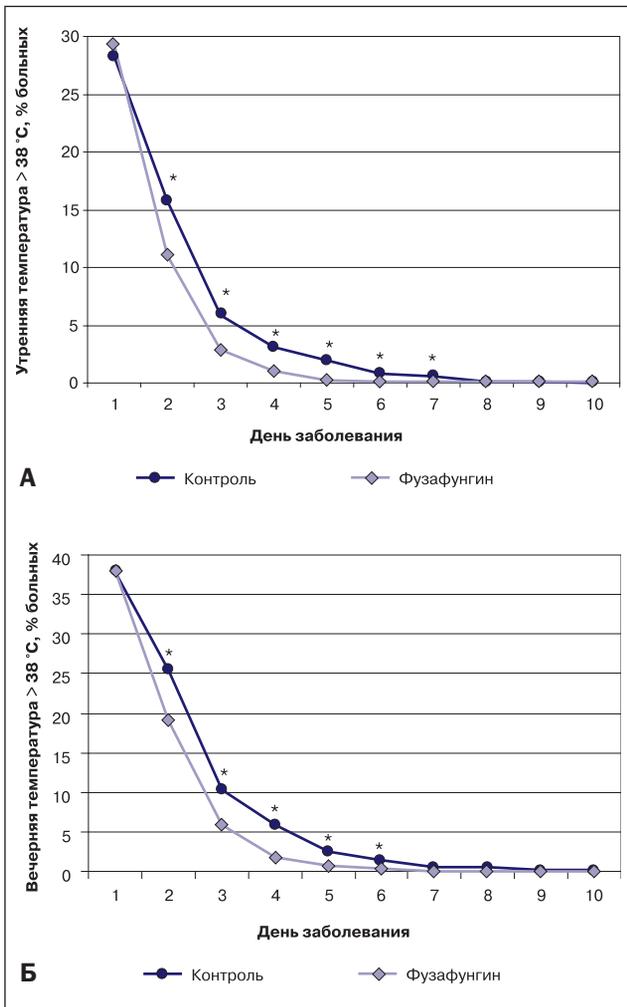
- **ринит**
- **синусит**
- **тонзиллит**
- **фарингит**
- **ларингит**
- **трахеит**
- **бронхит**



- **4 ингаляции через рот и/или**
- **4 ингаляции в каждый носовой ход**
- **4 раза в день**

**Состав:** Препарат выпускается в виде дозированного аэрозоля по 20 мл (400 доз). Одна доза содержит 0,125 мг фузафунгина. **Показания:** Антибактериальный препарат местного действия с противовоспалительными свойствами для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких, как синуситы, риниты, ринофарингиты, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, трахеиты, бронхиты, состояния после удаления миндалин. **Дозировка и способ применения:** У взрослых препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 4 часа. У детей препарат применяется по 4 ингаляции через рот и/или в обе ноздри каждые 6 часов. Длительность курса лечения 8-10 дней. **Противопоказания:** Применение Биопарокса противопоказано при повышенной чувствительности к компонентам препарата, а также у детей в возрасте до 30 месяцев. **Нежелательные эффекты:** Возможно развитие местных быстро проходящих реакций типа ощущения сухости в носу или горле, а также возникновения приступов чиханья, что не требует прекращения лечения.

**Рис. 3.** Изменение частоты обнаружения гипертермии ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) в утренние (А) и вечерние (Б) часы в ходе лечения



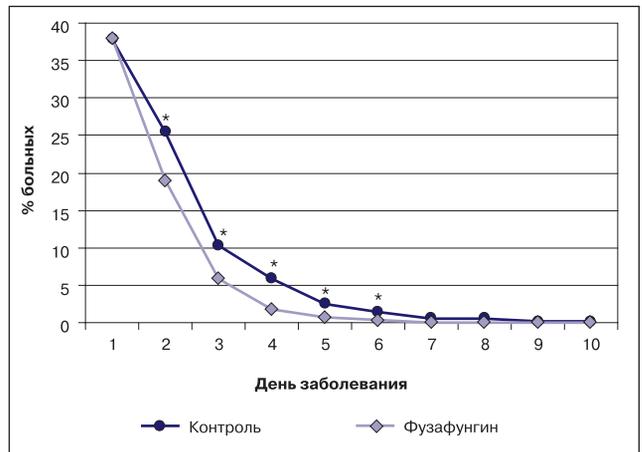
Примечание:  
\*  $p < 0,05$ .

тов, принимающих парацетамол: к 3-му дню его получал только 1 из 7 больных, принимавших препарат в начале болезни (в контрольной группе — 1 из 3–4 больных). Сократилась и частота приема жаропонижающего средства.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М. АстраФармСервис. — 2005.
2. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection; 3<sup>rd</sup> Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 178–182.

**Рис. 4.** Потребность в жаропонижающих препаратах в ходе лечения



Примечание:  
\*  $p < 0,05$ .

Столь выраженный клинический эффект фузафунгина можно в первую очередь объяснить его отчетливым противовоспалительным и, в меньшей степени, местным антибактериальным действием. Результаты оценки и клинической эффективности фузафунгина при различных нозологических формах ОРЗ приведены в табл. 2. Таким образом, представленные выше данные позволяют рекомендовать включение фузафунгина

**Таблица 2.** Оценка эффективности фузафунгина при различных видах респираторной инфекции

Диагноз	Частота отличных и хороших результатов лечения, %
Острый ринофарингит	93,5
Острый фарингит	96,0
Острый тонзиллофарингит нестрептококковой этиологии	94,1

(Биопарокс) в комплексную терапию острого ринофарингита, фарингита и тонзиллофарингита у часто болеющих детей.

3. Овчинников Ю.М., Свистушкин Г.Н., Никифорова Г.Н. Рациональное местное лечение при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Инфекция и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 3–5.

И.Ю. Мельникова, М.М. Горюнова, М.В. Самсонова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

## Восстановление микробиоценоза кишечника в комплексной терапии атопического дерматита у детей

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АТД) — ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩЕЕСЯ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА. НЕРЕДКО РАЗВИТИЕ АТД У ДЕТЕЙ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА, КОРРЕКЦИЯ КОТОРОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОБИОТИКОВ НЕ ВСЕГДА ЭФФЕКТИВНА. ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ (БАД) «ПРИМАДОФИЛУС ДЕТСКИЙ» ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С АТД. В ОТКРЫТОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ 102 ПАЦИЕНТА В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕС ДО 6 ЛЕТ. В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ БАД НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, ДОСТИГНУТО ВОССТАНОВЛЕНИЕ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА. ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА КОЖНОГО ПРОЦЕССА, ОЦЕНЕННОГО ПО ШКАЛЕ SCORAD, БЫЛА ОТМЕЧЕНА У 76% ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И У 68% — КОНТРОЛЬНОЙ. ПРИ ЭТОМ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА SCORAD (НА 16–20 БАЛЛОВ) ОТМЕЧЕНО У 52% ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ И ТОЛЬКО У 30% КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ ( $P < 0,05$ ). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕ ЗАФИКСИРОВАНЫ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПОКАЗАНО, ЧТО БАД «ПРИМАДОФИЛУС ДЕТСКИЙ» ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ СРЕДСТВОМ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА, ПРОБИОТИКИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Мельникова Ирина Юрьевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии № 1  
Санкт-Петербургской медицинской  
академии последипломного образования  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, д. 41,  
тел. (812) 717-00-20  
Статья поступила 02.04.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

Атопический дерматит (АтД) является одной из важных медицинских проблем современности, особенно у детей. По данным статистики, в России АтД страдают 15–20% детей, что обуславливает социальную дезадаптацию этой группы, представленной детьми разного возраста. Современные методы лечения и профилактики заметно снизили распространенность этого заболевания в детской популяции, однако целый ряд генетических и неблагоприятных средовых факторов продолжает играть негативную роль в его развитии.

Важное патогенетическое значение в развитии АтД у детей, по всей видимости, принадлежит и нарушению микробиоценоза кишечника. Известно, что его состав контролируется иммунной системой слизистой оболочки кишечника, а продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры, в свою очередь, регулируют как гуморальные, так и клеточные компоненты иммунитета. С момента рождения желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека подвергается постоянному воздействию аллергенов, поступающих с пи-

I.Yu. Melnikova, M.M. Goriunova, M.V. Samsonova

Saint Petersburg Medical Academy of the Postgraduate Education

## Restoration of microbiocenosis of the intestines within the complex therapy for atopic dermatitis in children

ATOPIC DERMATITIS IS A WIDE-SPREAD DISEASE IN THE PRACTICES OF THE PEDIATRICIAN. QUITE OFTEN, THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN IS ACCOMPANIED BY DYSBACTERIOSIS OF THE INTESTINES, WHOSE CORRECTION ASSISTED BY THE PROBIOTICS IS NOT ALWAYS EFFICIENT. THE PURPOSE OF THE PRESENT RESEARCH WAS TO STUDY THE «PRIMADOPHILUS FOR CHILDREN» DIETARY SUPPLEMENT EFFICACY AND SAFETY TO RESTORE MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINES AMONG CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS. 102 PATIENTS AGED BETWEEN 6 MONTHS AND 6 YEARS TOOK A PART IN THE OPEN RESEARCH. IT WAS DISCOVERED THAT MOST CHILDREN, WHO RECEIVED THE DIETARY SUPPLEMENT ALONG WITH THE BASIC THERAPY, SHOWED RESTORATION OF THE NORMAL INTESTINAL MICROFLORA. THE POSITIVE DYNAMICS OF THE SKIN PROCESS EVALUATED ACCORDING TO SCORAD SCALE WAS MARKED AMONG 76% OF CHILDREN FROM THE MAIN GROUP AND AMONG 68% OF CHILDREN FROM THE SCREENING GROUP. THE MOST DRASTIC REDUCTION OF THE SCORAD INDEX (BY 16–20 POINTS) WAS NOTED AMONG 52% OF CHILDREN FROM THE MAIN GROUP AND ONLY AMONG 30% OF CHILDREN FROM THE SCREENING GROUP ( $P < 0,05$ ). NO SIDE EFFECTS WERE REPORTED DURING THE TREATMENT. THUS, THE RESEARCHERS PROVED THAT «PRIMADOPHILUS FOR CHILDREN» WAS AN EFFICIENT AND SAFE MEANS FOR THE COMPLEX THERAPY FOR ATOPIC DERMATITIS AMONG CHILDREN.

**KEY WORDS:** MICROBIOCENOSIS OF THE INTESTINES, PROBIOTICS, ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN.

щей. Перед иммунной системой кишечника стоит сложная задача: пропустить «безопасные» и полезные вещества, которые способствуют развитию Th1-обусловленных реакций и в то же время атаковать потенциально опасные белковые молекулы. Развитие пищевой толерантности является одним из основных условий выживания любого организма. В то же время к моменту рождения иммунную систему ребенка нельзя считать функционально зрелой. В ней преобладают реакции Th2-го типа, способствующие развитию аллергических проявлений. Со временем в результате контакта с внешней средой, становления и роста нормальной микрофлоры кишечника иммунные реакции смещаются в сторону толерантности. В этой связи основной задачей всех профилактических мероприятий следует считать сдвиг иммунных реакций в сторону формирования пищевой толерантности. И этого можно достичь как на фоне поддержания, так и активного восстановления нормальной кишечной микрофлоры, в отсутствие которой толерантность к пище, как известно, не формируется [1, 2].

Принципиально новым подходом к решению проблемы профилактики аллергии у человека является использование пробиотиков для модулирования иммунного эффекта, обусловленного влиянием кишечной флоры [3–7]. В настоящее время все большее внимание уделяется разработке пробиотиков, в состав которых входит несколько микроорганизмов, принадлежащих к различным родам и видам. При этом учитываются взаимосвязи микроорганизмов в естественной среде обитания, в частности бифидобактерий и лактобацилл, так как именно они доминируют в микробиоценозе ЖКТ ребенка. Наиболее перспективными являются пробиотики на основе симбиотических систем с доказанными эффектами синтрофии и синергизма отдельных штаммов.

В качестве лекарственной субстанции пробиотика содержат жизнеспособные микроорганизмы. Конкретные механизмы лекарственного действия пробиотиков из-за сложности взаимодействующих систем, к сожалению, практически не известны. В формировании спектра бактериальной популяции участвуют продукты их метаболизма, выступающие в роли ауторегуляторов. Использование пробиотиков в лечении непереносимости белков коровьего молока изучалось в ряде исследований [8]. Влияние пробиотиков на функционирование иммунной системы изучается как у здоровых, так и у пациентов с различными заболеваниями [9]. Многие авторы отмечают снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) при наличии кишечного дисбактериоза, обращая в то же время внимание на следующее обстоятельство: прием пробиотиков на основе *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* в течение 28 дней восстанавливает концентрацию этого иммуноглобулина [10]. Кроме того, установлено, что назначение пробиотиков увеличивает количество Т лимфоцитов, Т хелперов, активированных Т лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) и NK-клеток (естественных киллерных клеток) в периферической крови. При этом возрастают также фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови и тумороцидная активность NK-клеток. Однако полученные клинические результаты могут быть связаны не столько со свойствами всего класса лекарственных веществ — пробиотиков, сколько с конкретными их представителями, используемыми в экспериментах. Поэто-

му, когда речь идет о детях с АтД, к выбору пробиотика следует относиться особенно осторожно. Ассоциации бифидобактерий следует выбирать соответственно возрасту пациентов. Пробиотические штаммы должны находиться в состоянии максимальной биосовместимости и минимальной антагонистической активности. Пробиотические штаммы лактобактерий должны способствовать стимулированию Th 1 варианта развития Т-клетки. Дефицит бифидобактерий сопровождается увеличением проницаемости кишечника, что на фоне дефицита sIgA способствует развитию atopического процесса. В работе V. Veckman et al. (2004) показано влияние *Streptococcus pyogenes* и *L. rhamnosus* на дендритные клетки кишечника и формирование Th1 иммунного ответа. Причем продукция интерлейкина (ИЛ) 12 и фактора некроза опухоли (ФНО) дендритными клетками была обусловлена не только воздействием кишечной флоры, но и синергическими и антагонистическими взаимодействиями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [11].

В экспериментальных работах обоснована симбиотическая активность *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, а также *B. infantis*, *B. longum*. Сочетание этих микроорганизмов было воспроизведено в составе лиофилизированной микробной биомассы «Примадофилус Детский» (Nature's Way Inc., США), предназначенной для восстановления микрофлоры кишечника детей с рождения и до 6 лет, т.е. в том возрастном периоде, когда в кишечнике преобладают именно *B. infantis* и *B. longum*. В литературе имеются сведения о роли кишечной микрофлоры в предотвращении пищевой сенсibilизации. В связи с этим представлялось важным оценить возможность использования пробиотиков, особенно комбинированных, лакто- и бифидосодержащих, в комплексном лечении пищевой аллергии и АтД, сочетающихся с дисбактериозом кишечника.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности использования биологически активной добавки «Примадофилус Детский» в коррекции дисбактериоза кишечника у детей с АтД.

В сплошное открытое исследование, проведенное в период с ноября 2006 по апрель 2007 г., было включено 102 пациента с АтД в возрасте от 6 мес до 6 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении консультативно-диагностического центра по поводу обострения АтД. Основную группу составили 52 пациента с АтД, которым к базисной терапии был добавлен пробиотик «Примадофилус Детский», содержащий штаммы лиофилизированных антагонистически активных высокоимплантируемых лакто- и бифидобактерий: *L. rhamnosus*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus* (на момент выпуска — 1,5 млрд микроорганизмов на 3 г продукта). Контрольную группу составили 50 детей с АтД, получавших только базисное лечение. Группы были сопоставимы по полу (мальчиков 49%), форме заболевания (локализованная форма АтД — у 79% больных), тяжести течения заболевания (тяжелый АтД — у 60% больных). Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 1 мес до 6 лет;
- длительность заболевания от 1 мес до 5 лет;
- подострая или хроническая форма заболевания.

Пациентов с АтД обследовали в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой.

Пробиотик назначали внутрь 1 раз в день по 150–300 мг сухого порошка во время еды, предварительно разведя его в кипяченой воде комнатной температуры. Длительность курса составила 20 дней; ежедневная доза составляла: 150 мг — у детей в возрасте до 1 года, 200 мг — у детей в возрасте 1–3 лет и 300 мг — в возрасте 3–5 лет.

Эскалация дозы пробиотика проводилась поэтапно у детей до 1 года, а также при наличии тяжелой степени АтД, вне зависимости от возраста. При такой тактике эскалации доз побочных эффектов, связанных с применением пробиотического препарата, не отмечалось.

Для оценки степени тяжести АтД использовалась визуальная аналоговая шкала SCORAD (рис.).

Проведенный анализ показал, что для большинства детей (82%) характерно наличие сочетанной соматической патологии (табл. 1). Чаще выявлялись дискинезия желчевыводящих путей (28,8%) и лактазная недостаточность (28,8%). Указанная полиморбидность, на наш взгляд, является важной особенностью современных хронически текущих патологических состояний. И это обстоятельство диктует необходимость полиэтиотропного подхода в определении тактики медикаментозной терапии. В свою очередь, назначение нескольких лекарственных препаратов неизбежно приводит к полипрагмазии, усугубляющей течение патологического процесса.

Изучение анамнеза позволило выявить ряд неблагоприятных моментов, в частности патология беременнос-

**Таблица 1.** Клинический диагноз у обследованных детей

Диагноз	Частота обнаружения, %
Пищевая аллергия	100
Дискинезия желчевыводящих путей	28,8
Лактазная недостаточность	28,8
Лямблиоз	21,0
Респираторный аллергоз	11,5
Реактивный панкреатит	7,6
Инфантильная дисхезия	7,6
Бронхиальная астма	5,7
Аллергический трахеобронхит	5,7
Аллергический гастрит	5,7
Дискинезия толстой кишки	5,7
Целиакия	1,9
Хронический колит	1,9

ти (токсикозы, угроза прерывания) у матери имела место в 27% случаев. Кроме того, обращает на себя внимание, что только каждый 10-й ребенок (11,8%) на первом году жизни находился на грудном вскармливании; большинство детей получали смешанное (39,2%) или искусственное (49,0%) кормление. Анализ формы АтД, в



## Примадофилус Детский

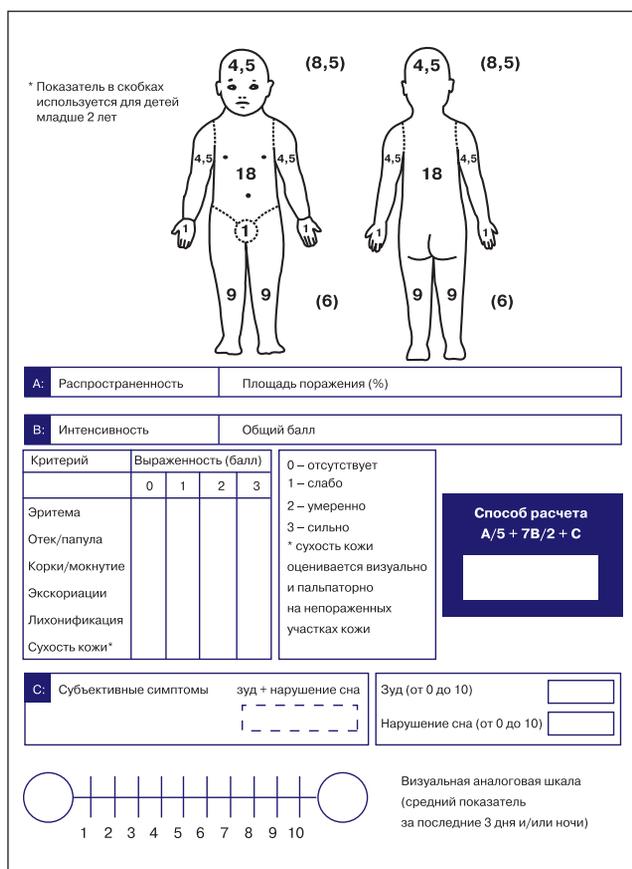
# ПОЧЕМУ профессионалы выбирают ПРИМАДОФИЛУС?

- подходит для детей с рождения
- комплексное действие пробиотика и пребиотика
- принимается 1 раз в день
- гипоаллергенный продукт

В Примадофилусе Детском используются высокопроизводительные штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* в сочетании с мальтодекстрином.

**Телефон для справок: (495) 746 85 29**

Рис. Визуальная аналоговая шкала SCORAD



зависимости от характера вскармливания ребенка показал, что частота распространенной и локализованной форм заболевания остается почти неизменной во всех возрастных группах с преобладанием локализованной формы АтД. Это позволяет сделать вывод, что развитию АтД, безусловно, способствует раннее введение в пищу ребенка коровьего молока. Но степень тяжести патологического процесса определяется не столько характером вскармливания в грудном возрасте или давностью болезни, сколько функциональным состоянием ЖКТ. У 36,2% детей отмечен высокий инфекционный индекс. Хронические очаги инфекции со стороны носоглотки выявлены у 21,1% детей; указания в анамнезе на глистную и протозойную инвазию имелись у 38,0%; неоднократно болели острыми кишечными инфекциями 24 (23,5%) ребенка, чаще — в раннем возрасте. У 2 детей в анамнезе было указание на оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Дисбактериоз кишечника у детей старше 3 лет во многих (72%) случаях сопровождался возникновением абдоминального синдрома, частота которого в группах сравнения была одинаковой. При этом абдоминальный синдром характеризовался клиническим полиморфизмом: недифференцированная локализация, разная интенсивность независимо от характера принимаемой пищи. У детей в возрасте до 3 лет объективно и достоверно оценить болевой синдром не представлялось возможным. Однако матери 4 детей отмечали у них болезненные гримасы лица, иногда плач ребенка, «натуживание» и «сучение» ножками перед дефекацией, что позволило поставить диагноз: «инфантильная дисchezия».

В ходе лечения болевой синдром был купирован у 48 (92%) детей основной группы. Сроки купирования абдоминального синдрома в этой группе составили  $5 \pm 3$  дня, в контрольной —  $7 \pm 2$  дня ( $p < 0,05$ ). У 4 детей (3 ребенка — из основной и 1 ребенок, в возрасте 3,5 лет, — из контрольной группы) болевой синдром полностью не купировался даже к 10-му дню наблюдения. Углубленное обследование этих детей позволило поставить клинический диагноз: «лактазная недостаточность, вторичная». Всем 4 пациентам дополнительно к проводимой терапии был назначен фермент лактаза («Лактаза Бэби»), на фоне приема которого болевой синдром был полностью купирован в среднем на 2-е сут. Параллельно с этим отмечалась регрессия диспепсических явлений в виде метеоризма, а также нормализация консистенции стула. У 2 детей из основной группы удалось сохранить грудное вскармливание без назначения безлактозных смесей.

Улучшение консистенции каловых масс на фоне приема пробиотика достигнуто у 89% детей основной группы. У 3 (5,8%) больных отмечалось незначительное ухудшение копрограммы, выразившееся в увеличении содержания в кале жирных кислот и нейтрального жира при обнаружении цист лямблий. Углубленное обследование этих пациентов позволило выявить патологию поджелудочной железы. УЗИ органов брюшной полости указывало на увеличение размеров поджелудочной железы, изменение ее эхогенности. Повышение концентрации амлазы крови позволило поставить диагноз: «реактивный панкреатит». Исходно концентрация амлазы крови была повышена в 19,2% случаев (у 10 пациентов, в основном с тяжелой степенью АтД). После курса базисной терапии в сочетании с приемом пробиотического препарата амлаза крови нормализовалась у 6 из 10 пациентов без применения ферментных препаратов. У 4 детей потребовалось дополнительное введение ферментов, последующее УЗИ поджелудочной железы подтвердило восстановление УЗ-эхогенности и размеров железы. В контрольной группе улучшение консистенции каловых масс достигнуто у 61% детей ( $p < 0,05$ ).

Нарушение микробиоценоза кишечника сопровождалось снижением содержания бифидо- и лактобактерий ниже возрастной нормы ( $Ig^{8-9}$  в 1 г фекалий) в 60% случаев, выделением условно-патогенных микроорганизмов в различных ассоциациях, что в 40% случаев сочеталось со снижением уровня бифидобактерий до  $Ig^{5-6}$  в 1 г фекалий и лактобацилл — до  $Ig^{3-4}$  в 1 г фекалий. У 28 (27,4%) детей в фекалиях была обнаружена *Klebsiella pneumoniae* — до  $Ig^{5-6}$  в 1 г фекалий. Во всех случаях *K. pneumoniae* ассоциировалась с золотистым стафилококком или протеем. У 27 (26,5%) детей был выделен цитробактер в сочетании со стафилококком и протеем на фоне дефицита лактобактерий.

В основной группе на фоне приема пробиотика количество лакто- и бифидобактерий увеличилось до  $Ig^{8-9}$  в 1 г фекалий соответственно в 96 и 100% случаев ( $p < 0,01$ ), достоверно понизилось процентное содержание условно-патогенной микрофлоры в 1 г фекалий ( $p < 0,05$ ), вероятно, за счет антагонистической активности пробиотика. В группе сравнения количество бифидо- и лактофлоры ( $Ig^{8-9}$  в 1 г фекалий) нормализовалось лишь в 76% случаев ( $p > 0,05$ ), процент выявления условно-патогенных микроорганизмов не изменился.

Динамику кожного процесса у детей оценивали с помощью шкалы SCORAD (рис.). В основной группе на фоне добавления к базисной терапии пробиотика ухудшения клинических проявлений АТД не отмечалось ни у одного пациента. Положительная динамика кожного процесса по индексу SCORAD зарегистрирована в 76% случаев (табл. 2). У 12 (24%) детей основной группы с тяжелой степенью АТД, несмотря на базисную терапию, значительного уменьшения площади пораженных кожных покровов достичь не удалось, и, естественно, не было значимого уменьшения индекса SCORAD. В контрольной группе ухудшение кожных проявлений АТД зарегистрировано у 2 (4%) пациентов. Это потребовало назначения гормональных препаратов. Положительная динамика кожного процесса по индексу SCORAD отмечена в 68% случаев, отсутствие ее — в 28%. Сравнительный анализ показал, что больше всего детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика) было в группе, получавших пробио-

тик (снижение на 16–20 баллов у 51,9% детей; в контрольной — 30,0%;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало безопасность рекомендуемых детских доз пробиотика «Примадофилус» в порошке для внутреннего применения. Побочных эффектов, связанных с добавлением к базисной терапии АТД пробиотика, не отмечено ни в одном случае. Применение пробиотика в составе комплексной терапии АТД нормализует микробиоценоз кишечника, способствуя, таким образом, купированию сопровождающих его нарушение клинических проявлений (абдоминального синдрома, дисфункции кишечника). Кроме того, добавление пробиотика снижает степень выраженности кожных проявлений АТД, ослабляя воспалительный процесс и зуд кожи в большей степени, чем при использовании только базисной терапии. Полученные данные указывают на целесообразность включения продукта «Примадофилус Детский» в комплексную терапию АТД у пациентов детского возраста.

**Таблица 2.** Динамика индекса SCORAD у детей с атопическим дерматитом

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Повышение, абс (%)	–	2 (4,0)
Без динамики, абс (%)	12 (24)	14 (28,0)
Снижение, абс (%)		
≤ 10 баллов	9 (17,3)	10 (20,0)
на 11–15 баллов	4 (7,6)	9 (18,0)
на 16–20 баллов	27 (51,9)	15 (30,0)*

Примечание:

\* — различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isolauri E., Gronlund M.M., Salminen S. et al. Why don't we bud? // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, № 4. — P. 214–216.
2. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. The requirement of intestinal bacteria flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction // *J. Immunology.* — 1997. — V. 159, № 6. — P. 1739–1745.
3. Isolauri E. Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease // *Pediatr. Allerg. Immunol.* — 2001. — V. 12, № 4. — P. 56–59.
4. Kalliomaki M., Salminen A., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2001. — V. 357, № 9262. — P. 1076–1079.
5. Isolauri E., Rautava S., Kalliomaki M. et al. Role of probiotics in food hypersensitivity // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — № 2. — P. 236–271.
6. Matricardi P.M., Bjorksten B., Bonini S. et al. For the EAACI Task Force 7. Microbial products in allergy prevention and therapy // *Allergy.* — 2003. — № 58. — P. 461–471.
7. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic diseases in the infant // *J. Allergy.* — 2002. — № 109. — P. 119–121.
8. Isolauri E., Rautava S., Kalliomaki M. et al. Role of probiotics in food hypersensitivity // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 2, № 3. — P. 263–271.
9. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation // *J. Immunology.* — 2005. — V. 26, № 6. — P. 326–323.
10. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. — М.: Грантъ, 2001. — Т. 3. — 288 с.
11. Veckman V., Miettinen M., Pirhonen J. et al. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — V. 75, № 5. — P. 764–771.

Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, Э.М. Шадрина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

## Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными инфекциями

В СТАТЬЕ ОСВЕЩЕН ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ПРЕДДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, КАШЕЛЬ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФИТОПРЕПАРАТЫ.

128

### Контактная информация:

Шадрин Сергей Александрович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой педиатрии № 2  
Кубанского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 350063, Краснодар,  
ул. Седина, д. 4,  
тел. (8612) 268-36-84  
Статья поступила 25.04.2007 г.,  
принята к печати 20.08.2007 г.

Известно, что у детей из организованных коллективов острые респираторные инфекции (ОРИ) возникают чаще, чем у детей, находящихся дома. В группе часто болеющих ОРИ регистрируются практически ежемесячно. Особенно часто болеют дети дошкольного и дошкольного возраста, посещающие дошкольные образовательные учреждения (ДОУ).

ОРИ — полиэтиологичная группа острых неспецифических инфекционных заболеваний респираторного тракта любой локализации — от ринита до бронхолита и пневмонии. Объединяют эти заболевания воздушно-капельный путь передачи, сходная симптоматика: интоксикация, насморк, покраснение зева, першение и боль в горле, осиплость голоса, кашель, хрипы и т.д. [1–5].

Острые заболевания верхних отделов респираторного тракта у детей дошкольного и дошкольного возраста чаще смешанной (вирусно-бактериальной, вирусно-бактериально-микоплазменной или хламидийной) этиологии. Активация микробной флоры связана с нарушением барьерной функции респираторного тракта и снижением защитных сил организма, как правило, на фоне предшествующей вирусной инфекции, а также, возможно, суперинфицирования бактериальными агентами, передающимися воздушно-капельным или контактным путем. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и может быть основной причиной неблагоприятного его исхода.

У детей дошкольного и дошкольного возраста, вследствие анатомо-физиологических особенностей организма, при неадекватном лечении

T.Ye. Privalova, S.A. Shadrin, E.M. Shadrina

Kuban' State Medical University, Krasnodar

**New phytomedications to treat cough in young children, suffering from acute respiratory diseases**

THE ARTICLE REVIEWS THE POSITIVE APPLICATION EXPERIENCE OF BRONCHIPRET PHYTOMEDICATION AS A MONOTHERAPY FOR THE COUGH SYNDROME AMONG PRESCHOOL CHILDREN AND INFANTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES.

**KEY WORDS:** PRESCHOOL CHILDREN, COUGH, ACUTE RESPIRATORY DISEASES, PHYTOMEDICATIONS.

ОРИ возможно развитие следующих осложнений: переход в затяжное течение, возникновение рецидивирующего или бронхита, обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмонии. В этих случаях эпителий слизистой оболочки повреждается сильнее и для его восстановления требуется больше времени и усилий. Поэтому столь важно назначить своевременную и адекватную терапию [1, 6, 7].

Лечение ОРИ у детей должно быть комплексным, индивидуальным, этапным. Оно должно включать охранительный режим, диету, базироваться на этиотропном, патогенетическом и симптоматическом принципах терапии. В целом оно должно оказывать противовоспалительное, секретолитическое и отхаркивающее действие.

Основными задачами в лечении ОРИ с синдромом кашля являются: элиминация бактериальной и/или вирусной инфекции, уменьшение воспаления, разжижение и облегчение отхождения мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса, стимуляция регенерации слизистой оболочки дыхательных путей и предотвращение бактериальной суперинфекции [1, 2, 6–9].

В настоящее время в арсенале врача имеется большое число препаратов растительного и синтетического происхождения, применяемых при лечении кашля. Они различаются по механизму действия, количеству компонентов и их активности, способу производства, формам выпуска, стоимости. Однако при проведении лечения подчас возникает такая проблема, как невыполнение родителями назначений врача, в результате чего выздоровление ребенка затягивается. Это связано, во-первых, с тем, что многие препараты вследствие высокой стоимости недоступны родителям; во-вторых, многие считают, что химические лекарственные препараты вредят организму ребенка, и предпочитают лечение народными методами, использующими травы. Однако такие средства не всегда оказываются эффективными из-за неправильного сбора сырья, его хранения и способа приготовления.

Целебные свойства трав и растений всегда привлекали к себе внимание человека. За прошедшие века медициной было испробовано множество растительных средств и методов лечения. Одни из них не дали ожидаемых результатов, другие устарели, но многие рецепты лечебных средств из различных растений (как окультуренных, так и дикорастущих) сохранились до наших дней.

Растения оказывают на человека разностороннее физиологическое действие и эстетико-психологическое влияние: создают хорошее настроение, смягчают влияние стрессовых ситуаций, а также обладают противовоспалительным, антимикробным, антигрибковым и детоксицирующим эффектом. Целебные свойства трав и растений весьма широки, поэтому лекарственные средства, приготовленные из них, могут помочь при многих заболеваниях.

Растения обладают огромной силой, которую могут передать и нам. Однако нередко встает вопрос: может ли применение фитопрепаратов, травяных сборов вы-

## Двойная сила тимьяна против кашля и бронхита

# Бронхипрет®



Рег. уд. № ЛС - 000181, ЛС - 000182, ЛС - 001464

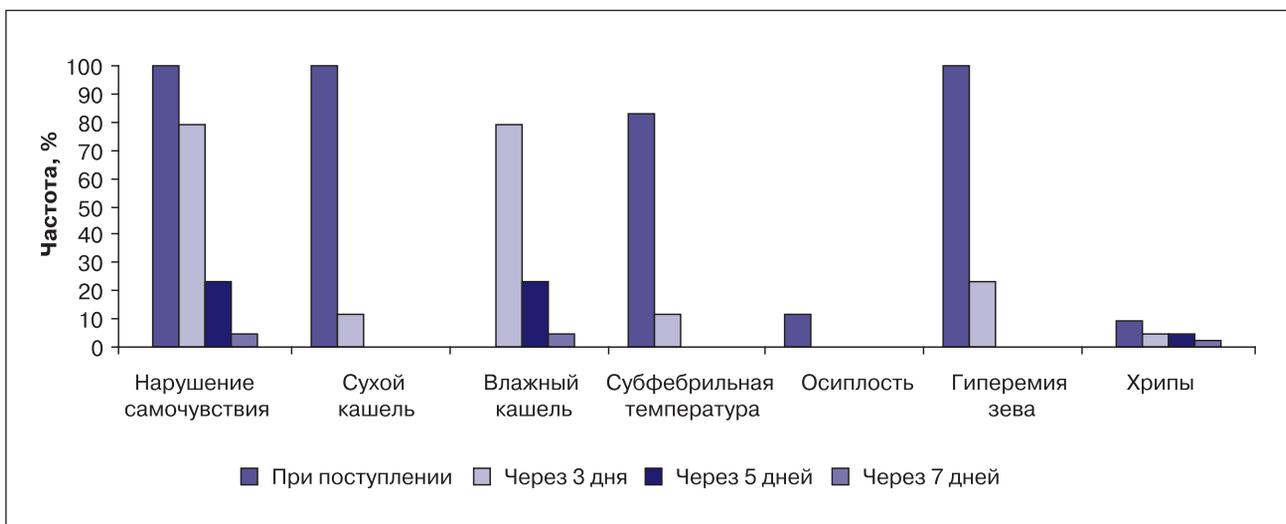
- Оптимальная концентрация активных веществ
- Быстрое наступление лечебного эффекта
- Комплексное действие
- Хорошая переносимость

Специальная форма выпуска - сироп для детей с 3-х месяцев



Представительство  
БИОНОРИКА АГ, Россия  
Тел.: (495) 502-90-19  
факс: (495) 734-12-00  
<http://www.bionorica.ru>  
e-mail: [bionorica@co.ru](mailto:bionorica@co.ru)

**Рис. 1.** Изменение частоты встречаемости симптомов ОРЗ у детей при лечении фитопрепаратом, содержащим экстракт травы тимьяна и листьев плюща

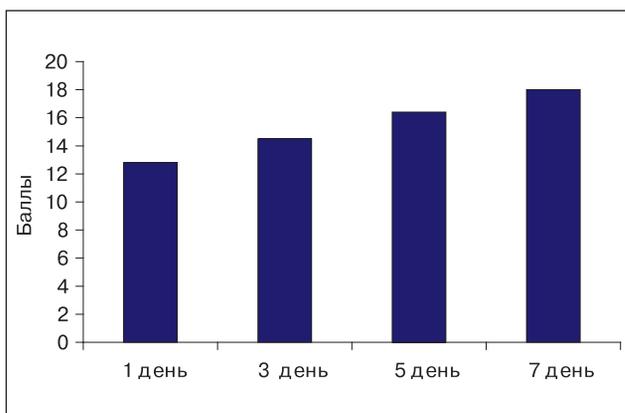


звать ухудшение состояния из-за непереносимости? Да, это возможно. Но этого можно избежать, применяя растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку и технологию производства. Тогда они будут более безопасны и эффективны, чем синтетические лекарственные препараты [9, 11].

Компания «Бионорика» с 30-х годов прошлого века специализируется на выращивании экологически чистых растений и имеет свой запатентованный метод получения высококачественных экстрактов лекарственных растений. Препараты компании уже более 70 лет применяются в Европе, прошли многолетние и многоцентровые испытания, зарекомендовали себя как высокоэффективные средства. Все препараты зарегистрированы как лекарственные средства, одобрены и разрешены к применению в России. Одни из них применяются в нашей стране уже много лет, другие известны недавно. Фитопрепарат Бронхипрет, «Бионорика АГ» (Германия), используемый для лечения бронхита и кашля у детей и взрослых, появился на российском рынке с прошлого года. Данный препарат выпускается в нескольких формах: в виде сиропа, в каплях, в покрытых оболочкой таблетках, что дает возможность применения препарата в разных возрастных группах. Сироп и капли содержат растительные экстракты травы тимьяна и листьев плюща, которые оказывают выраженное секретолитическое, бронхолитическое, противовоспалительное и противомикробное действие. Они разрешены к применению у детей с 3-х мес и практически не имеют противопоказаний и побочных эффектов. Кроме того, с экономической точки зрения, данные лекарственные формы доступны широкому кругу пациентов, т.к. отпускаются в аптеках без рецепта [4, 5, 9, 11].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности фитопрепарата Бронхипрет при ОРВИ с синдромом кашля у детей дошкольного и дошкольного возраста, посещающих дошкольные образовательные учреждения.

**Рис. 2.** Динамика показателя качества жизни у детей с ОРЗ при лечении фитопрепаратом, содержащим экстракт травы тимьяна и листьев плюща



Под наблюдением находились 43 ребенка в возрасте от 2 до 7 лет, с диагнозами: ОРВИ, острый ларингит, острый трахеит, острый простой бронхит легкого и среднетяжелого течения, без явлений дыхательной недостаточности. Фитопрепарат назначали детям с первых дней болезни в качестве монотерапии в виде сиропа (детям до 6 лет — по 3,2 мл 3 раза в день), а также капель для приема внутрь (детям 5,5–7 лет по 25 капель 4 раза в день). Ежедневно оценивали самочувствие и динамику основных симптомов: лихорадки, осиплости голоса, гиперемии зева, характера кашля, данных аускультации. Кроме того, в качестве критерия эффективности лечения оценивали качество жизни пациента. В современном понимании качество жизни — это интегральный показатель степени комфортности, самочувствия и возможности выполнять потребности, определяющие поведение человека в обществе. В данном случае для детей дошкольного и дошкольного возраста основными потребностями мы считали необходимость и возможность оптимально дышать, употреблять достаточное количество пищи и жидкости, вы-

делять из организма продукты жизнедеятельности, поддерживать нормальную температуру тела, спать и отдыхать, играть и принимать участие в развлечениях, удовлетворять свою любознательность, посещать ДОО. Каждый параметр оценивали по следующей системе (удовлетворение потребности — 2 балла, ограниченная возможность — 1, невозможность удовлетворения потребности — 0), выполнению всех потребностей соответствовало максимальное значение — 18 баллов.

Проведенное исследование показало (рис. 1), что средняя продолжительность основных симптомов болезни на фоне терапии фитопрепаратом не превышала 3–5 дней. Так, если в 1-й день заболевания нарушения самочувствия выявлялись у всех больных, то к 5-му дню — только у 10 (23,3%) детей, частота гиперемии зева и сухого кашля уменьшились к 3-му дню со 100% до 23,3 и 11,6% соответственно. При этом сухой кашель у 79% наблюдаемых к 3-му дню стал влажным, с легко отделяемой мокротой, и сохранялся до 5-го и 7-го дня у 23,3 и 4,6% детей соответственно. Першение и боль в горле отмечались только в 1–2-й день у 78% больных. У всех пациентов с ларингитом (11,6%) осиплость голоса исчезала ко 2–3-му дню заболевания. Наличие хрипов в легких при остром простом бронхите (9,3% на-

блюдаемых) в начале заболевания отмечалось у всех больных, а к 5-му — лишь у 2-х (4,6%).

Показатель качества жизни (рис. 2) в течение первых 3-х дней был ниже максимального на 5 баллов, в основном за счет умеренного нарушения дыхания, повышения температуры тела, снижения аппетита, нарушения сна и отдыха, невозможности посещать ДОО. К 5–7-му дню заболевания практически у всех пациентов качество жизни соответствовало таковому у здорового ребенка (18 баллов).

При применении фитопрепарата не отмечено побочных эффектов и аллергических реакций.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что фитопрепарат Бронхипрет оказывает секретолитическое и противовоспалительное действие, хорошо переносится детьми дошкольного и дошкольного возраста и может применяться у них в качестве монотерапии при лечении ОРВИ с синдромом кашля.

Подчеркнем, что капли и сироп являются формами выпуска, применяемыми у детей, они не содержат красителей, имеют приятный вкус, и при приеме не вызывают у ребенка негативных эмоциональных реакций. Немаловажно также, что на курс лечения детей указанного возраста хватает 1/2 флакона фитопрепарата, а средняя стоимость лечения доступна разным слоям населения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережной В.В., Ершова И.Б., Кунегина Е.Н. Острые респираторные вирусные заболевания у детей и подростков. — Луганск: Феникс, 2003. — 150 с.
2. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 84–92.
3. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и лечения // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 3–10.
4. Ernst E., Marz R., Sieder Ch. Контролируемое многоцентровое сравнительное исследование применения растительных и синтетических секретолитических препаратов при острых бронхитах // Phytomedicine. — 1997. — Т. 4, № 4. — С. 287–293.
5. Verheijb, T.J., Kaptein A., Mulder J.D. Острые бронхиты: этиология, симптомы и лечение // Fam. Pract. — 1989. — № 6. — С. 66–69.
6. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. и др. Реабилитация детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Методические рекомендации. — Киев, 2004. — 12 с.
7. Баранов А.А., Каганов Б.С., Горелов А.В. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Руководство для врачей. — М.: ИД «Династия», 2002. — 24 с.
8. Самсыгина Г.А., Брашкина Н.П. Респираторные заболевания у детей. Основные принципы фитотерапии. — М., 1999. — 24 с.
9. Эрдес С.И. Применение фитопрепаратов при синдроме кашля // TERRA MEDICA nova. — 2005. — № 3. — С. 12–18.
10. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 3–6.
11. Измаил Х., Виллер Г., Штайндль Х. Когортное исследование препарата Бронхипрет® в сравнении с синтетическими муколитическими средствами.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**24 июля — 95 лет со дня рождения Валентины Павловны Бисяриной (1912–1991)**, известного российского педиатра, академика АМН СССР. В.П. Бисярина заведовала кафедрой госпитальной педиатрии Омского медицинского института (с 1954 г.). Наиболее важны ее труды по изучению особенностей краевой патологии у детей. В.П. Бисярина впервые получила данные о клинике, лечении и профилактике бруцеллеза и описторхоза у детей. Внесла вклад в изучение ревматизма и состояния сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях у детей (легочный туберкулез, бруцеллез, нефрит, хронический тонзиллит), а также в разработку вопросов

распространенности, клиники, реабилитации неспецифических кардиопатий и сосудистых дистоний в детском возрасте. Ряд ее исследований посвящен изучению проблем адаптации детей в Сибири и на Крайнем Севере.

В.П. Бисяриной опубликованы сотни научных статей, десятки учебников, монографий, справочных руководств. Работала в качестве члена редколлегии журналов «Педиатрия», «Фельдшер и акушерка», БМЭ, на VI Всероссийском съезде детских врачей была избрана председателем правления Всероссийского общества детских врачей. В.П. Бисярина при жизни была Почетным гражданином города Омска.



Валентина Павловна Бисярина

Т.Ю. Вишневецкая<sup>1</sup>, Ж.Ю. Горелова<sup>2</sup>, А.Ю. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

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

## Питание в организованных детских коллективах и его влияние на физическое развитие и физическую работоспособность детей 6-летнего возраста

ИЗУЧЕНА ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ, КОТОРОЕ ПОЛУЧАЛИ ДОШКОЛЬНИКИ В ДЕТСКОМ САДУ № 1141. У 123 ДЕТЕЙ 6-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА ОПРЕДЕЛЯЛИ ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ. СРЕДНИЙ И ВЫШЕ СРЕДНЕГО УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ВЫЯВЛЕН У 60–74% ОБСЛЕДОВАННЫХ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО СОЗРЕВАНИЯ, У 86% ДЕТЕЙ С ГАРМОНИЧНЫМ И ДАЖЕ У 67% — С ДИСГАРМОНИЧНЫМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПИТАНИЕ, ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ, ДОШКОЛЬНИКИ.

### Контактная информация:

Вишневецкая Татьяна Юрьевна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры гигиены детей  
и подростков Московской медицинской  
академии им. И.М. Сеченова  
Адрес: 105064, Москва,  
Малый Казенный переулок, д. 5,  
тел. (495) 917-77-87  
Статья поступила 04.12.2007 г.,  
принята к печати 22.08.2007 г.

Питание — существенный и постоянно действующий фактор, обеспечивающий сохранение и укрепление здоровья, а также адекватные процессы роста и развития организма [1]. Рациональное питание обеспечивает гармоничное физическое и нервно-психическое развитие детей, повышает сопротивляемость инфекционным заболеваниям и устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды.

Интегративным показателем здоровья человека, определяющим его жизнедеятельность, является физическая работоспособность [2]. Она зависит от наследственности, состояния здоровья, физического развития, резистентности организма, а также от самочувствия и мотивации. Развитие отдельных компонентов физической работоспособности у разных индивидуумов существенно различается [3]. В значительной степени физическая работоспособность зависит от вида деятельности, уровня и характера двигательной активности, форм и средств физического воспитания [4]. Известно выраженное влияние на показатели физической работоспособности различных режимов и балансов питания [5].

Было изучено питание, которое получали дошкольники 6-летнего возраста в детском саду № 1141 Юго-западного окружного управления московского Департамента образования. Применяли расчетный метод по составляемым ежедневно на пищеблоке меню-раскладкам с перечислением блюд, приготовленных в течение дня, и указанием количества продуктов, использованных для их приготовления.

T.Yu. Vishnevetskaya<sup>1</sup>, Z.Yu. Gorelova<sup>2</sup>, A.Yu. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

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

**Feeding in the organized children collectives and its impact on the physical growth and capacity for work of the children aged 6**

THE AUTHORS CARRIED ON THE STUDY WITH REGARDS TO THE FEEDING, WHICH THE PRESCHOOL CHILDREN RECEIVED IN THE 1141<sup>st</sup> PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTION. THE STUDY OF 123 CHILDREN AGED 6 PROVIDED THE FINDINGS IN THE AREAS OF THE PHYSICAL GROWTH AND CAPACITY FOR WORK. THE AVERAGE AND UPPER AVERAGE LEVELS OF THE PHYSICAL CAPACITY FOR WORK WERE DISCLOSED AMONG 60–74% OF THE EXAMINED CHILDREN IRRESPECTIVE OF THE BIOMATURITY RATES AND AMONG 86% OF CHILDREN WITH HARMONIOUS AND EVEN AMONG 67% OF CHILDREN WITH DISHARMONIOUS MORPHO-FUNCTIONAL STATUS.

**KEY WORDS:** FEEDING, PHYSICAL GROWTH, PHYSICAL CAPACITY FOR WORK, PRESCHOOL CHILDREN.

Меню-раскладки изучали за 10 дней подряд. Это позволило оценить разнообразие питания, а также собрать исходные материалы для подробной характеристики суточного рациона по всем основным показателям: энергетической ценности, содержанию белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Использование картотеки блюд позволяло при необходимости заменять одно блюдо другим, соответствующим по химическому составу и энергетической ценности. Данные, полученные расчетным методом, сравнивали с рекомендованными физиологическими нормами питания для детей выбранной возрастной группы и утвержденным среднесуточным набором продуктов для дошкольных учреждений.

Организация питания осуществлялась в соответствии с «Нормами физиологической потребности в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР», утвержденными Коллегией Минздрава СССР 17.04.91. Во время пребывания в детском саду дети получали 3-разовое питание: завтрак, обед и полдник.

Анализ примерного 10-дневного меню и меню-раскладок продемонстрировал максимальное разнообразие рациона — нами не выявлено повторяемости одних и тех же блюд в течение как одного дня, так и 10 дней подряд. Завтраки состоят из 3 блюд: горячего (крупяные молочные каши, яичные блюда, блюда из творога — сырники, ленивые вареники, овощные блюда, запеканки из круп или овощей, отварная рыба), бутербродов с сыром, 1–2 раза в нед дети получают вымоченную сельдь, сосиски или сардельки. Из напитков на завтрак были какао, злаковый кофе на цельном молоке, чай с молоком, молоко. Обеды включают закуску, 1-е, 2-е и 3-е блюда. Закуска состоит из салата (из огурцов, помидоров, свежей капусты, моркови, свеклы) с добавлением свежей зелени. Для улучшения вкуса в салат добавляются свежие и сухие фрукты (яблоки, чернослив, изюм). Салат заправляется растительным маслом. Ассортимент 1-х блюд представлен различными супами на мясном, рыбном, курином бульонах, щами, борщами, супами вегетарианскими, молочными, фруктовыми. На 2-е предусмотрено мясо или рыба в виде котлет, биточков, гуляша, в отварном, тушеном виде. Гарнир — из картофеля, овощей, круп, макаронных изделий. В качестве 3-го блюда на обед подаются компот или кисель из свежих, сухих или замороженных фруктов, хлеб

(пшеничный и ржаной). Полдник состоит из 3 блюд. Равномерно чередуются омлет, сырники, творожный пудинг, выпечка, молочные продукты (молоко, йогурты), кисели (из свежих или замороженных ягод). Обязательным было ежедневное включение фруктов.

Процентное распределение рациона по приемам пищи рассчитывали исходя из рекомендаций по 4-разовому питанию, где завтрак, обед и полдник в детском саду должны составлять 75–80% от суточной калорийности (плюс 20–25% от суточной калорийности на ужин дома). Распределение рациона по отдельным приемам пищи с учетом калорийности представлено в табл. 1. При оценке правильности распределения рациона по приемам пищи незначительное снижение процентного отношения калорийности отдельных приемов к общей калорийности дневного рациона выявлено для завтраков только 2 раза (из 10 дней) — в обоих случаях до 19% (норма — 25%). В остальные дни доля калорийности завтрака от суточной потребности составила 25–33%. На обед приходилось от 39 до 56% суточной калорийности, что является весьма высоким показателем (норма — 40%). Калорийность полдника была завышена в 8 случаях из 10, составив 17–29% дневного рациона (норма — 15%). Лишь в одном случае калорийность полдника была ниже нормы (13%). Соответственно общая калорийность питания в детском учреждении была выше рекомендованной (78–97% от максимальной суточной нормы — 2000 ккал), а в один из дней даже превышала норму на 17%. Указанное превышение было отмечено в течение всего периода наблюдения, в том числе обеда в течение 6 дней из 10, завтрака — 6 дней, полдника — 8 дней. Данные о содержании белков, жиров и углеводов в рационе дошкольного питания по меню-раскладкам за 10 дней представлены в табл. 2. Рацион дошкольного питания включал от 71 до 110% максимальной возрастно-половой нормы белка, что свидетельствует о превышении рекомендованных значений (75–80% для завтрака, обеда и полдника в детском саду) в течение 8 дней из 10. Содержание жиров варьировало от 68 до 111%, показатель ниже нормы (68%) был отмечен только единожды, тогда как превышение нормы (75–80%) — в течение 7 из 10 дней. Что касается углеводов, то рацион 1 дня из 10 содержал 76% суточной нормы потребления, в остальные дни — только 55–66%. Соотношение белков, жиров

Таблица 1. Распределение рациона по приемам пищи за 10 дней

День	Калорийность, ккал (% от суточной нормы)			
	завтрак	обед	полдник	всего*
1-й	378 (19)	774 (39)	414 (21)	1566 (78)
2-й	514 (26)	920 (46)	348 (17)	1782 (89)
3-й	384 (19)	778 (39)	412 (21)	1574 (79)
4-й	492 (25)	924 (46)	266 (13)	1682 (84)
5-й	512 (26)	840 (42)	300 (15)	1652 (83)
6-й	654 (33)	1120 (56)	572 (29)	2346 (117)
7-й	528 (26)	770 (39)	406 (20)	1704 (85)
8-й	598 (30)	794 (40)	296 (15)	1688 (84)
9-й	534 (27)	858 (43)	548 (27)	1940 (97)
10-й	518 (26)	1004 (50)	298 (15)	1820 (91)
Норма	25%	35–40%	15%	75–80%

Примечание:

\* — суточная норма 2000 ккал.

**Таблица 2.** Содержание белков, жиров и углеводов в рационе дошкольного питания

День	В суточном рационе, г (% от нормы)		
	белки	жиры	углеводы
1-й	71 (98)	49 (68)	155 (62)
2-й	55 (76)	76 (106)	154 (61)
3-й	56 (77)	59 (82)	156 (62)
4-й	59 (82)	73 (101)	191 (76)
5-й	64 (90)	59 (82)	139 (55)
6-й	79 (110)	75 (104)	182 (72)
7-й	61 (84)	56 (77)	179 (71)
8-й	51 (71)	54 (74)	167 (66)
9-й	69 (96)	80 (111)	161 (64)
10-й	62 (86)	71 (98)	165 (65)
Норма	72	72	252

и углеводов практически соответствовало рекомендованному — 1:1:4.

Содержание микроэлементов и витаминов в рационе дошкольного питания по меню-раскладкам за 10 дней представлено в табл. 3. Анализ показал, что дети получают от 76 до 95% от суточной нормы кальция, магния и фосфора. Соотношение кальция и фосфора составляет 1:1,5 и является наиболее благоприятным для детей дошкольного возраста. Рацион содержит значительное количество железа, превышающее максимальную возрастную норму (106% от суточной потребности). Оценка содержания основных витаминов свидетельствует о пониженном количестве только витамина PP (55% по сравнению с 75–80% от максимальной суточной нормы, как предусмотрено при 3-разовом питании в детском учреждении). Витамина С в рационе в 1,5 раза больше суточной нормы. Содержание в рационе основных микроэлементов (кальция, фосфора, магния), было достаточным или превышало норму, причем соотношение кальция и фосфора оказалось оптимальным (1:1,5). В изученном рационе содержание витамина С в 1,5 раза превышало норму, а витамина PP было недостаточным.

В случае выявления дефицита витаминов, макро- и микроэлементов у детей возможно использование витаминов и витаминно-минеральных комплексов с целью вос-

полнения возрастных, физиологических норм. Такими витаминными и витаминно-минеральными комплексами, к примеру, являются препараты линейки Пиковит (KRKA, Словения). Пиковит пастилки рекомендованы ведущими специалистами Союза педиатров России и Ассоциации семейных врачей РФ. Они содержат 10 основных витаминов (А, С, D, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>), а также кальций и фосфор — основные минеральные компоненты костной ткани и зубов — и показаны детям с 4–7 лет. Пиковит Форте обеспечивает суточную потребность в витаминах у школьников с учетом учебной нагрузки, благодаря содержанию 11 наиболее важных витаминов (А, С, D, E, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>). Витаминно-минеральный комплекс Пиковит Плюс содержит 12 витаминов, а также кальций, железо, цинк и йод, необходимые для поддержания иммунитета, а также нормального роста и развития ребенка 5 лет и старше. Возможно применение витаминного комплекса и в виде сиропа, содержащего 9 основных витаминов, участвующих в регуляции важнейших биохимических процессов в организме (А, С, D, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>).

Проблемы выбора между вкусной и полезной пищей при применении препаратов Пиковит не возникает. Сироп и пастилки с приятным фруктовым вкусом дети принимают с удовольствием.

Наряду с анализом суточного рациона были изучены физическая работоспособность 123 детей 6-летнего возраста и ее взаимосвязь с показателями физического развития. Физическая работоспособность оценивалась на основании результатов модифицированного теста Каролинского университета PWC (Physikal Working Capacity, фиксируется показатель мощности физической нагрузки, при которой ЧСС у ребенка достигает 150 уд/мин) [6, 7]. Уровень физического развития оценивали по комплексной методике, разработанной на кафедре гигиены детей и подростков ММА им. И.М. Сеченова и утвержденной в качестве методических рекомендаций «Оценка физического развития и состояния здоровья детей и подростков, изучение медико-социальных причин формирования отклонений в состоянии здоровья» Государственным комитетом санитарно-эпидемиологического надзора России в 1996 г. Уровень биологического развития оценивали по показателям длины тела (стоя), прибавки длины тела за последний год, количеству постоянных зубов. Ведущими показателями биологического возраста в младших возрастно-половых группах считают число постоянных зубов,

**Таблица 3.** Содержание микроэлементов и витаминов в рационе питания детей 6-летнего возраста

Микронутриенты	Суточная норма	В рационе (% от суточной нормы)
Кальций, мг	1000	761 (76)
Магний, мг	200	189 (95)
Фосфор, мг	1500	1143 (76)
Железо, мг	12	13 (106)
Витамины, мкг:		
А	500	377 (75)
В <sub>1</sub>	1,0	0,8 (80)
В <sub>2</sub>	1,2	0,9 (78)
PP	13	7 (55)
С	60	88 (147)
Норма		75–80%

длину тела, менее значимыми — годовую прибавку длины тела. Морфофункциональный статус организма оценивали по показателям массы тела, окружности грудной клетки (на выдохе), жизненной емкости легких и мышечной силе кистей рук [8–10].

Проведенное исследование показало, что показатель физической работоспособности у мальчиков и девочек не различался (табл. 4). Средний ее уровень установлен более чем у половины обследованных мальчиков и девочек (соответственно — у 57 и 52%), выше среднего — у 17% мальчиков и 19% девочек, ниже среднего — соответственно у 26 и 29% дошкольников.

Связь физической работоспособности у дошкольников с разным уровнем физического развития представлена в табл. 5 и 6. Очевидно, что максимальное число детей с показателем физической работоспособности ниже среднего было отмечено в группе детей с задержкой биологического развития (40% в сравнении с 36 и 29% в группах с нормальным развитием и опережением развития). Средняя и выше средней физическая работоспособность была отмечена у 60, 64 и 71%, соответственно. Интересно, что больше всего детей с высоким показателем физической работоспособности выявлено среди детей с задержкой процессов биологического созревания (26%), тогда как в группе с ускоренным развитием таких детей не было.

Среди обследованных с гармоничным морфофункциональным статусом у 86% детей показатели физической ра-

**Таблица 4.** Физическая работоспособность детей 6-летнего возраста

Показатель	Мальчики, %	Девочки, %
Средняя	57	52
Выше средней	17	19
Ниже средней	26	29

ботоспособности были в пределах средних и выше средних величин. Среди детей, развивающихся дисгармонично, этот уровень работоспособности был зарегистрирован только в 67% случаев.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что средний и выше среднего уровень физической работоспособности выявлен у 60–71% обследованных вне зависимости от темпов биологического созревания, а также у 86% детей с гармоничным и у 67% — с дисгармоничным морфофункциональным статусом. Это обусловлено, по всей видимости, полноценным, разнообразным питанием, которое получают дошкольники в образовательном учреждении. Однако необходимо провести коррекцию питания с учетом полученных данных, поскольку как дефицит, так и избыток тех или иных пищевых веществ в рационе может приводить к дисбалансу питания, что, в свою очередь, отрицательно скажется на показателях физического развития и работоспособности.

**Пиковит®**  
**Витамины**  
**и минералы**  
**для успеха**  
**Вашего**  
**ребенка.**

**НОВИНКА**  
**Пиковит®**  
**ПЛЮС**

1 год + →      4 года + →      5 лет + →      7 лет + →

Пиковит даст вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в учебе, спорте, творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение!

**Пиковит сироп** — для детей старше 1 года  
**Пастилки Пиковит и Пиковит D без сахара** — для детей старше 4 лет  
**Жевательные таблетки Пиковит Плюс** — для детей старше 5 лет  
**Пастилки Пиковит Форте** — для детей старше 7 лет

**Таблица 5.** Взаимосвязь биологического уровня развития и физической работоспособности дошкольников

Биологический возраст	Физическая работоспособность, %		
	ниже средней	средняя	выше средней
Отстает от паспортного	40	34	26
Соответствует паспортному	36	50	14
Опережает паспортный	29	71	—

**Таблица 6.** Взаимосвязь гармоничности морфофункционального состояния и физической работоспособности дошкольников

Морфофункциональное состояние	Физическая работоспособность, %		
	ниже средней	средняя	выше средней
Дисгармоничное	33	67	—
Гармоничное	14	70	16

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Прилепина И.А. Алиментарная коррекция состояния здоровья детей со сниженной резистентностью в дошкольных учреждениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 24 с.
2. Абросимова Л.П., Кабирова Е.В., Симакова Т.А. и др. Физическое развитие детей Кировской области // Гигиена и санитария. — 1998. — № 2. — С. 30–32.
3. Определение физической работоспособности школьников при массовых обследованиях: Метод. рекомендации Экспертного совета по разработке и утверждению возрастных нормативов и стандартов физ. развития и биологического созревания детей при Главном управлении охраны материнства и детства МЗ РФ. — М., 1991. — 18 с.
4. Сухарев А.Г. Здоровье и физическое воспитание детей и подростков. — М., 1991. — 283 с.
5. Масленникова Ю.Л. Комплексная оценка влияния особенностей питания и сочетаний диет с регулярными мышечными нагрузками на показатели физической работоспособности и состав плазмы крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ярославль, 1999. — 20 с.
6. Абросимова Л.И., Карасик В.Е. Определение физической работоспособности детей и подростков // Медицинские проблемы физической культуры. — Киев, 1978. — Вып. 6. — С. 38–41.
7. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тесты в спортивной медицине. — М.: Физкультура и спорт, 1988. — 208 с.
8. Дронова С.Г. Особенности морфо-функционального развития детей дошкольного возраста в современных условиях воспитания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук., М., 1993. — 23 с.
9. Исследование физического развития детей и подростков в системе социально-гигиенического мониторинга. Методические указания: (утв. Главным врачом ЦГСЭН г. Москвы Н.Н. Филатовым 12.07.1999). — М., 1999. — 37 с.
10. Кучма В.Р., Вишневецкая Т.Ю., Макарова А.Ю. Физическое развитие детей, посещающих учебно-воспитательные комплексы, гимназии и общеобразовательные школы г. Москвы / Теория и практика гигиены детей и подростков на рубеже тысячелетий. — М.: НЦЗД РАМН, 2001. — С. 78–93.

**Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины**



**Альбрехт Коссель**

**5 июля — 80 лет со дня смерти Альбрехта Косселя (1853–1927)**, немецкого биохимика. Основные его научные работы посвящены биохимии клеточного ядра, химии белков и нуклеопротеидов. В 1879 г. А. Коссель выделил нуклеин из крахмала. Вместе с другими исследователями определил, что нуклеиновые кислоты состоят из азотсодержащих оснований, к которым относятся тимин, цитозин и урацил. Пришел к выводу, что нуклеин играет определенную роль в росте тканей, а не является источником энергии для мышечных клеток. Выделил из ядер эритроцитов гуся белковоподобное вещество — гистон. Впервые разработал концепцию о «строительных элементах» клетки. Отметил, что аминокислоты, стерины, пурины и пиримидины, имеющиеся во всех клетках животных и растений,

служат основными строительными блоками для различных физиологических процессов. С 1885 по 1901 г. вместе с другими исследователями открыл несколько аминокислот, в том числе гистидин. В 1910 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за «вклад в изучение химии клетки, внесенный исследованиями белков, включая нуклеиновые вещества». Коссель был удостоен многих наград, в т.ч. почетных степеней университетов Кембриджа, Дублина, Эдинбурга, Гента, Грейфсвальда и Сент-Эндрю. Он был членом многих научных учреждений, в т.ч. Шведской королевской академии наук и Королевского научного общества Упсалы. В течение более 30 лет Коссель был редактором «Журнала физиологической химии».

Т.А. Шемякина<sup>1</sup>, Е.В. Голикова<sup>1</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>1</sup>, Я.А. Плачкова<sup>1</sup>, Н.П. Степаненко<sup>2</sup><sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии, Томск

## Дыхательная гимнастика как средство реабилитации детей с патологией органов дыхания дошкольного возраста

В ИССЛЕДОВАНИИ АНАЛИЗИРОВАЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА РЕАБИЛИТАЦИЮ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. В ТЕЧЕНИЕ 9 МЕС ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ НАХОДИЛИСЬ 177 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 7 ЛЕТ С ЧАСТЫМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ИЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ. БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ДЕТЕЙ (N = 90), ВЫПОЛНЯВШИХ КОМПЛЕКСЫ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ ГИМНАСТИКИ ПО РАЗРАБОТАННОЙ АВТОРАМИ МЕТОДИКЕ, ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОРЗ И ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ БЫЛА НИЖЕ В 1,83 И 1,86 РАЗА СООТВЕТСТВЕННО. КРОМЕ ТОГО, У ДЕТЕЙ ЭТОЙ ГРУППЫ БЫЛО ОТМЕЧЕНО СУЩЕСТВЕННОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ, СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ОТДЕЛЯЕМОГО ИЗ ПОЛОСТИ НОСА В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (N = 87), ЗАНИМАВШИХСЯ СТАНДАРТНОЙ ГИМНАСТИКОЙ НА ЗАНЯТИЯХ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, УСТАНОВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛАГАЕМОЙ ТЕХНОЛОГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА, ДЫХАТЕЛЬНАЯ ГИМНАСТИКА, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии  
ФПК и ППС Сибирского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 634050, Томск,  
Московский тракт, д. 4,  
тел. (3822) 53-10-12  
Статья поступила 14.02.2007 г.,  
принята к печати 13.08.2007 г.

С каждым годом увеличивается количество детей с отклонениями в состоянии здоровья. Болезни органов дыхания сохраняют при этом лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости. Это диктует необходимость поиска новых и усовершенствования существующих методов реабилитации [1–4].

Известны многочисленные медикаментозные и немедикаментозные методы первичной и вторичной профилактики заболеваний органов дыхания у детей. Медикаментозные методы включают назначение с профилактической целью иммуномодуляторов, бактериальных и вирусных вакцин, витаминов, гомеопатических препаратов [1–4].

T.A. Shemiakina<sup>1</sup>, Ye.V. Golikova<sup>1</sup>, Ye.I. Kondratieva<sup>1</sup>,  
Ya.A. Plachkova<sup>1</sup>, N.P. Stepanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup> Research Institute of Balneology and Physiotherapy,  
Tomsk

**Respiratory gymnastics  
as a rehabilitation means  
for the preschool children  
with the respiratory pathology**

THE RESEARCHERS ANALYZED THE EFFICACY OF THE NEW MEDICAL TECHNOLOGY AIMED AT REHABILITATION OF THE PRESCHOOL CHILDREN WITH THE RESPIRATORY PATHOLOGY. 177 CHILDREN AGED BETWEEN 2 AND 7 WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES, BRONCHIAL ASTHMA OR CHRONIC PATHOLOGY OF THE ENT ORGANS HAVE BEEN EXAMINED FOR 9 MONTHS. IT WAS UNCOVERED THAT AMONG CHILDREN (N = 90), WHO PERFORMED THE SETS OF THE THERAPEUTIC PHYSICAL TRAINING AND RESPIRATORY GYMNASTICS ACCORDING TO THE METHODS DEVELOPED BY THE AUTHORS, THE RECURRENCE OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES AND EXACERBATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA WAS LOWER BY 1.83 AND 1.86 TIMERS RESPECTIVELY. BESIDES, AMONG CHILDREN OF THIS GROUP THE RESEARCHERS NOTED THE SIGNIFICANT IMPROVEMENT OF THE PHYSICAL QUALITIES, SPIROMETRIC INDICES AND CYTOLOGICAL PICTURE OF THE SUBSTANCE REMOVED FROM THE NASAL CAVITY IF COMPARED WITH THE CHILDREN FROM THE SCREENING GROUP (N = 87), WHO PERFORMED THE SETS OF THE CONVENTIONAL GYMNASTICS AT THE PHYSICAL TRAINING LESSONS. THUS, THE RESEARCHERS PROVED THE HIGH EFFICACY OF THE PROPOSED TECHNOLOGY FOR THE REHABILITATION OF THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE CHRONIC RESPIRATORY PATHOLOGY.

**KEY WORDS:** ACUTE RESPIRATORY DISEASES, ASTHMA, THERAPEUTIC PHYSICAL TRAINING, RESPIRATORY GYMNASTICS, CHILDREN.

Использование препаратов указанных групп у детей может быть ограничено возрастом, наличием противопоказаний, риском развития аллергических реакций, финансовым состоянием родителей. Немедикаментозные методы являются существенным дополнением, а иногда и альтернативой использования лекарственных препаратов. Среди способов немедикаментозной профилактики респираторных заболеваний широкое распространение получили физиотерапевтические методы: массаж, лечебная физическая культура, галотерапия, аэрофитотерапия, закаливание и другие [1, 5–8].

Одним из методов немедикаментозной профилактики болезней органов дыхания является дыхательная гимнастика [5–8]. Разработаны комплексы лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики для реабилитации детей с патологией респираторного тракта. Однако, сложность их выполнения, отсутствие интереса и лабильность внимания детей ограничивают их применение в дошкольном возрасте. Кроме того, большинство комплексов включает только дыхательные упражнения, обеспечивая воздействие лишь на систему органов дыхания и не оказывая существенного влияния на опорно-двигательный аппарат, центральную нервную систему, эмоциональную сферу. Это снижает эффективность их применения. В связи с этим актуальным является разработка и апробация комплексов, адаптированных для детей дошкольного возраста, включающих не только дыхательные, но и общеразвивающие и релаксационные упражнения, а также элементы массажа.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности новой медицинской технологии «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей» в реабилитации детей дошкольного возраста с патологией органов дыхания.

В простое сравнительное исследование было включено 177 детей в возрасте от 2 до 7 лет, посещавших детский сад № 20 (ЗАТО Северск). Критериями включения в исследование являлись: частые острые респираторные заболевания (ОРЗ), бронхиальная астма (БА) легкой и средней степени тяжести, наличие добровольного информированного согласия родителей детей, включенных в исследование.

Основную группу составили 90 детей, выполнявших комплексы лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики по программе «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у де-

тей» № ФС-2006/044 от 10.04.2006 (патент на изобретение «Способ профилактики заболеваний органов дыхания у детей дошкольного возраста» № 2285516 от 18.04.2005). Указанная медицинская технология включала групповые (дети 2–3, 3–5 и 5–7 лет) занятия дыхательной гимнастикой, с элементами общеразвивающих и релаксационных упражнений, массажа. Занятия с детьми отличались по длительности, количеству повторений, сложности выполнения упражнений и проводились 2–3 раза в нед. С целью достижения лучшего качества выполнения и повышения эффективности дыхательные упражнения на форсированный выдох, диафрагмальное дыхание, звуковую гимнастику выполнялись детьми ежедневно во время других видов деятельности (утренняя гимнастика, физкультурная пауза на занятиях, оздоровительный бег, музыкальные занятия, занятия с логопедом и психологом, а также занятия дома с родителями). На освоение детьми каждого комплекса отводилось 2 нед, при этом часть ранее освоенных упражнений давалась на повторение. В течение 9 мес каждая возрастная группа осваивала по 18 комплексов в последовательности, соответствующей их усложнению. Комплексы лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики преподавались в игровой форме, имели вербальное сопровождение, что повышало интерес и внимание детей, стимулировало правильное выполнение упражнений. Преимуществом данной технологии перед существующими аналогами явилось комплексное воздействие на организм с учетом возрастных и индивидуальных особенностей детей дошкольного возраста.

В контрольную группу входили 87 детей, занимавшихся в течение 9 мес стандартной гимнастикой на занятиях по физической культуре.

Оценку клинических данных и физических характеристик проводили до начала занятий и после их завершения по следующим критериям: частота возникновения ОРЗ с вычислением индекса эпидемиологической эффективности, частота обострений БА, динамика спирографических данных, физических качеств, цитологических показателей состояния слизистой оболочки полости носа. Функцию внешнего дыхания исследовали детям старше 5 лет с БА на аппарате «MasterScreenPneumo» (Yaeger, Германия). Цитологическое изучение мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа с вычислением индекса цитолиза клеток и среднего показателя деструкции (СПД) нейтрофилов и плоского эпителия проводили по методике Л.А. Матвеевой [9]. Уровень физической подготовленности детей определяли по методике А.Н. Тяпина [8]. Указанная методика предназначена для экспресс-оценки физи-

ческого развития детей дошкольного возраста и предусматривает оценку таких показателей как силовая, скоростно-силовая, общая выносливость, гибкость, быстрота, ловкость, динамическая и статическая сила. На основании полученных результатов тестирования возраста ребенка, его роста и массы тела рассчитывали показатели физической подготовленности в процентах от среднестатистических показателей детей соответствующего роста и массы тела. Высокий уровень развития физического качества регистрируется при показателях от 85% и выше от должной величины, средний уровень — при показателях от 55 до 84%, низкий уровень — при показателях  $\leq 54\%$ .

Дети в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, структуре заболеваний (табл. 1). При оценке эффективности новой медицинской технологии различий по анализируемым показателям в разных возрастных группах не выявлено, в связи с чем анализ результатов исследования проводился в общей группе детей 2–7 лет без деления по возрастам.

Результаты наблюдения показали, что на фоне применения комплексов дыхательных упражнений по описанной выше методике зарегистрировано снижение частоты возникновения острых респираторных заболеваний и обострений БА. В основной группе количество ОРЗ за 9 мес наблюдения составило 202 случая, а в контрольной группе — 369 случаев. При этом в основной группе общее количество ОРЗ было в 1,83 раза ниже в сравнении с группой контроля (индекс эпидемической эффективности = 1,83). Количество случаев обострения БА в основной группе за время наблюдения составило 68, а в контрольной группе — 119 случаев. Таким образом, кратность обострений БА в основной группе была в 1,86 раз ниже в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,005$ ).

Применение новой реабилитационной методики сопровождалось выздоровлением или улучшением

состояния большинства обследованных детей (табл. 2). Напротив, в контрольной группе, особенно среди детей с частыми ОРЗ или хронической патологией ЛОР-органов, чаще отмечалось отсутствие перемен в состоянии ребенка (41 и 72% соответственно). Относительно высоким этот показатель был и среди детей с БА (37,7% в сравнении с 12,5% в основной группе;  $p < 0,05$ ).

Анализ показателей физической подготовленности выявил положительное влияние комплексов лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики на физические качества детей (табл. 3). Наиболее существенные изменения были отмечены для таких характеристик как гибкость и динамическая сила, прирост значений которых за период наблюдения в основной группе был почти вдвое выше.

На момент поступления в детское учреждение низкий уровень физической подготовленности регистрировался у 47,5% детей основной группы. Через 9 мес занятий по описанной методике количество детей с низким уровнем физической подготовленности снизилось до 20% ( $p < 0,05$ ), а количество детей с высоким уровнем физической подготовленности возросло с 32,5 до 60% ( $p < 0,05$ ). В группе контроля также была отмечена положительная динамика уровня физической подготовленности, хотя выраженность этих изменений была не столь существенной (табл. 4).

На фоне применения комплексов лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики у детей с БА отмечена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания: ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) увеличился на 10–15% у 29% детей, пиковая скорость выдоха увеличилась на 10–15% — у 43%. В этой группе детей зарегистрировано, также, и достоверное уменьшение  $R_{\text{осс}}$  (бронхиальное сопротивление;  $p < 0,001$ ).

Результаты исследования показали, что применение новой технологии реабилитации сопровожда-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Признак	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 87
<b>Пол, мальчики, абс. (%)</b>	32 (35,6)	29 (33,3)
<b>Возраст, абс. (%)</b>		
2–3 года	24 (26,7)	23 (26,4)
3–5 лет	32 (35,6)	33 (37,9)
5–7 лет	34 (37,8)	31 (35,6)
<b>В анамнезе, абс. (%)</b>		
Бронхиальная астма	50 (53,6)	40 (46,0)
Частые простудные заболевания	57 (63,3)	58 (66,7)
Хронические заболевания ЛОР-органов*	60 (66,7)	58 (66,7)

Примечание:

\* — хронический тонзиллит, аденоидные вегетации.

**Таблица 2.** Клиническая эффективность применения комплекса лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики

Клинические показатели	Эффективность	Основная группа, n = 90 (%)	Контрольная группа, n = 87 (%)
Частые ОРЗ	Выздоровление	35,1	24,7
	Улучшение	43,9	34,3
	Без перемен	21,0	41,0*
Бронхиальная астма	Выздоровление	–	–
	Улучшение	87,5	62,3
	Без перемен	12,5	37,7*
ЛОР-заболевания	Выздоровление	2,3	2,3
	Улучшение	50,0	25,7*
	Без перемен	47,7	72,0*

Примечание:

\* — статистически значимое межгрупповое различие,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Изменение показателей физических качеств в группах наблюдения

Показатели физических качеств	Прирост показателей (% от исходного)	
	основная группа	контрольная группа
Гибкость	40	21*
Быстрота	28	16
Динамическая сила	20	11*
Сила мышц брюшного пресса	16	11

Примечание:

\* — статистически значимое межгрупповое различие,  $p < 0,05$ .

**Таблица 4.** Изменение уровня физической подготовленности детей

Уровень физической подготовленности	Время исследования	Основная группа, n = 90 (%)	Контрольная группа, n = 87 (%)
Высокий	Начало наблюдения	32,5	35
	Конец наблюдения	60**	45*
Средний	Начало наблюдения	20	20
	Конец наблюдения	20	22
Низкий	Начало наблюдения	47,5	45
	Конец наблюдения	20**	33*

Примечание:

\* — статистически значимое межгрупповое различие,  $p < 0,05$

\*\* — статистически значимое внутригрупповое различие,  $p < 0,05$ .

**Таблица 5.** Изменение цитологической картины отделяемого слизистой оболочки полости носа у детей в группах сравнения

Показатель	Время наблюдения	Основная группа, n = 90	Контрольная группа, n = 87	p
Средний показатель деструкции нейтрофилов	Исходно	1,25 (0,73–1,60)	1,44 (0,69–2,32)	0,264
	Через 1 мес	0,43 (0,18–0,71)**	2,05 (1,29–2,68)*	0,001
	Через 3 мес	0,54 (0,33–1,12)**	1,22 (0,70–2,78)	0,024
Средний показатель деструкции плоского эпителия	Исходно	0,35 (0,20–0,57)	0,54 (0,23–0,86)	0,100
	Через 1 мес	0,10 (0–0,27)	0,89 (0,67–1,58)	0,001
	Через 3 мес	0,17 (0–0,61)	0,75 (0,200–1,13)	0,037
Средний показатель деструкции цилиндрического эпителия	Исходно	0,26 (0–0,56)	0,26 (0,13–0,58)	0,545
	Через 1 мес	0,05 (0–0,11)	0,62 (0,25–1,00)	0,001
	Через 3 мес	0,11 (0–0,42)	0,31 (0,10–0,42)	0,269

Примечание:

данные представлены в виде медианы (25–75 процентиля);

\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателя с его исходным значением в соответствующей группе;

\*\* —  $p < 0,001$  при сравнении показателя с его исходным значением в соответствующей группе.

# Флуимуцил® 200

N-ацетилцистеин

ется нормализацией цитологической картины отделяемого слизистой оболочки полости носа. К концу первого месяца наблюдения имело место статистически значимое снижение СПД нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), СПД плоского эпителия ( $p < 0,001$ ) и СПД цилиндрического эпителия ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (табл. 5). К концу третьего месяца наблюдения СПД нейтрофилов и СПД плоского эпителия сохраняли достоверно низкие значения ( $p = 0,024$  и  $p = 0,037$  соответственно).

Таким образом, применение у детей новой реабилитационной технологии, включающей комплекс физических и дыхательных упражнений, сопровождается снижением риска повторных случаев ОРЗ и обострений бронхиальной астмы. На фоне занятий по данной методике отмечено увеличение числа детей с высоким уровнем физической подготовленности и снижение числа детей с низким уровнем физической подготовленности. Использование новой реабилитационной технологии у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой способствует нормализации показателей функции внешнего дыхания, а также улучшению цитологических характеристик отделяемого слизистой оболочки полости носа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медицина, 1999. — 368 с.
3. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Руководство для врачей. — Минск: Новое знание, 2003. — 335 с.
4. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998. — 352 с.
5. Незабудкин С.Н., Антонова Т.И., Малышева И.В. и др. Стационарзамещающие технологии в лечении и реабилитации аллергологических больных // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2004. — № 2–3. — С. 163–165.
6. Толкачев Б.С. Как бороться с астмой. — М.: Советский спорт, 1989. — 59 с.
7. Шемякина Т.А., Матвеева Л.А., Ушакова В.И. и др. Физическая реабилитация при бронхиальной астме у детей: Методическое пособие для врачей и методистов. — Томск, 2002. — 14 с.
8. Шемякина Т.А. Бронхиальная астма у детей: Практическое пособие для родителей. — Томск, 2002. — 44 с.
9. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. — 276 с.

## Высокая эффективность для юных пациентов



- ✓ **Восстанавливает проходимость дыхательных путей, обеспечивая адекватный дренаж слизи**
- ✓ **Устраняет раздражение слизистых дыхательных путей**
- ✓ **Лечит кашель**



Представительство  
АО «Замбон Груп С.П.А.» (Италия) в России:  
Россия, 119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел.: (495) 933-38-30, 933-38-32; Факс: (495) 933-38-31  
<http://www.zambon.ru>

 **Zambon**

Л.Н. Дроботько

Московский государственный медико-стоматологический университет

## Уход за полостью рта маленького ребенка

### Контактная информация:

Людмила Николаевна Дроботько,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры детской  
терапевтической стоматологии  
Московского государственного  
медико-стоматологического  
университета

Адрес: 125206, Москва,  
ул. Вучетича, д. 9а,  
тел. (495) 611-00-31

Статья поступила 14.12.2007 г.,  
принята к печати 01.08.2007 г.

### ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ ЖИЗНИ РЕБЕНКА

**Физиологическое развитие челюстей и зубов в первом полугодии жизни ребенка** характеризуется следующими признаками:

- беззубый рот (выражены зубные валики), альвеолярные отростки челюстей имеют полукруглую форму;
- нижняя челюсть как бы несколько смещена кзади (до 1,5 см);
- язык в покое свободно располагается за челюстными валиками;
- у здорового, своевременно родившегося ребенка сразу после рождения рефлекс сосания сформирован;
- глотание свободное, дыхание не затруднено (спит с закрытым ртом);
- в 4–6 мес прорезываются 2 нижних центральных резца, кончик языка располагается позади них.

**Причины отклонений** в физиологическом развитии зубов и челюстей могут быть результатом пороков внутриутробного развития или неправильно-искусственного вскармливания ребенка: использование длинной соски с большим отверстием (когда молоко свободно поступает в рот), давление бутылочки во время кормления на нижнюю челюсть. Отсутствие безусловного сосательного рефлекса может быть следствием нарушений центрального происхождения. Кроме того, неполное удовлетворение сосательной функции может наступать при быстром кормлении и быстром поступлении пищи в желудок.

Если у матери много молока и ребенок не успевает его проглотить, целесообразно перед началом кормления частично сцедить, а в дальнейшем регулировать его поступление. Сцеженным молоком при необходимости можно докормить ребенка из бутылочки. При искусственном вскармливании важно следить, чтобы ребенок во время кормления «работал» языком, губами, выдвигал нижнюю челюсть. Надо заставить ребенка «потрудиться», чтобы добыть пищу. Для этого соска должна быть маленькой, упругой, отверстие в ней — небольшим. Без такой «гимнастики» может задержаться перемещение нижней челюсти вперед до соприкосновения с альвеолярным отростком верхней челюсти, и она останется недоразвитой.

Если ребенок насытился, а полного удовлетворения потребности в сосании не произошло, он беспокоится, сосет язык, не засыпает. В таких случаях ему следует дать пустышку на короткое время, до наступления глубокого сна, после чего пустышку обязательно вынимают изо рта.

Вредные привычки сосать язык, кулачок, палец формируются с раннего детства, уже в первые 3 мес жизни. Для их предотвращения рекомендуется на время бодрствования ребенка надевать ему распашонку с защитными рукавами, «варежку», или мягкую лонгету, захватывающую локтевой сустав.

В период прорезывания зубов из-за раздражения нервных рецепторов надкостницы и слизистой оболочки полости рта в местах прорезывания по-

является зуд. Поэтому дети становятся беспокойными, капризничают, плохо спят и едят. В это время детям надо дать «погрызть» пластмассовое или резиновое колечко, перед засыпанием дать пустышку, но обязательно вынуть ее изо рта при наступлении глубокого сна. Подчеркиваем: при наступлении глубокого сна, так как, если поспешить и вынуть пустышку раньше, ребенок проснется и все придется повторить сначала.

## **ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ ЖИЗНИ РЕБЕНКА**

**Показатели физиологического развития зубов и челюстей.** В 6–8 мес прорезаются нижние и верхние центральные резцы, угасает функция сосания. Ребенок хорошо ест с ложки, начинает пить из чашки. Начинает формироваться функция жевания.

В 10–12 мес прорезаются по четыре резца на верхней и нижней челюстях. Зубы белые, поверхность их гладкая и блестящая, форма — лопатообразная. В боковых участках альвеолярных отростков увеличиваются валикообразные утолщения в связи с формированием и перемещением жевательных зубов, т.е. молочных моляров. К концу первого года жизни функция сосания практически угасает.

**Признаки отклонений** в физиологическом развитии зубов и челюстей у ребенка во втором полугодии жизни:

- отсутствие или недостаточное количество прорезавшихся зубов (к концу первого года их должно быть восемь);
- нарушение парности прорезывания: два нижних центральных, два верхних центральных, два нижних боковых, два верхних боковых;
- нарушение указанной последовательности прорезывания;
- измененный цвет зубов;
- наличие на поверхности зубов шероховатости;
- атипичная форма (шиловидные зубы).

**Причины указанных отклонений.** Отсутствие или недостаточное количество прорезавшихся зубов так же, как нарушение парности и последовательности их прорезывания, может быть следствием полной или частичной адентии, которая рассматривается как порок формирования зубов в период их закладки.

Аномалии формы зубов (шиловидные зубы) и недоразвитие тканей зуба чаще всего являются результатом порочного развития молочных зубов в период эмбрионального одонтогенеза, но могут быть и признаком генетической патологии. На процесс эмбрионального одонтогенеза оказывает влияние состояние здоровья матери в период беременности: экстрагенитальные хронические заболевания (ревматизм, нефропатия, гипертония, пороки развития сердечно-сосудистой системы, туберкулез и др.), а также перенесенные в период беременности острые респираторные и энтеровирусные заболевания, токсокоз беременных. Стоматологи отмечают, что риск развития раннего кариеса у ребенка особенно возрастает, если у матери был токсокоз в третьем триместре беременности.

Пришеечная (придесневая) область фронтальных зубов верхней и нижней челюсти формируется после рождения ребенка. Поэтому нарушение минерализации пришеечной части зуба происходит у детей с осложненным периодом новорожденности: гемолитическая болезнь, пневмонии, гнойно-септические заболевания, гипотрофия и пр.

Изменение цвета зубов, как временных, так и постоянных, чаще наступает под влиянием приема антибиотиков, которые назначают ребенку по поводу заболевания или для профилактики осложнений после оперативных вмешательств. Зубы могут приобрести желто-синий, землистый цвет. Желтый цвет зубов до темно-коричневого обнаруживается у детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного.

Соски для кормления имеют две основные формы: конусообразно удлинённую и короткую, имитирующую в какой-то степени сосок матери. Необходимо следить за размером отверстия соски. Отверстия проделывают раскаленной иглой. Тогда они становятся круглыми и не закрываются при надавливании. Отверстий должно быть три. Но они не должны быть большими, иначе малыш будет захлебываться и не успевать проглатывать пищу. После опрокидывания бутылочки пища должна не вытекать из отверстия струей, а стекать каплями.

Ложка для ребенка в конце первого года жизни должна быть основным «столовым» прибором. В то же время для последнего вечернего кормления можно сделать исключение. Если малыш к этому времени устал, раскапризничался, стал беспокойным, то его можно покормить из бутылочки через соску. Он съедает свою порцию, а сосательные движения успокаивают его, глубокий сон наступает быстрее. В качественном отношении такое питание соответствует общепринятым нормам, так как вечером детям до года, как правило, рекомендуются молочные смеси, кефир, молоко.

Пустышки рекомендуются использовать в возрасте до года для снятия раздражения, которое возникает у ребенка при сборах на прогулку. Но как только его выносят на улицу и он успокаивается, пустышку нужно осторожно убрать. Младенец должен гулять без нее, и уж ни в коем случае нельзя допускать, чтобы он спал на улице с пустышкой, периодически ее посасывая. Это препятствует угасанию врожденного рефлекса, формирует вредную привычку сосать, что может привести в дальнейшем к формированию неправильной артикуляции языка, губ и челюстей при глотании.

Проблема высокой распространенности и интенсивности кариеса временных зубов у детей чрезвычайно актуальна.

Общеизвестно, что анатомо-физиологические возрастные особенности в детском возрасте являются определяющими в отношении этиопатогенеза клиники того или иного заболевания.

Если у ребенка имеются кариозные и разрушенные зубы, то постоянное заглатывание большого количества микробов и продуктов их жизнедеятельности создает предпосылки к возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта, а наличие одонтогенных очагов при болезнях почек, сердца отягощает течение основного заболевания.

Хотя обязанности детского стоматолога и педиатра четко дифференцированы, на определенных этапах развития ребенка их задачи тесно сплетаются.

Сегодня все согласны с тем, что кариес является инфекционным процессом, который инициируется специфической микрофлорой зубного налета (где главную роль играет *St. mutans*), ферментирующей в течение достаточно долгого времени пищевые углеводные компоненты налета с образованием кислот в условиях низкой резистентности хозяина к кариесу.

Предупреждение раннего инфицирования полости рта малыша кариесогенной микрофлорой должно стать самой ранней заботой его семьи в связи с профилактикой кариеса зубов. Исследования показывают, что в 90% случаев зубы ребенка заселяются стрептококками, генетически идентичными тем, которые выделяются из полости рта мамы, бабушки или няни — всех, кто осуществляет уход за ребенком.

Как правило, микрофлора попадает в рот ребенка со слюной матери, целующей ручку ребенка, или пробующей, не горяча ли каша в ложке, с оброненной пустышкой, которую «с целью дезинфекции» облизывает бабушка. Стрептококки способны организовать зубной налет сразу же, как только над десной покажется режущий край первого резца.

Вряд ли можно быть свободным от кариесогенной микрофлоры в течение всей жизни, однако важна отсрочка колонизации хотя бы на год–два. За это время временные зубы успевают укрепиться в процессе вторичного созревания; появляются реальные возможности для рационализации режима питания и выбора продуктов для эффективного гигиенического ухода за зубами ребенка — кариес дошкольников может быть снижен в 2–3 раза.

Для того, чтобы уменьшить вероятность ранней колонизации зубов ребенка, нужно вылечить кариозные зубы, обеспечить высокий уровень гигиены полости рта будущей матери в течение беременности, используя наряду со стандартными средствами антисептические препараты. Доказано, что эти меры обеспечивают редукцию кариеса зубов ребенка.

Пища является основным источником строительных материалов для формирующихся зубов. Педиатр, обучая мать рациональному кормлению ребенка, должен обратить внимание на необходимость следить за введением сладкой пищи. Излишнее поступление рафинированных углеводов в организм ребенка создает условия для возникновения кариеса. При этом перегружается незрелый инсулярный аппарат, что приводит к нарушению углеводного обмена в организме и снижению устойчивости к кариесу тканей зуба ребенка. После прорезывания зубов богатая рафинированными углеводами пища ферментируется во рту до молочной кислоты, которая действует непосредственно на незрелые ткани зуба, увеличивая их проницаемость. Такое сочетанное действие углеводов на развивающиеся ткани молочных зубов способствует раннему возникновению и прогрессирующему развитию кариеса с быстрым разрушением зубов.

### ПРЕДОШКОЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ (1–3 года)

В возрасте от одного до трех лет в состоянии зубов и челюстей ребенка происходят существенные изменения, обусловленные созреванием тканей и становлением функции жевания. Если к концу первого года жизни у ребенка имеется восемь зубов, то к трем годам их уже двадцать. Последовательность прорезывания имеет некоторые особенности:

- вслед за резцами, в возрасте 12–16 мес, прорезываются первые молочные моляры;
- в возрасте 16–20 мес — клыки;
- к 2,5 годам — вторые молочные моляры.

У ребенка старше одного года есть возможность откусывать и пережевывать правильно приготовленную

(по возрасту) пищу. Ребенка следует кормить с ложки, а поить из чашки.

Использование пустышки и соски в этом возрасте создает условия для нарушения физиологического развития ребенка.

Кариес у детей этой возрастной группы возникает главным образом в местах порочно развитых тканей зуба, на участках гипоплазии. В связи с этим у детей 3 лет часто встречаются кариозное поражение резцов с вестибулярной стороны или так называемый пришеечный (циркулярный) кариес. На жевательных зубах поражаются фиссуры.

К 3 годам жизни дети должны хорошо уметь пользоваться зубной щеткой и пастой.

### ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА

**Гигиена полости рта детей от 6 до 12 мес.** Начинать очищение полости рта ребенка необходимо с момента прорезывания первого зуба. Первым методом, применяемым для очищения зубов, является протирание.

Взрослый, осуществляющий эту процедуру должен провести ее быстро, эффективно и безопасно, для чего необходимо расположить ребенка так, чтобы хорошо видеть очищаемые зубы и иметь возможность сдерживать движения ребенка. Резцы протирают влажной марлей, направляя движения от десны к режущему краю зуба. На марлю желательнее нанести немного детской зубной пасты (подходящей по возрасту), так как она содержит вещества, способствующие удалению зубного налета. Зубы протирают 1–2 раза в день.

По мере привыкания ребенка к процедурам начинают применять щетку, предпочтительно с маленькой головкой, мягкой щетиной. Щетку увлажняют. Резцы очищают короткими вертикальными движениями от десны к режущему краю.

В идеальном варианте родители должны быть обучены этим способам ухода за полостью рта ребенка заранее: во время визита беременной к акушеру и стоматологу, при посещении педиатра и его патронажной сестры сразу после рождения ребенка, в крайнем случае — во время первого визита членов семьи к стоматологу.

До недавнего времени не имелось зубных паст для детей столь раннего возраста. Сегодня такие пасты начинают появляться — например зубная паста R.O.C.S. baby.

**Гигиена полости рта детей от 1 года до 3 лет.** В этом возрасте основным способом ухода за полостью рта является чистка зубов щеткой и пастой, соответствующей возрасту малыша. Процедуру выполняют родители, постепенно привлекая к этому ребенка. Ребенок и родители располагаются возле умывальника, перед зеркалом, взрослый стоит за спиной у ребенка. Для чистки зубов ребенка родители используют мягкие щетки с маленькой головкой и длинной ручкой.

Зубную пасту в дозе «с ноготок мизинца ребенка» или «с горошину» используют тогда, когда руки родителей совершают движение щеткой автоматически, при этом не требуется полного зрительного контроля.

Важно приучать ребенка контролировать глотание во время чистки зубов, учить выплевывать ротовую жидкость после чистки зубов, полоскать рот. До тех пор пока ребенок не научится ополаскивать рот после чистки зубов, лучше отказаться от использования зубных паст, содержащих фтор. Стоит с вниманием относиться и к другим

уже есть чем грызть?



зубная паста для младенцев от 0 лет

теперь есть чем чистить!



С появлением первого зуба у малыша должна появиться первая зубная щетка и зубная паста. Уход за молочными зубами ребенка снижает вероятность заболевания постоянных зубов. Ведь кариес – это инфекционное заболевание! ROCS® Baby содержит ксилит в высокой концентрации, который подавляет активность кариесогенных бактерий. Фтор, отдушки и красители исключены из состава пасты, так как малыши ее полностью проглатывают. Паста ROCS® Baby может быть рекомендована детям, склонным к аллергии.\*

\* Доказано в ходе лабораторных тестов

**ROCS®**  
REMINERALIZING ORAL CARE SYSTEMS  
**Умные зубные пасты!**

компонентам, потенциально аллергенным: лаурилсульфату натрия и ароматизаторам. Ребенку больше подойдет слабо пенящаяся зубная паста с нейтральным вкусом. Важно, чтобы паста включала активные добавки, уменьшающие явления воспаления в период прорезывания зубов, и обеспечивающие защиту зубов от кариеса. Сегодня убедительные сведения о противокариозном действии кроме фтора, имеются в отношении ксилита.

Кроме того, педиатру необходимо обращать внимание на слизистую оболочку полости рта малыша, знать наиболее частые патологии слизистой.

У детей в возрасте от 1 года до 3 лет часто встречается герпетическая инфекция в виде острого герпетического стоматита. Иммуноморфология слизистой оболочки полости рта и слюны у ребенка до года обеспечивает практически невосприимчивость его по отношению к герпетической инфекции. Иммунитет к герпесу передается ребенку от матери интраплацентарно. Поддерживается он и в период грудного вскармливания.

Острый герпетический стоматит (ОГС) — это инфекционное заболевание, которым чаще всего страдают дети в возрасте от 1 года до 3 лет, однако могут заболеть и дети более старшего возраста.

Возбудителем ОГС является вирус простого герпеса. Болезнь может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах.

Лечение ОГС проводит стоматолог совместно с педиатром, в особенности при тяжелом течении заболевания. Успех лечения ребенка и скорейшее выздоровление зависят в большой степени от правильного ухода за ребенком.

При осмотре полости рта ребенка необходимо обращать внимание на внешний вид зубов и слизистой оболочки рта.

В норме слизистая оболочка полости рта должна быть розовой, равномерно увлажненной, не иметь повреждений и изъязвлений. Десна в области передних зубов в норме бледно-розового цвета, без повреждений, не покрыта налетом. Здоровые временные зубы имеют молочно-белый или белый цвет, поверхность эмали зубов должна быть ровная и блестящая.

Белый или желтоватый налет на верхних передних зубах и десне, а также покраснение и отечность десневого

края свидетельствуют о неудовлетворительной гигиене полости рта ребенка, о наличии гингивита и позволяют предположить кариозные поражения зубов, скрытые под слоем налета.

Свищевые ходы на десне указывают на воспаление или гибель пульпы зубов в результате осложнений кариеса или травмы.

Белый налет на зубах одной стороны челюсти является косвенным свидетельством наличия больного зуба: ребенок инстинктивно бережет зуб, не жует на «проблемной» стороне, в результате происходит обильное отложение налета.

При осмотре зубов необходимо обратить внимание на возможное наличие матовых или коричневых пятен на поверхности эмали — проявления кариеса в стадии пятна. Кроме того, врач легко может выявить кариозные полости на передних зубах и жевательных поверхностях моляров.

При обнаружении любого патологического процесса в полости рта ребенка педиатру необходимо рекомендовать родителям обратиться к стоматологу в кратчайшие сроки, поскольку кариозный процесс во временных зубах протекает с пугающей быстротой: от образования кариозного пятна до гибели пульпы зуба может пройти всего 2–3 мес.

Посещение любого врача у маленького ребенка связано с определенным стрессом, а стоматологическое лечение сопровождается проведением инструментального и рентгенологического обследования, применением местной анестезии и бормашины. Все эти мероприятия пугают маленьких пациентов и иногда оставляют негативные воспоминания на всю жизнь.

Родители маленького ребенка должны знать, что регулярная качественная гигиена полости рта является основой профилактики кариеса зубов у детей и залогом здоровья на всю жизнь. Общение с врачом-стоматологом на профилактических осмотрах без неприятных вмешательств вырабатывает доверие у маленького пациента. Своевременное лечение начальной стадии кариеса безболезненно и не трудоёмко. Сохранение здоровых временных зубов до физиологической смены позволит избежать многих проблем с постоянными зубами в будущем.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Эдуард Бухнер

**13 августа — 90 лет со дня смерти Эдуарда Бухнера (1860–1917)**, немецкого химика-органика, биохимика и бактериолога. Его основные научные работы в области бактериологии посвящены исследованию процессов брожения и изучению ферментов микроорганизмов. Впервые опубликовал (1886) работу о влиянии кислорода на брожение. С помощью гидравлического процесса получил (1897) дрожжевой сок, не содержащий живые клетки, но вызывающий энергичное брожение. Таким же способом им был получен экстракт микроорганизмов, вызывающий молочнокислородное, уксуснокислородное, маслянокислородное и лимоннокислородное брожение. Опроверг существовавшее в то время представление о делении ферментов на организован-

ные и неорганизованные. Лауреат Нобелевской премии по химии (1907).

В Нобелевской лекции Бухнер сказал: «Мы все более убеждаемся в том, что клетки растений и животных подобны химическим фабрикам, где в разных цехах производятся разные продукты. Энзимы в них выполняют роль контролеров. Наши знания об этих самых важных частях живых веществ постоянно увеличиваются. И хотя, возможно, нам еще далеко до цели, мы шаг за шагом приближаемся к ней». С началом первой мировой войны Бухнер добровольно пошел на военную службу. В 1917 г., работая в чине майора медицинской службы в полевом госпитале в Румынии, он был ранен шрапнелью и впоследствии умер.

Е.А. Богомолова, Н.И. Кулакова, А.В. Павлова

Тверская государственная медицинская академия, Россия

## Социально-психологические предпосылки формирования вегетативной дистонии

Оценка биологических возможностей и закономерностей формирования органов и систем под воздействием факторов внешней среды и вклада этих факторов в формирование сано- или патогенеза является методологической основой ранней диагностики заболеваний, позволяет распознавать их на стадии пограничного состояния, что обеспечивает проведение целенаправленных корректирующих и профилактических мероприятий [1–3].

Для каждого возрастного периода характерно преобладание тех или иных стрессорных факторов, и удельный вес их негативного влияния следует рассматривать с учетом возрастных и половых различий, вариабельности состояний физиологических систем ребенка [4, 5].

Цель настоящей работы — выявить факторы риска развития синдрома вегетативной дистонии (СВД) в общей популяции детей пубертатного возраста.

Проведено анкетирование 1141 подростка 12–15 лет, учащихся общеобразовательных школ. СВД выявлено у 634 подростков, мальчиков и девочек — примерно поровну. Исследование проводилось методом случайной выборки. В качестве контроля обследованы 786 подростков, относящихся к группам здоровья I–IIa.

Направленный поиск негативных влияний микросоциума, способствующих развитию нарушений вегетативного гомеостатического процесса, позволил выявить ряд неблагоприятных социально-средовых факторов. Так, в пубертатном возрасте у 70,4% мальчиков и 76,1% девочек установлена связь СВД с избыточным просмотром телевизионных программ (17,8 и 28,3% соответственно);  $k = 0,41$  (0,57 усл. ед.) и длительным сидением за компьютером у 23,5% мальчиков и 22,2% девочек (2,8 и 7,7% соответственно);  $k = 0,41$  (0,43 усл. ед.).

Значительный интерес представляло отношение обследованных подростков к физическим нагрузкам, недостаточный уровень которых признан одним из стрессорных факторов. Среди подростков с СВД 9,9% мальчиков и 7,2% девочек можно было отнести к активно занимающимся физкультурой и спортом, тогда как среди их сверстников в контрольной группе удельный вес физически активных детей был значительно выше — 68,5 и 59,2%;  $k = 0,68$  — 0,84 усл. ед.

Показан существенный вклад курения, выявленного у 65,4% мальчиков и 45,9% девочек (соответственно 21,9 и 3,8%;  $k = 0,62$  — 0,64 усл. ед.), в развитие у обследованных вегетативного дисбаланса и регулярного потребления пива у 70,3% мальчиков и 58,2% девочек (соответственно 20,6% и 8,9%;  $k = 0,43$  — 0,62 усл. ед.), что статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Необходимо подчеркнуть также избыточное потребление 34,6% мальчиков и 59,0% девочек с СВД поваренной соли (соответственно 13,7 и 11,4%;  $k = 0,53$  — 0,64 усл. ед.).

В современных условиях формирования здоровья подростков особое внимание, на наш взгляд, следует обратить на меж- и внутриличностные отношения в семье и школе, а также на характерологические особенности подростков, определяющие высокую степень риска развития СВД. Исследование, проведенное в школах города, показало негативную роль в развитии вегетативной дисфункции в пубертатном периоде таких факторов, как ощущение собственной ущербности (у 28,9%), одиночества (у 29,6%) и переживаний по поводу неразделенного чувства (у 32,0%) (в контроле 2,7, 2,4 и 9,6%;  $k = 0,46$ ; 0,46 и 0,57 соответственно). Выявлено, что 26,9% подростков встречают в семье равнодушные по отношению к себе, 25,4% испытывают непонимание, 49,3% — одиночество, а 53,4% переживают из-за материального неблагополучия семьи (2,6; 1,4; 3,4 и 7,9%;  $k = 0,47$ ; 0,54; 0,50 и 0,62 соответственно). При анализе полученных данных, становится очевидным механизм развития пограничных состояний у детей пубертатного возраста. Его двойственные начала связаны с одной стороны, со значительной лабильностью адаптационно-компенсаторного аппарата вегетативной нервной системы, обусловленной генетически детерминированным состоянием морфофункциональной перестройки организма в период формирования репродуктивной функции, что предопределяет высокую чувствительность и ранимость по отношению к факторам внешней среды. С другой стороны, это — повышенная агрессивность микросоциума, окружающего современного подростка, приводящая к тому, что даже ординарные средовые факторы способны поставить систему адаптации на грань срыва.

Результаты изучения клинических особенностей СВД показывают, что еще до появления органичных

изменений у подростков выявляются психоневротические явления — нарушения сна, раздражительность, ипохондрия, эмоциональная лабильность, утомляемость и др. Это позволяет говорить о первичном воздействии выявленных факторов риска на психовегетативную сферу ребенка, что в последующем определяет изменение функций внутренних органов и их систем.

Таким образом, компенсаторно-адаптационный аппарат вегетативной нервной системы современного подростка испытывает существенные перегрузки,

прежде всего связанные с воздействием социально-средовых факторов. Уменьшение степени их влияния должно стать основой профилактики пограничных состояний.

Санопатогенетические взаимоотношения регулируются не только средовыми воздействиями и состоянием адаптивности организма, но и в значительной мере — лечебно-коррекционными мероприятиями, направленность которых на устранение агрессивности микросоциума будет способствовать повышению их эффективности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панкова Т.Б., Панков Д.Д. Состояние вегетативной нервной системы у школьников. В кн: Проблемы подросткового возраста / Под ред. А.А. Баранова и Л.А. Щеплягиной — М., 2003. — С. 261–269.
2. Санникова Н.Е., Левчук Л.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы в комплексной оценке здоровья у детей в динамике роста // Материалы Всеросс. семинара «Современные проблемы поликлинической педиатрии». Москва–Екатеринбург., 2002. — С. 128–136.
3. Шестакова В.Н. Клиническая характеристика групп риска у детей, обучающихся в школе // Материалы Всеросс. семинара «Современные проблемы поликлинической педиатрии». Москва–Екатеринбург., 2002. — С. 89–93.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. — М.: Династия, 2003. — 511 с.
5. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровых детей. — М., 2006. — 412 с.

**Л.В. Смирнова, Е.М. Спивак**

Ярославская государственная медицинская академия

## Системная и легочная гемодинамика при тяжелой бронхиальной астме у детей

Тяжелое течение бронхиальной астмы (ТБА) наблюдается у 5–10% заболевших детей и подростков. У таких пациентов существенно снижается качество жизни, а ТБА является одной из причин инвалидизации в детском возрасте [1].

Одним из грозных осложнений ТБА считается хроническое легочное сердце (ХЛС). В патогенезе последнего ведущую роль играют длительно существующие бронхообструктивные нарушения, на фоне которых формируются легочная гипертензия и перегрузка преимущественно правых отделов сердца. Существенное значение в становлении нарушений системного и легочного кровообращения имеют побочные эффекты симпатомиметиков, широко используемых в терапии ТБА [1]. Учитывая, что клинические симптомы ХЛС проявляются уже на достаточно поздних стадиях его развития, раннее обнаружение предвестников этого осложнения становится весьма важным условием эффективности терапии ТБА.

Целью настоящей работы явилось установление характера изменений центральной и пульмональной гемодинамики при ТБА в детском и подростковом

возрасте для совершенствования ранней диагностики ХЛС.

Под наблюдением находилось 19 больных ТБА в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст  $13,2 \pm 1,4$  года), мальчиков было 12, девочек — 7. На момент обследования все пациенты находились в состоянии ремиссии и получали базисную терапию (ингаляционные кортикостероидные препараты в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия). Клинических симптомов, свидетельствующих о наличии сердечно-сосудистых нарушений, не зафиксировано ни в одном случае. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей и подростков аналогичного возраста ( $13,3 \pm 1,2$  года).

Программа обследования включала в себя стандартную электрокардиографию в 12 общепринятых отведениях, эхокардиографию с применением М-, В- и Д-режимов, реопульмонографию, пробу с дозированной изометрической физической нагрузкой с использованием кистевого динамометра. Цифровой материал обработан с применением статистической программы StatSoft, версия 6.0.

По результатам анализа стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) признаки повышенной электрической активности правого предсердия установлены лишь у 5 (26,3%) из 19 больных, правого желудочка — у 4 (21,1%). Таким образом, у большинства пациентов классических ЭКГ-симптомов ХЛС не отмечено.

Эхокардиографическое обследование позволило установить статистически значимое уменьшение размеров полости левого желудочка в обе фазы сердечного цикла. Средняя толщина задней стенки левого желудочка и суммарная масса миокарда этого отдела сердца были нормальными. Одновременно отмечалось увеличение поперечного размера межжелудочковой перегородки, выразившееся в достоверном увеличении при ТБА эхокардиографического индекса межжелудочковой перегородки / задней стенки левого желудочка ( $1,96 \pm 0,18$  против  $1,48 \pm 0,07$  у здоровых;  $p < 0,05$ ).

Размеры левого предсердия и корня аорты не отличались от таковых в контрольной группе. Нормальными были также показатели сократительной функции левого желудочка.

Диаметр правого желудочка при ТБА был увеличен и составил в среднем  $11,9 \pm 0,5$  мм (у здоровых детей —  $10,8 \pm 0,3$  мм;  $p < 0,05$ ).

Исследование в В-режиме позволило установить расширение диаметра митрального и аортального клапанов у пациентов с ТБА.

При эходоплерографии обнаружено значительное увеличение скорости наполнения левого и ускорение потока в фазу систолы — правого предсердия. Отмечалось значительное снижение градиента давления между полостью левого желудочка и аортой (до  $4,6 \pm 0,2$  мм рт. ст. в отличие от  $6,3 \pm 0,6$  мм рт. ст. у здоровых детей;  $p < 0,05$ ). Частота регургитации в области митрального, трехстворчатого и пульмонального клапанов при ТБА были значительно выше, чем у здоровых детей (соответ-

ственно 57,9 и 21,1%,  $p < 0,01$ ; 94,8 и 52,6%,  $p < 0,005$  и 73,6 и 47,4%,  $p > 0,05$ ).

Среднее систолическое давление в легочной артерии, вычисленное методом A. Kitabatake et al., составило при ТБА  $26,8 \pm 2,8$  мм рт. ст. в отличие от  $8,2 \pm 0,2$  мм рт. ст. у здоровых детей ( $p < 0,001$ ) [2].

При реопульмонографии выявлены достоверное удлинение периода напряжения правого желудочка и значительное снижение интегрального показателя пульсового кровенаполнения — реографического систолического индекса — РИС: (до  $2,08 \pm 0,17$  ед. в отличие от  $2,55 \pm 0,12$  ед.;  $p < 0,05$ ) у здоровых детей. Также изменялся аналогичный диастолический индекс. Проведение теста с изометрической физической нагрузкой продемонстрировало большую мобильность гемодинамических параметров у пациентов с ТБА. Это касалось достоверного (по сравнению со здоровыми детьми) увеличения ударного и минутного объемов кровообращения, фракции выброса. Напротив, прироста пульсового кровенаполнения легких на высоте нагрузки у больных не зарегистрировано, тогда как в контрольной группе увеличивался реографический систолический индекс.

Таким образом, исследование центральной и пульмональной гемодинамики в фазу ремиссии ТБА у детей и подростков позволяет выявить ряд доклинических симптомов формирующейся ХЛС. К ним, по нашему мнению, следует отнести: усиление биоэлектрической активности правых предсердия и желудочка, дилатацию правого желудочка со снижением его контрактильной функции, повышение среднего систолического давления в легочной артерии, уменьшение систолического и диастолического кровенаполнения легких, повышенную мобильность показателей сократительной функции миокарда левого желудочка и сердечного выброса на высоте изометрической физической нагрузки.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 2-е изд. М., 2006. — 100 с.
2. Kitabatake A., Inone M., Asao M. et al. // Circulation. — 1983. — V. 68. — P. 302–309.

## Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

**8 июля — 125 лет со дня рождения Николая Ивановича Красногорского (1882–1961)**, выдающегося российского физиолога и педиатра, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки, ученика и сотрудника И.П. Павлова. Н.И. Красногорский — лауреат Государственной премии (1952) за исследования высшей нервной деятельности у детей, лауреат премии им.

И.П. Павлова (1935). Он экспериментально установил закономерности внутреннего торможения, а также локализацию кожной и мышечной чувствительности в коре больших полушарий головного мозга. Впервые использовал метод условных рефлексов для изучения функций мозга у здоровых и больных детей. Исследовал взаимодействие сигнальных систем у детей, тормозные

условные рефлексы, условно-рефлекторные связи «на время», а также комплексную деятельность коры больших полушарий головного мозга. Обнаружил фазовые изменения в деятельности коры головного мозга у детей. Выделил типы высшей нервной деятельности детей и дал характеристики ее расстройств при ряде органических и функциональных нарушений.

Ю.А. Гаврилова, Е.М. Спивак

Ярославская государственная медицинская академия

## Динамика некоторых показателей здоровья в течение учебного года у детей, обучающихся по программе средней общеобразовательной и Вальдорфской школы

Согласно результатам Всероссийской диспансеризации детского населения, проведенной в 2002 г. среди школьников увеличивается частота разнообразных функциональных отклонений и хронических заболеваний. Эти неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья детей и подростков в значительной степени определяются влиянием современного процесса обучения, особенностью которого является существенное повышение нагрузки при дефиците учебного времени, сочетающееся со снижением двигательной активности и психоэмоциональным напряжением обучающихся [1]. В современной образовательной системе России, наряду с традиционной средней школой, появились инновационные обучающие технологии, одной из которых является Вальдорфская педагогика. В России, как и во всем мире, существуют десятки таких школ, поэтому сравнительное исследование воздействия разных типов обучения на показатели здоровья школьников следует признать своевременным.

Целью работы явилось сравнительное исследование ряда параметров здоровья в течение одного учебного года у детей, посещающих среднюю общеобразовательную и Вальдорфскую школы, для оценки влияния на них различных образовательных систем.

Обследовано 110 школьников 1–8-го классов (в возрасте от 7 до 14 лет), из которых 55 являлись учениками Вальдорфской школы (основная группа) и 55 — общеобразовательной средней школы Ярославля (контрольная группа). Для устранения возможного влияния на изучаемые показатели возрастных и половых различий дети подбирались по принципу «случай–контроль».

Программа работы включала в себя анализ клинико-анамнестических данных; определение антропометрических параметров, кистевой динамометрии, расчет специальных коэффициентов (критерия резерва и экономизации функции сердечно-сосудистой системы по Руфье, индекса уровня физического здоровья по методике Г.Л. Апанасенко, 1992), эргометрических показателей (общей физической работоспособности, реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку, индекса эф-

фективности работы сердца); оценку функционального состояния автономной нервной системы (тип исходного вегетативного тонуса и обеспечение деятельности) и статистическую обработку цифровых данных.

Каждого школьника обследовали дважды — в начале учебного года (октябрь) — в 1-й четверти и в конце его (апрель) — в 4-й четверти. Это позволило оценить динамику рассматриваемых функциональных показателей в течение учебного года.

Анализ данных биологического и социального анамнеза не выявил статистически значимых межгрупповых различий в частоте встречаемости большинства неблагоприятных факторов. Одновременно с этим у детей, посещающих Вальдорфскую школу, отмечался относительно худший психологический семейный микроклимат.

При оценке антропометрических показателей было установлено меньше случаев дизгармоничного физического развития в основной группе. Так, среди учащихся Вальдорфской школы более чем в 2 раза оказалось меньше низкорослых (10,9 против 24,5%,  $p < 0,05$ ), значительно реже встречался дефицит массы тела (соответственно 1,8 и 20,8%,  $p < 0,01$ ).

Кистевая динамометрия как в начале, так и в конце учебного года не продемонстрировала значимых различий среди школьников обеих групп. Степ-тест также не выявил достоверной разницы между ними в уровне физической работоспособности.

Совершенно иной была динамика типов ответной реакции на нагрузку у детей Вальдорфской и общеобразовательной школ. Так, если в 1-й четверти частота гипертонической реакции у обследованных была практически одинаковой (30,1 и 25,4%,  $p > 0,05$ ), то уже к окончанию 4-й четверти у школьников основной группы она регистрировалась достоверно реже (10,9 против 26,4%,  $p < 0,05$ ). Индекс эффективности работы сердца в контрольной группе к концу учебного года существенно снижался (с  $5,8 \pm 0,5$  до  $4,1 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как у учащихся Вальдорфской школы изменения были незначимыми (с  $5,0 \pm 0,5$  до  $4,0 \pm 0,5$ ,  $p > 0,05$ ).

Индекс Руфье, отражающий резерв и экономизацию функций сердечно-сосудистой системы, к окончанию 4-й четверти обнаруживал положительную динамику у 74,6% учащихся Вальдорфской и только у 39,6% учеников средней общеобразовательной школы, а отрицательную — соответственно у 10,9 и 47,2% ( $p < 0,01$ ).

Для комплексной количественной характеристики уровня физического здоровья использовался показатель, предложенный Г.Л. Апанасенко (1992). При сравнении исходных средних значений уровня физического здоровья в 2-х группах школьников достоверных различий не отмечалось ( $7,1 \pm 0,5$  и  $6,8 \pm 0,5$  балла;  $p > 0,05$ ), однако к концу учебного года разница становилась статистически значимой. Это выразилось в том, что у большинства учащихся средней общеобразовательной школы (73,6%) происходило ухудшение уровня физического здоровья и только у 13,2% — его улучшение; среди детей, обучающихся в Вальдорфской школе, соответствующие показатели составили 25,4 и 47,3% ( $p < 0,005$ ).

Обследование, проведенное в 1-й четверти, подтвердило высокую частоту синдрома вегетативной дистонии (СВД) у детей: 43,2 и 48,8% соответственно у учащихся Вальдорфской и общеобразовательной школ. Однако такой параметр функционального состояния автономной нервной системы как вегетативное обеспечение деятельности исходно был нарушен только у 13,2% детей основной группы, в контрольной группе — у 30,9% ( $p < 0,05$ ). Ухудшение вегетативного обеспечения деятельности к концу учебного года отмечено у 13,2% детей контрольной и лишь у 3,6% — основной группы ( $p < 0,05$ ). Заболеваемость острыми респираторными инфекциями и среднее число пропущенных по этой причине учебных дней оказались в группах одинаковыми.

Таким образом, можно сделать общее заключение о том, что параметры физического развития учеников Вальдорфской школы лучше, чем у их сверстников, обучающихся по общеобразовательной программе. В основной группе при сопоставлении функциональных показателей у детей в начале и в конце учебного года отмечена более благоприятная динамика, чем в группе сравнения. Это выражалось в уменьшении частоты неблагоприятных реакций на физическую нагрузку, положительных изменениях индекса резерва и экономизации функций сердечно-сосудистой системы, уровня физического здоровья, а также в отсутствии у большинства школьников данной группы ухудшения вегетативного обеспечения деятельности. Все это может свидетельствовать о более щадящем влиянии Вальдорфской педагогической системы на параметры здоровья школьников в динамике учебного года.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.Р. Кучма. Дети в мегаполисе: некоторые гигиенические проблемы. — М., 2002. — 280 с.

## ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ ЗДОРОВЬЕ РЕБЁНКА?

Правильное питание...

Режим дня...

Кислородный коктейль...



- Профилактика простудных заболеваний
- Иммуномодулирующий эффект
- Улучшение обменных процессов в организме



Экотейль - это комплект для приготовления кислородного коктейля в домашних условиях.

Интернет сайт: [www.ekotail.ru](http://www.ekotail.ru)  
Бесплатная консультация  
специалиста: 8-800-200-03-70

Рекомендовано для детей с 3-х лет  
Схема приёма: 1 стакан в день,  
10-14 дней.

# 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 не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (M) и строчные (m) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (O буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на 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 представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

- В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

## Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 132-72-04

тел./факс: (495) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru