

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Баранов А.А.

### 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

Сайгилов 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 (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: vsp@nczd.ru

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

### Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-30-43



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.

### Редколлегия

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

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

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», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1. Тел.: (495) 660-83-60  
Тираж 5000 экземпляров.  
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц – 82574  
для юридических лиц – 82575

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2008/ ТОМ 7/ № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

### РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

- 5 А.А. Баранов, С.Р. Долгова  
**ЭТАПЫ БОЛЬШОГО ПУТИ. К 245-ЛЕТИЮ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН**
- 13 А.А. Баранов, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова  
**НУЖНО ЛИ ЗАЩИЩАТЬ ДЕТЕЙ ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ?**
- СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- 18 В.Н. Садовникова, О.В. Чумакова, Н.В. Вартапетова, А.В. Карлушкина  
**ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЬМИ. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**
- 21 А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Текшева  
**ЧТЕНИЕ, КОМПЬЮТЕР И ЗДОРОВЬЕ**
- 26 В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина  
**ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 29 Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Д.В. Апаева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ С ЦИКЛОСПОРИНОМ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СИСТЕМНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**
- 35 В.П. Вавилова, О.А. Вайман, Т.Ю. Милькова  
**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**
- 40 С.И. Барденикова, О.В. Зайцева, Л.Н. Новожилова, Э.Э. Локшина, Т.И. Рычкова, В.А. Пастухова, Г.Б. Кузнецов, О.Б. Довгун, С.В. Зайцева, Т.Н. Празникова, И.Г. Степанова  
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**
- 47 С.П. Кокорева, Л.А. Сахарова, Н.П. Куприна  
**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**
- 51 В.В. Карпов, М.Г. Лукашевич, В.В. Киселев, Л.А. Сафроненко, Е.Е. Маковкина, Т.Н. Суразакова  
**ЗНАЧЕНИЕ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ И АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА**

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 56 Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Алексеева, Р.В. Денисова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова  
**ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИ-ФНО-ТЕРАПИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**
- 67 Т.Н. Сорвачева, Е.А. Пырьева, Е.Н. Кожевникова  
**ОБ ОПТИМАЛЬНОМ СОДЕРЖАНИИ ЖЕЛЕЗА В ЗАМЕНИТЕЛЯХ ЖЕНСКОГО МОЛОКА**
- 71 О.А. Матальгина  
**ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НОВЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА**
- 82 Р.Т. Сайгитов  
**ДЕЗЛОРАТАДИН В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**
- 91 С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова, Е.С. Куликов  
**РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ**
- 96 А.В. Караулов  
**ПРЕПАРАТ ПИДОТИМОД — НОВОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО В ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ И ИММУНОТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

### ЛЕКЦИИ

- 101 М.К. Осминина, Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.М. Рабиева, Г.В. Тугаринова  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**
- 105 Е.В. Серeda, Л.К. Катосова  
**МЕСТО АЗИТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ**
- 111 Е.И. Карпович  
**ГОЛОВНАЯ БОЛЬ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ**

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- 116 С.В. Макаревич  
**ОПТИМИЗАЦИЯ СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ СИНОСИТОВ**
- 118 Т.Н. Ёлкина, Е.А. Суровикина  
**СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕСНОЙ И КИСЛОМОЛОЧНОЙ СМЕСИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПИЩЕВАРЕНИЯ**
- 122 Р.М. Файзуллина, Э.Т. Хусаинова, А.А. Исмагилова, М.А. Рахматуллина  
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКО ГИДРОЛИЗОВАННЫХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 126 Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева, И.А. Громов, В.А. Баранник, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева  
**ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ**
- 129 Е.Н. Басаргина  
**СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**
- 134 М.М. Лохматов, П.Л. Щербанов  
**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**
- 137 Е.В. Ших, Н.Н. Еременко  
**ПРЕПАРАТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В РЕВМАТОЛОГИИ**

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 140 Г.М. Черняков, Л.С. Намазова  
**ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**
- 143 Р.М. Торшхоева  
**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

### ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 146 Н.В. Соболюк, Е.А. Потрохова  
**ОМСКАЯ ШКОЛА ПЕДИАТРОВ**

# Current pediatrics



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002  
Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Baranov A.A.

### 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

Saygitov R.T.

### Secretaries-general

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

### Art director

Arkhotuk A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

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

### Correspondence address

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

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

### Editorial board

Akoyev Yu.S.  
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.  
Lytkina I.N.  
Maslova O.I.  
Mikirtychyan G.L.  
Namazova L.S.

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

### Publisher

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



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

While reprinting publications one must make reference to  
the journal «**Current pediatrics**»  
Printed in the printing-office «M-Studio», № 8/1,  
2<sup>nd</sup> Frunzenskaya street, Moscow, 119146. Tel.: (495) 660-83-60  
Edition 5000 copies  
Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»  
For natural persons 82574  
For juridical persons 82575

# CURRENT PEDIATRICS / 2008/ volume 7/ № 1

## CONTENT

<b>EDITORIALS</b>	
5	A.A. Baranov, S.R. Dolgova <b>STAGES OF A LONG WAY. TO THE 245TH ANNIVERSARY OF THE SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN'S HEALTH, RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES</b>
13	A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, L.S. Namazova <b>SHOULD WE PROTECT THE CHILDREN AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION?</b>
<b>ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE</b>	
18	V.N. Sadovnikova, O.V. Chumakova, N.V. Vartapetova, A.V. Karpushkina <b>CHILDREN BORN BY HIV POSITIVE MOTHERS. WAYS OF IMPROVEMENT OF MEDICAL AND SOCIAL AID</b>
21	A.A. Baranov, V.R. Kuchma, L.M. Teksheva <b>READING, COMPUTER AND HEALTH</b>
26	V.R. Kuchma, N.A. Skoblina <b>EVALUATION COMPREHENSION OF THE CHILDREN AND ADOLESCENT PHYSICAL GROWTH IN THE COURSE OF THE POPULATION RESEARCH</b>
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
29	Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, D.V. Apayeva, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva <b>EFFICACY OF THE METHOTREXATE PULSE THERAPY AND CYCLOSPORINE IN SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS</b>
35	V.P. Vavilova, O.A. Vayman, T.Yu. Milkova <b>APPLICATION PERSPECTIVES OF THE ANTIINFLAMMATORY THERAPY IN TREATMENT OF THE LYMPHOPHARYNGEAL RING DISEASES AMONG CHILDREN IN OUTPATIENT PRACTICE</b>
40	S.I. Bardenikova, O.V. Zaitceva, L.N. Novozhilova, E.E. Lokshina, T.I. Rychkova, V.A. Pastukhova, G.B. Kuznetsov, O.B. Dovgun, S.V. Zaitceva, T.N. Prazdnikova, I.G. Stepanova <b>CERTAIN ASPECTS OF COUGH PATHOGENETIC THERAPY OF ACUTE CHILD RESPIRATORY INFECTIONS</b>
47	S.P. Kokoreva, L.A. Sakharova, N.P. Kuprina <b>ETIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND COMPLICATIONS OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN</b>
51	V.V. Karpov, M.G. Lukashevich, V.V. Kiselev, L.A. Safronenko, Y.Y. Makovkina, T.N. Surazakova <b>SIGNIFICANCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS AND ADAPTIVE CAPABILITIES OF CHILDREN WITH RECURRENT EPISODES OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS</b>
<b>LITERATURE REVIEWS</b>	
56	Ye.I. Alekseyeva, T.M. Bzarova, S.I. Valiyeva, A.M. Alekseyeva, R.V. Denisova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, Ye.G. Chistiakova <b>ANTI-TNF THERAPY PERSPECTIVES IN RHEUMATOLOGIC PRACTICE</b>
67	T.N. Sorvachiova, Ye.A. Pyryeva, Ye.N. Kozhevnikova <b>OF THE OPTIMAL IRON CONTENT IN THE FEMALE MILK SUBSTITUTES</b>
71	O.A. Matalygina <b>MEDICAL AND PREVENTIVE OPPORTUNITIES OF THE NEW GOAT MILK-BASED FOODSTUFFS FOR CHILDREN</b>
82	R.T. Saigitov <b>DESLO RATADINE IN TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS: RESULTS OF RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL</b>
91	S.N. Ivanov, Y.A. Starovoytova, L.M. Ogorodova, Y.S. Kulikov <b>THE ROLE OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATUS IN PULMONARY HYPERTENSION DEVELOPMENT AMONG CHILDREN</b>
96	A.V. Karaulov <b>PIDOTIMOD - A NEW EFFICIENT PRODUCT IN IMMUNOLOGICAL PROPHYLAXIS AND IMMUNOLOGICAL THERAPY OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN</b>
<b>LECTURES</b>	
101	M.K. Osmiinina, N.A. Geppe, N.S. Podcherniaeva, G.M. Rabiava, G.V. Tugarinova <b>DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN JUVENILE SCLERODERMA</b>
105	Y.V. Sereda, L.K. Katosova <b>ROLE OF AZITHROMYCIN IN COMPLEX TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN</b>
111	Karpovitch E.I. <b>CHILD HEADACHE: MODERN CLASSIFICATION, CLINICAL DETAILS, TREATMENT ISSUES</b>
<b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b>	
116	S.V. Makarevich <b>OPTIMIZATION OF SECRETOLYTIC TREATMENT OF ACUTE SINUSITIS</b>
118	T.N. Yolkina, Ye.A. Surovikina <b>JOINT EFFECT OF THE FRESH AND FERMENTED MILK FORMULA AMONG 6 MONTHS AGED INFANTS, SUFFERING FROM THE FUNCTIONAL DIGESTION DISORDERS</b>
122	R.M. Faizulina, E.T. Husainova, A.A. Ismagilova, M.A. Rachmatulina <b>EXPERIENCE IN USING HIGHLY HYDROLYZED MILK FORMULAS IN NUTRITION OF INFANTS WITH ATOPIC DERMATITIS</b>
<b>A DOCTOR'S AID</b>	
126	L.S. Namazova, R.M. Torshkoeva, I.A. Gromov, V.A. Barannik, E.A. Vishneva, A.A. Alekseeva <b>APPLICATION OF POLYVITAMINES IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES</b>
129	Ye.N. Basargina <b>DYSPLASIA OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE AMONG CHILDREN</b>
134	M.M. Lokhmatov, P.L. Shcherbakov <b>CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTRALUMINAL ENDOSCOPY IN DIAGNOSTICS OF DIGESTIVE TRACT DISEASES IN CHILDREN</b>
137	Ye.V. Shikh, N.N. Yeriomenko <b>NATURAL MEDICATIONS AS AN ALTERNATIVE WAY TO TREAT THE PAIN SYNDROME IN RHEUMATOLOGY</b>
<b>SHORT MESSAGES</b>	
140	G.M. Chernikov, L.S. Namazova <b>PROBLEMS AND PROSPECTS OF USING NON-MEDICATED METHODS IN THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN</b>
143	R.M. Torshkoeva <b>TREATING CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA THAT IS RESISTANT TO TRADITIONAL DRUG THERAPY</b>
<b>HISTORY OF PEDIATRICS</b>	
146	N.B. Sobotiuk, E.A. Potrokhova <b>OMSK SCHOOL OF PEDIATRICIANS</b>

А.А. Баранов<sup>1</sup>, С.Р. Долгова<sup>2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва<sup>2</sup> Российский федеральный архив древних актов, Москва

## Этапы большого пути. К 245-летию Научного центра здоровья детей РАМН

### Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,  
академик РАМН, доктор медицинских наук,  
профессор, директор Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-70-01  
Статья поступила 15.01.2008 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

1 сентября 1763 г. — исторический день в становлении отечественной педиатрии. Он является днем рождения Императорского Московского воспитательного дома.

Учреждение, сыгравшее исключительную роль в становлении государственной системы охраны здоровья детского населения в России. Более того, Воспитательный дом продолжает свою деятельность и сегодня, но уже в новом качестве — как Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук (НЦЗД РАМН).

В истории этого старейшего педиатрического учреждения России можно выделить несколько основных этапов его деятельности.

- Первый этап — дореволюционный, самый длительный — 1763–1918 гг.: это Императорский Московский воспитательный дом (со дня его основания до первой реорганизации).
- Второй этап — самый короткий — 1918–1922 гг.: в это время Московский воспитательный дом был реорганизован и превращен в две отдельные организации: Дом охраны младенца и Институт акушерства.
- Третий этап — 1922–1940 гг.: образован Научный институт охраны материнства и младенчества путем слияния Дома охраны младенца и Института акушерства.
- Четвертый этап — 1940–1998 гг.: преобразование Научного института охраны материнства и младенчества в Институт педиатрии Наркомата здравоохранения РСФСР. В 1945 г. Институт педиатрии входит в состав учреждений Академии медицинских наук.
- Пятый этап — с 1998 г. по настоящее время он существует в качестве Научного центра здоровья детей РАМН, образованного путем слияния Института педиатрии и НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков.

Еще при Петре I предпринимались попытки по «призрению сирот и незаконнорожденных». Император в 1712 г. и 1714 г. принял указы об открытии госпиталей «для зазорных младенцев, которых жены и девки рожают беззаконно». В 1761 г. в трактате «О размножении и сохранении народа российского» М.В. Ломоносов обозначил проблему сохранения жизни незаконнорожденных детей, в том числе путем создания для них специальных богаделен и домов.

Реализация этого важнейшего государственного дела выпала на долю выдающегося деятеля екатерининской эпохи И.И. Бецкого. Согласившись с его проектом, Екатерина II 1 сентября 1763 г. подписала «Манифест с приложением высочайше утвержденного проекта генерал-поручика Бецкого о учреждении в Москве Воспитательного дома с особливим гошпиталем для неимущих родительниц», в котором есть пункты о создании при нем первого в России государственного лечебного заведения для лечения младенцев:

A.A. Baranov<sup>1</sup>, S.R. Dolgova<sup>2</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow<sup>2</sup> Russian Federal Archive of Ancient Acts, Moscow

## Stages of a Long Way. To the 245<sup>th</sup> anniversary of the Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences

«Объявляем всем и каждому. Призрение бедным и попечение о умножении полезных обществу жителей, суть две верховныя должности и добродетели каждого Боголюбиваго владетеля. Мы, питая их в нашем сердце, восхотели подтвердить ныне представленный нам генерал-поручиком Бецким проект с планом о построении и учреждении общим подаянием в Москве, как древней столице империи нашей, Воспитательного дома для приносимых детей с особливим гошпиталем сирым и неимущим родительницам... И тако мы сим, как оный с планом проект во всех его частях, так представленный нам об оном доклад, высочайше confirмуя, определяем быть ему государственным учреждением...»

С самого основания Воспитательного дома большое значение придавалось медицинским аспектам деятельности учреждения. В нем предусматривался штат медицинских работников (доктора, лекари, повивальные бабки) и планировалось открытие госпиталя (больницы) для воспитанников.

Из главы I Генерального плана Воспитательного дома «О начальниках и служителях Воспитательного дома»:

«9. **Доктор.** Должен повивальным бабкам давать наставления, а в тяжких родах и самым действием им помогать, также и в госпитале трудиться в предписывании лекарств и в надзирании над всем прочим, что касаться может до его звания и должности.

10. **Лекарь.** Должность его состоит в том, чтоб приносить в дом младенцев осматривать, и разсудя прилежно по званию своему и по совести, здоровых и чистых отсылать в залу новопринесенных младенцев, а подверженных какой-либо болезни принимать в госпиталь, где он находящихся больных питомцев должен лечить и безотлучно быть. Смотря по обстоятельствам, можно иметь и не одного лекаря.

11. **Повивальные бабки.** Должны всегда при доме быть и без позволения главного надзирателя отнюдь не отлучаться. Особливо надлежит им с роженицами и с новорожденными младенцами крайне бережно обходиться, и в трудных случаях следовать наставлениям медика; лекарства же, потребные им для родильниц, имеют отпускаемы быть из аптеки того дома. При определении же в сию должность, имеют оные от доктора свидетельствованы быть» [1].

Были утверждены герб Воспитательного дома — птица-пеликан, кормящая грудью своих чад, и девиз: «Себя не жалея, питает птенцов». Для управления учреждением, находящимся под Высочайшим покровительством, создавался Опекунский совет из 6 членов и вводилась должность главного попечителя.

Разработку плана поручают знаменитому тогда архитектору Бланку, который потратил на проектирование почти год. По замыслу архитектора, предстояло соорудить целый комплекс строений, состоящий из 2 одинаковых квадратов, соединяющей их более высокой корделожи (*corps de logis*), и множества связанных между собой маленьких служебных зданий, образующих двор. Полностью проект Бланка так никогда и не будет реализован. Тем не менее, 21 апреля 1764 г. состоялось торжественное открытие Воспитательного дома. Первый камень в его основание заложила сама императрица Екатерина. По древней традиции в нем был спрятан клад: монеты и две медные дощечки с надписью:

«Екатерина Вторая, Императрица и самодержавица Всероссийская, для сохранения жизни и воспитания в пользу общества в бедности рожденных младенцев, а при том и в прибежище сирых и неимущих родительниц, повелела соорудить сие здание, которое заложено 1764 года Апреля двадцать первого дня».

В память закладки была выбита медаль; на одной ее стороне был изображен поясной портрет императрицы, на другой — изображение веры, а вверху — библейская цитата: «И вы живы будете». В честь заведения М.В. Ломоносов написал оду:

Блаженство общества всемерно возрастает;  
Монархиня труды к трудам соединяет;  
Стараясь о добре великих нам отрад,  
О воспитании печется малых чад...  
Дабы, что в отчестве оставлено презренно,  
Приобрело сему сокровище бесценно,  
И чтоб из тяжкого для общества числа  
Воздвигнуть с нравами похвальныя ремесла.  
Рачители добра грядущему потомству!  
Внемлите с радостью полезному потомству:  
Похвально дело есть убогих призирать,  
Сугуба похвала для пользы воспитать;  
Натура то гласит, повелевает вера.  
Внемлите важности монаршего примера —  
Екатерина вас предводит к чести сей,  
Спешите мудростью, как верностью, за ней.

Главным источником средств для функционирования Воспитательного дома была благотворительность — пожертвования добровольные и казенные. Так, Екатерина II пожертвовала Дому 100 тыс. рублей сразу и повелела отпускать ежегодно еще по 50 тыс. руб., давались деньги из казны и именем цесаревича Павла. Первыми и главными благотворителями были Демидовы, графы Бестужевы-Рюмины, Миних, Разумовский, княжна Анастасия Голицына. Сержант Иван Шапошников рапортовал о доставлении собранных в Архангельской губернии «от разных персон» денег для Воспитательного дома [2].

Воспитательный дом получил исключительные привилегии. Заведение освобождалось от всех пошлин и городских повинностей, могло строить собственные фабрики, заводы, мастерские и аптеки, продавать и покупать земли и дома, независимо от согласия каких-либо присутственных мест, проводить лотереи. В пользу Дома поступала четвертая часть всего сбора с «публичных позорищ», к которым относились театральные представления, балы и игры на деньги. Заведению было предоставлено право собственной юрисдикции, то есть все его служащие в делах о проступках подлежали суду только самого Учреждения.

4 декабря 1765 г. Воспитательному дому была дарована так называемая карточная привилегия. Отныне ни одна колода карт не могла продаваться в государстве без того, чтобы на ней не ставилось клеймо Воспитательного дома (герб с птицей-пеликаном на червонном тузе).

Большинство детей, попадавших в Воспитательный дом, были тяжело больны и требовали срочной медицинской помощи, о чем свидетельствует запись в бумагах историка Москвы А.Ф. Малиновского:

*«Большая часть оных (детей) по нещастию уже полумертвы, когда их приносят, другие недоношены, которые по течению природы надолго живыми быть не могут. Иногда и законнорожденные дети, тяжкими болезнями одержимые, присылаются от бедных родителей, когда уже к выздоровлению оных надежды не имеют, якобы только желали избавиться иждивением погребения. А затем еще получают за принос определенное награждение. С того времени, как таких безнадежных от других здоровых различать стали, из коих однако старанием определенного доктора и лекаря, также и смотрением надзирательницы, ежедневно несколько выздоравливают и к другим сообщаются... Явилось, что гораздо меньше детей умирают, нежели приносятся, чего ради и число оных почти ежедневно прирастает...».*

С этой целью в одном из зданий Воспитательного дома была организована больница для больных детей, «одержимых заразительными болезнями», для служителей Воспитательного дома и кормилиц в случае их болезни, а также для питомцев, возвращаемых больными из деревень. В ней размещалось 100 детских коек, работала операционная. В 1766 г. Опекунский совет подал императрице Екатерине II доклад об обеспечении детей качественным питанием из подсобного хозяйства:

*«По рассуждению надобности, чтоб младенцы хорошим и здоровым молоком питаемы были, почли мы с начала дома за неудобность покупать молока от сторонних людей, о верности коих надежными быть невозможно. Посему хотя и держали при доме сколько требовалось собственного скота, но как число питомцев наших ежедневно больше умножается, то не можно было и о том помышлять, как бы заводить в пользу дома настоящее на правилах экономических основанное скотоводство. На сей конец выписано нами в прошедшее лето от города Архангельского довольно число коров, для содержания коего и с прежде бывшими при доме взяли мы от Государственной Коллегии экономии в наем из стоящих синодальных дач называемый Красный Луг, что за рекою Москвою против Новодевичьего монастыря, с платежа на год по двести по осьмидесять по два рубля по сорока копеек оброку... дабы Ваше Императорское величество к прежним сему дому оказанным беспримерным щедротам и милостям еще и сию присовокупить, и всемилостивейшим указом повелеть соизволили помянутый Красный Луг с двадцатью близ впусе лежащими десятинами, что на вышине при реке Сетуни, которая равномерно лет синодальному ведомству принадлежала и с давних лет запахана не была как и ныне совершенно лежит без пользы, пожаловать сему дому в вечное владение на строение скотного двора и для посадки огородных овощей, в чем также немалая нужда» [4].*

Как и в Голицынской больнице, в Доме вскоре появилась своя портретная галерея [5]. С самого начала госпиталь помещался в одном из флигелей Воспитательного дома. В первый же год (1764) в этом госпитале родилось 14 детей, но уже в 1765 г. их было 75, и число больных женщин, лечившихся в госпитале, увеличивалась; к 1795 г. в госпитале родилось 303 ребенка [6]. Первым врачом в госпитале был Мартенс. Из архивных документов о нем известно, что он заботился о своих лекарях и подавал прошение о прибавке им жалования [7]. В 1768 г. больных лечил доктор Матграф [8].

В конце XVIII века в одном из зданий Воспитательного дома, так называемом окружном строении, была организована Окружная больница для служителей и питомцев. В ней размещалось 100 детских коек, была операционная. В 1799 г. в окружном строении стала работать инфекционная больница. За этот год сохранился штат Воспитательного дома, где указаны медицинские чины: доктор, акушер, штаб-лекарь, подлекарь, писарь при лазаретах и докторов; при аптеке — аптекарь, гезель, ученик, работник [9].

В архивах сохранилась Инструкция 1818 г. об обязанностях главного доктора в связи с появлением в Московском воспитательном доме детей, заболевших холерой [10].

В 1853 г. Воспитательный дом реконструировался; из строительных ведомостей видно, что подверглись ремонту докторский флигель, Окружное строение (сюда были перемещены родильный госпиталь и Повивальный институт).

В каждом лазарете предусматривались должности старшего и младшего врача. В обязанности старшего входила организация работы и ведение тяжелых больных, младший врач наблюдал остальных детей, производил манипуляции. Было предусмотрено круглосуточное дежурство одного из врачей. По данным 1871 г., в штате Московского воспитательного дома находился 31 врач. В 1797 г. император Павел I вверил высшее управление воспитательными домами со всеми принадлежавшими к ним заведениями своей супруге императрице Марии Федоровне. Именно в этом указе, данном Правительствующему сенату 2 мая 1797 г., сказано, что императрица принимает на себя главное начальство над воспитательными домами в Москве и Петербурге. С этого времени начинается для Московского дома новый период развития.

В 1873 г. больница для служителей и питомцев обоего пола Московского воспитательного дома помещается в особом здании, общем с родильным госпиталем. С одной стороны палатами она обращена на запад, с другой — коридором на восток; длина ее — 70 сажений, и, если представить ее в виде пространства, огражденного лишь наружными стенами, то она будет заключать в себе 1350 кубических сажений, но каждая палата в ней отделена от соседней капитальными стенами.

Прежде при больнице помещалась и поликлиника для приходящих детей, но в 1873 г. для увеличения вместительности больницы она была переведена в бывшую анатомическую комнату, для анатомической же комнаты было отведено особое помещение.

Больница имела ватерклозеты и проведенную внутрь здания воду; для медицинских надобностей имелись в достаточном количестве ванны; для приготовления различных препаратов и лекарств — чугунные плиты; на них же грели воду для больных и для других потребностей. Вентирировалась больница с помощью каминов и форточек в окнах коридоров и палат; при проветривании палат больных временно выводили в коридор [11].

Со временем в Воспитательном доме врачами накапливается богатый материал о течении заболеваний у детей, методах их лечения. Сотрудниками учреждения активно изучались некоторые направления клинической и социальной педиатрии. Много внимания, например, уделялось вопросам вскармливания грудных детей, в частности искусственного, — из-за нехватки кормилиц. Проводилось изучение болезней периода новорож-

денности. Была организована отдельная палата для недоношенных детей. С целью их выхаживания использовались металлические люльки с двойными стенками, между которыми наливали теплую воду. Все эти меры были, прежде всего, направлены на борьбу с высокой детской смертностью, уровень которой даже во второй половине XIX века колебался в пределах 20–25%. Причиной тому были нерациональное вскармливание, скученность, плохая вентиляция, инфекции. Работавшие перед революцией 1917 г. в Московском воспитательном доме выдающиеся деятели отечественной педиатрии Н.Ф. Альтгаузен и Г.Н. Сперанский говорили о важности преобразований в учреждении с целью снижения детской заболеваемости и смертности.

После Октябрьской революции был образован Наркомат государственного призрения, в составе которого с 1 января 1918 г. функционирует отдел охраны материнства и младенчества. В Москве этот отдел начал работать 15 апреля 1918 г., его возглавила В.П. Лебедева. Свою деятельность отдел начинает с реорганизации Московского воспитательного дома, который был преобразован в Дом охраны младенца и Институт акушерства. Были закрыты мастерские, ликвидированы подмосковные дома, куда отдавали детей на воспитание. Лечебная часть также была подвергнута реформированию, большинство медицинского персонала уволено. Вот распоряжение народного комиссара А. Винокурова от 13 мая 1918 г.:

*«Ввиду того, что существующие воспитательные дома с их питомническим промыслом не отвечают задачам социального обеспечения младенчества, являясь «морилками» грудных детей, так называемыми «фабриками ангелов», поручаю Отделу охраны материнства и младенчества при Народном Комиссариате социального обеспечения немедленно приступить к реорганизации воспитательных домов и питомнического промысла, и в первую голову Московского воспитательного дома, на началах действительной охраны младенчества» [12].*

Вместе с тем, в Доме охраны младенца создаются новые отделения различных типов: карантинное — для приема вновь поступающих детей, отделение для недоношенных — единственное в Республике, отделения для грудных детей до 3 мес с кормилицами, для детей 3–6 мес на искусственном вскармливании, для детей 1–2 лет и 2–3 лет, где проводились педагогическая работа и психологические исследования, отделение для подготовки кормилиц, единственное в Республике отделение для детей с врожденным сифилисом, молочная кухня, лаборатория клинических исследований, клиническое отделение, рентгеновский кабинет и прозекторская. Уже через год после реорганизации указом «Об установлении новых ставок служащим Московского воспитательного дома» от 5 февраля 1919 г. в действие были введены новые тарифные ставки помощников врачей и сестер милосердия [13].

В том же фонде в деле с перепиской о мероприятиях по борьбе с детской смертностью в Доме охраны младенца за 1919 г. имеется обращение к гражданам, в котором сказано:

*«Дом охраны младенца (бывший Московский воспитательный дом) в стремлении оградить здоровье и жизнь детей, приносимых ежедневно для помещения на вре-*

*менное и постоянное воспитание, обращается ко всем гражданам, матерям и отцам с горячим призывом вдуматься в нижеследующее и помочь Дому охраны младенца спасти детей» [14].*

Большую роль в сохранении лечебного заведения бывшего Воспитательного дома сыграли врачи Б.С. Вейсброд, Г.Л. Грауэрман, Г.Н. Сперанский, А.С. Лянд, А.О. Бландер [15]. В эти годы разрухи им пришлось бороться с детской смертностью. В связи с эпидемией тифа «в больницу принималось большое количество детей» [16].

Дом охраны младенца стал единственным в Советской России центром, где изучались проблемы здоровья ребенка раннего возраста и где практические врачи могли найти ответы на те или иные наболевшие вопросы, с которыми они встречались в повседневной практике. В Доме был проведен ряд научных работ, о практической ценности которых говорят уже их названия: «Уход за недоносками», «Результаты применения новейших питательных и лечебных смесей» (Т.Н. Чеботаревская), «Особые условия воспитания детей с врожденным сифилисом» (М.М. Райц), «Режим кормилиц и методы увеличения лактации» (Е.А. Ивенская), «Применение физических методов лечения у физически отсталых детей» (М.Я. Пуковская, М.М. Райц). Коллективные разработки касались методов исследования психологии ребенка раннего возраста; изучались роль рентгеноскопии и рентгенографии у детей грудного возраста применительно к ранней диагностике туберкулеза, костный сифилис у грудных детей. О результатах работы Дома можно судить по следующему показателю: детская смертность, достигавшаяся в Воспитательном доме в 1916 г. 56,5%, к 1921 г. снизилась до 34,8%.

В 1920 г. Дом охраны младенца стал называться Домом младенца им. А.И. Герцена. Из приказа по Народному комиссариату здравоохранения от 20 декабря 1935 г. известно, что за 15 лет Дом младенца «сумел стать базой для подготовки не только среднего медперсонала, но и врачей». В последние 3 года Дом младенца им. А.И. Герцена является пропедевтической клиникой 2 МГМИ, руководимой профессором Р.О. Лунц. Дом младенца им. А.И. Герцена завоевал большой авторитет среди врачей-педиатров и работников ОММ не только Москвы, но и периферии. Заимствовать методы примерной работы Дома младенца приезжают врачи со всего Союза. Советские и иностранные делегации дали ряд прекрасных отзывов о работе Дома [17]. Заведовала Домом в это время доктор Рудник Анна Григорьевна.

Родовспомогательное заведение Московского воспитательного дома было под руководством А.Н. Рахманова реформировано в том же 1920 г. в Институт акушерства, который тоже осуществлял научно-практическую работу. Возникла благодатная почва для реализации давнишней идеи Г.Н. Сперанского о создании специального учреждения, комплексно решающего проблемы охраны здоровья матери и ребенка. В 1925 г. Народный комиссариат здравоохранения обратился в Совет народных депутатов с просьбой о переименовании Дома охраны младенца и Института акушерства в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (ОММ). К письму была приложена записка «Государственный научный институт охраны материнства и младенчества НКЗ» за подписью Г.Н. Сперанского о деятельности института. Излагаем ее вкратце:

«Широко развернувшаяся с начала революции деятельность Отдела охраны материнства и младенчества требует большого количества квалифицированного медицинского персонала: врачей, сестер и акушерок. Специализация в области раннего детского возраста для врачей в данное время с громадным развитием научных достижений в этой области является невозможной в университетах, да и после окончания врачами курса в стране нет для них таких учреждений, которые могли бы дать систематическую подготовку в области микронеонатологии. Научные работы по изучению ребенка раннего возраста необходимы для разрешения целого ряда проблем, которые ставят жизнь в вопросах по вскармливанию и питанию ребенка, по уходу за матерью в период беременности, родов и послеродовом.

Все эти требования заставили Отдел охраны материнства и младенчества выступить с проектом учреждения специального Института охраны материнства и младенчества; проект был рассмотрен и одобрен Ученым медицинским советом Наркомздрава 7-го октября 1921 г., а 10-го ноября 1922 г. постановлением Коллегии Наркомздрава было утверждено положение об Институте. Для Института был использован Дом охраны младенца, который обладал всеми данными для того, чтобы стать таким научно-учебным учреждением, так как уже обладал почти всеми необходимыми для этого клиническими отделениями и лабораториями и достаточно высоко квалифицированным постоянным персоналом. Требовалось только учреждение и переустройство некоторых отделений и лабораторий для научных работ Института, что и было выполнено за последнее время.

#### **Научная деятельность института**

Научная работа Института ведется согласно плану, вырабатываемому Советом института под руководством директора и научной комиссии. Работа за эти 2 года касалась различных вопросов физиологии и патологии раннего детского возраста, гигиены родов и послеродового периода.

#### **Педагогическая деятельность Института**

1. В 1923–1924 учебном году были открыты курсы специализации врачей по раннему детскому возрасту, которые продолжаются и в текущем, 1924–1925 учебном году. Эти курсы согласно плану 1924–1925 учебного года читаются теперь по несколько измененной программе.

2. В течение каждого учебного года в Институте работали различные группы врачей, кроме постоянных:

- а) ординаторы в течение 3 лет, являющиеся по окончании стажа высококвалифицированными врачами, направляемыми в провинции в учреждения Отдела;
- б) врачи-стажеры, командированные на 1 год Наркомздравом для изучения раннего детского возраста и охраны материнства и младенчества. Большая часть врачей, окончивших стаж в прошлом году, отправлена уже в провинции на работы» [18].

10 ноября 1922 г. на заседании коллегии Наркомздрава утвердили положение о Государственном научном институте охраны материнства и младенчества (ОММ). Институт создавался на базе Дома охраны младенца. Постановлением Совнаркома от 15 апреля 1925 г. Институт

причислялся к высшим научно-исследовательским и педагогическим учреждениям с 5 кафедрами.

Директором Института ОММ был назначен профессор (в дальнейшем член-корреспондент АН СССР, действительный член АМН СССР, Герой Социалистического Труда) Г.Н. Сперанский. Здесь следует особо подчеркнуть его выдающуюся роль в истории учреждения. Это был подлинный гуманист, буквально живший интересами детей, человек, воплотивший в себе лучшие черты русского интеллигента, — образованность, душевную деликатность, чистую совесть, подлинный демократизм. Еще будучи ординатором, он в летнее время посещал Родовспомогательное заведение Воспитательного дома. В 1921–1922 гг. Г.Н. Сперанский работал старшим врачом Дома охраны младенца, с 1923 по 1934 г. он — первый директор Института ОММ, с 1948 по 1951 г. — директор Института педиатрии АМН СССР.

Г.Н. Сперанский по праву считается классиком советской педиатрии, лидером отечественной педиатрической науки 20–50-х годов XX века. Его без преувеличения можно назвать великим русским педиатром XX века. Он — видный теоретик и один из организаторов советской (государственной) системы охраны материнства и младенчества. Созданный им еще в 1910-е годы в Москве «Дом грудного ребенка» в составе стационара для грудных детей, детской консультации, молочной кухни, яслей, постоянной выставки по воспитанию грудного ребенка явился прообразом системы организации медицинской помощи здоровым и больным детям раннего возраста в Советской России.

Г.Н. Сперанский является основоположником отечественной неонатологии. Он первым в педиатрической науке высказал тезис о целесообразности наблюдения педиатра за новорожденным непосредственно в родильном доме совместно с акушером и первым в России стал работать врачом-педиатром в акушерском стационаре. Под его руководством и при активном его участии были проведены фундаментальные исследования по физиологии и патологии новорожденных детей, создано первое в России отделение для недоношенных детей, обоснованы принципы антенатальной профилактики.

В начале своей деятельности Институт занимался различными вопросами физиологии и патологии детей раннего возраста. В основу работы всех отделений, включая отделение новорожденных, было положено изучение возрастных особенностей детского организма и его реактивности. Большое внимание Институт уделял сохранению жизни и вынашиванию недоношенных детей. К числу первых достижений Института можно отнести организованное Г.Н. Сперанским комплексное изучение физиологии пищеварения и особенностей обмена веществ у детей раннего возраста, что позволило научно обосновать потребность в пищевых ингредиентах, витаминах и разработать диететику здоровых и больных детей первых 3 лет жизни. Эти работы явились основой борьбы с острыми и хроническими расстройствами пищеварения и позволили снизить детскую смертность в стране. В 30-е годы прошлого века в Институте начали исследовать хронические заболевания органов дыхания, была разработана классификация и апробированы схемы эффективного лечения различных форм пневмонии; здесь одними из первых стали применять сульфаниламиды для лечения пневмонии.

В 1940 г. Институт единый ОММ был преобразован в Институт педиатрии Наркомздрава РСФСР, а акушерско-ги-

некологическая помощь передана самостоятельному Институту акушерства и гинекологии. В 1945 г. Институт педиатрии вошел в число учреждений Академии медицинских наук СССР. Его возглавляли Ф.И. Зборовская (1934–1945), Г.Н. Сперанский (1948–1951 гг.), М.Н. Казанцева (1951–1954 гг.), О.Д. Соколова-Пономарева (1954–1960 гг.) и на протяжении 45 лет академик РАМН, профессор М. Я. Студеникин (1960–2005 гг.), с 2005 г. институт возглавляет академик РАМН, профессор А.А. Баранов.

В послевоенные годы институт продолжает развиваться как многопрофильное научно-исследовательское клиническое педиатрическое учреждение. Еще в Доме охраны младенца было обращено внимание на психическое развитие и воспитание ребенка раннего возраста. В институте создается специальный отдел по изучению этой проблемы. Написанная руководителем отдела Н.М. Щеловановым и Н.М. Аксариной монография «Воспитание детей раннего возраста в детских учреждениях» неоднократно переиздавалась и переведена на несколько иностранных языков.

В 1952 г. открывается кардиологическое отделение, которое возглавляли сначала М.Н. Казанцева, а затем академик АМН СССР, профессор О.Д. Соколова-Пономарева. В отделении большое внимание уделялось детской ревматологии; в дальнейшем на первый план вышло изучение таких заболеваний сердечно-сосудистой системы, как пороки сердца, аритмии, а также артериальной гипертензии у детей — под руководством М.Я. Студеникина и Х.М. Маркова.

Инфекционная клиника под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора А.М. Доброхотовой посвятила свои исследования актуальным в те годы инфекциям — дифтерии, кори, коклюшу, скарлатине — и внесла немалый вклад в значительное снижение заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Позже, в 60–70-е годы клиника, уже руководимая членом-корреспондентом АМН СССР, профессором С.Д. Носовым, успешно изучала респираторные вирусные инфекции, а также влияние профилактических прививок на организм ребенка.

В 1962 г. Институт переехал в новое здание на Ломоносовском проспекте, произошла структурная перестройка института, изменились его научные приоритеты и основные направления практической деятельности. Впервые в стране были созданы детские нефрологическое, гематологическое, аллергологическое, артрологическое, хирургическое отделения, гастроэнтерологическая группа, отделение функциональной диагностики, лаборатория клинической вирусологии, цитохимическая лаборатория, отделение лечебной физкультуры и спортивной медицины.

В 1962 г. в институте под руководством профессора Л.С. Лозовской создана лаборатория вирусологии, в которой были получены новые данные о становлении противовирусного иммунитета у детей в онтогенезе, участии иммунных реакций в патогенезе острых вирусных заболеваний. С 1963 г. под руководством профессора С.В. Рачинского началось всестороннее изучение затяжных, рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей, а позднее и муковисцидоза. С 1976 г. в отделении острых респираторных инфекций, возглавляемом профессором В.К. Таточенко, продолжалось изучение респираторной заболеваемости у детей, разработаны диагностические критерии и схемы лечения

различных форм бронхита, предложена новая классификация острой пневмонии. С 1963 г. в институте под руководством профессором Т.С. Соколовой и З.М. Михайловой развернулось изучение бронхиальной астмы, медикаментозной, вакцинальной и пищевой аллергии у детей. С 1983 г. работу по изучению аллергических болезней у детей продолжает член-корреспондент РАМН, профессор И.И. Балаболкин.

В 1965 г. в институте под руководством профессора М.Я. Ратнер было организовано нефрологическое отделение, которое в дальнейшем стало методическим центром по изучению различных проблем детской нефрологии. С 1969 г. нефрологическую клинику возглавляла профессор В.И. Наумова, с 1996 г. — профессор Т.В. Сергеева.

Еще в годы становления института в отделе общей патологии, руководимом Н.М. Николаевым, изучались вопросы возрастной физиологии и патологии кроветворения. Продолжила эти исследования профессор Е.Н. Мосягина, возглавившая клинко-гематологическую лабораторию. С 1968 г. в гематологической клинике под руководством профессора И.В. Кошеля изучались основные заболевания крови — лейкоз, гемолитическая и гипопластическая анемия, геморрагический диатез. В 70-е годы сложилась научная школа профессора Е.Ч. Новиковой. Последователи Т.Н. Чеботаревской, Е.А. Ивенской, Э.М. Кравец изучали функциональное состояние отдельных органов и систем, системные нарушения у недоношенных детей с различными патологическими процессами. Под руководством профессора Г.В. Яцык продолжались исследования в этом направлении с акцентом на онтогенетические, системно-физиологические аспекты.

В 1970 г. в созданной в институте (на базе гематологической лаборатории) цитохимической лаборатории, под руководством профессора Р.П. Нарциссова была установлена информативность цитохимических тестов в прогнозировании ремиссий острого лейкоза, течения сепсиса, исхода гипоксических состояний у новорожденных.

По инициативе основоположника отечественной детской хирургии члена-корреспондента АМН С.Д. Терновского в институте было создано хирургическое отделение, первым руководителем которого стал профессор А.Г. Пугачев, а с 1983 г. — профессор А.И. Лёнюшкин. В детской хирургической клинике проводились оперативные вмешательства практически на всех органах и системах организма: дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и кроветворной.

21 января 1998 г. решением Президиума РАМН образовано государственное научно-клиническое учреждение нового типа — Научный центр здоровья детей (НЦЗД) РАМН путем слияния НИИ педиатрии РАМН и Научного центра НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН. В настоящее время в состав НЦЗД РАМН входят: НИИ педиатрии (директор — академик РАМН А.А. Баранов); НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор — проф. Л.С. Намазова); НИИ гигиены и охраны здоровья детей (директор — проф. В.Р. Кучма), Свердловский филиал НЦЗД РАМН (директор — О.П. Ковтун). Центр является федеральным педиатрическим учреждением, осуществляет высококвалифицированную специализированную медицинскую помощь детям, фундаментальные научные исследования по приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, использует научно-технологический потенциал для

реализации приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Демография». Для повышения эффективности первичной медико-санитарной помощи населению России под редакцией главного специалиста-эксперта педиатра Минздравсоцразвития РФ академика А.А. Баранова подготовлены и изданы массовым тиражом «Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии» (2006) и «Руководство по первичной медико-санитарной помощи» (2006). Эти руководства отмечены первой премией Ежегодного конкурса издателей России «Книга года».

Центр имеет мощный кадровый потенциал — в его институтах работают 1028 сотрудников, в том числе 2 академика РАМН, 1 член-корреспондент РАМН, 41 профессор, 91 доктор наук и 135 кандидатов медицинских наук, 8 заслуженных деятелей науки РФ, 10 заслуженных врачей РФ, более 100 аспирантов, докторантов и ординаторов. В Центре на функциональной основе работают Федеральный научно-практический центр иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и 4 Федеральных научно-методических центра: центр реабилитации маловесных детей, центр медико-социальных проблем подросткового возраста, центр детской гепатологии, центр «Дети Севера», а также межведомственный Научный совет по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития РФ.

В последние годы Центр переоснащен технологически уникальным научным и медицинским оборудованием: в составе научно-технического комплекса есть особо значимые элементы инновационной технологической, клинической и научной инфраструктуры мирового уровня, которые обеспечивают приоритетные условия для эффективной интеграции научной, лечебной и образовательной деятельности, а также восстановительного лечения и реабилитации детей.

В Центре функционирует уникальный комплекс современных технологий диагностической визуализации, сочетающий магнитно-резонансную томографию, спиральную компьютерную томографию, цифровую рентгенографию и специализированную ангиографию, рентгеновскую денситометрию, радионуклидные исследования с использованием оригинальной гамма-камеры, а также высокоэффективные ультразвуковые и эндоскопические диагностические системы. При этом реализуются технологии внутрисветовой эндоскопии с технологией P1CE — прижизненной хроноскопии измененных участков слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта и эндоскопической хирургии.

За вклад в диагностику и лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, профессор П.Л. Щербakov награжден премией Правительства РФ в области науки и техники 2006 г.

Наиболее значимыми для детского здравоохранения являются современные высокотехнологические методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, эффективно использующиеся в Центре.

В Федеральном центре выхаживания маловесных детей создана система этапной реабилитации детей с различными формами перинатальной патологии, внедрены молекулярные методы защиты мозга (нейропротекции) с хорошим прогнозом; в 4 раза удалось уменьшить число инвалидирующих поражений мозга у новорожденных детей. Совершенствование составов заменителей грудного молока, создание новых лечебных смесей для детей с разными формами наследственной патологии (фенил-

кетонурия, галактоземия, лактазная недостаточность, пищевая аллергия и др.) позволило в 2,5 раза повысить эффективность лечения детей раннего возраста.

В Центре иммунопрофилактики НЦЗД РАМН внедрены новые виды вакцин и расширен национальный календарь прививок с включением вакцинации против гепатита А, ветряной оспы, гемофильной инфекции, краснухи и гриппа, используются новые генно-инженерные комбинированные вакцины для защиты от 4, 5 и 6 детских инфекций с минимальным риском осложнений на амбулаторном этапе, что в 3,5 раза увеличило эффективность профилактики детских инфекционных болезней.

Приоритетным непрерывно развивающимся направлением деятельности Центра, получившим широкое международное признание, является детская хирургическая гастроэнтерология (хирургия пороков развития и болезней кишечника, печени и портальной системы). Хирургическая активность только в 2007 г. увеличилась в 2,5 раза. Положительные ближайшие (94%) и отдаленные (98%) результаты операций у детей свидетельствуют о перспективности уникальных методов диагностики и хирургической коррекции этих форм патологии. С разработкой методов радикального оперативного вмешательства при полипозе кишечника стало возможным добиться выздоровления 99% больных. Уникальная реконструктивная брюшно-промежностная проктопластика позволила уменьшить число послеоперационных осложнений в 3 раза и получить положительные отдаленные результаты у 96% детей. В хирургическом отделении выполняются операции высшей категории сложности, включая уникальные авторские методики, защищенные патентами Российской Федерации.

Внедрение в урологической клинике Центра оперативной коррекции двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей обеспечило выраженный эффект в 98% случаев при отсутствии рецидивов в течение 5 лет. Выполняются уникальные операции у детей с пороками развития органов мочеполового тракта (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоспадия и др.). Уникальность таких оперативных пособий преимущественно у детей грудного возраста с использованием эндоскопических методов в 3,6 раза повышает его эффективность. В отделении эффективно используется система экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии — единственный уникальный аппарат в детских лечебных учреждениях России для дистанционного чрескожного разрушения камней в органах мочевой системы у детей.

В Центре сформулированы и представлены Президиуму РАМН основные мероприятия Федеральной целевой программы «Ревматические болезни у детей». Использование генно-инженерных технологий и современных антицитокиновых биологических агентов, иммунодепрессантов новых поколений и иммуносупрессоров позволило в 3 раза повысить эффективность лечения ревматических заболеваний у детей.

Детям с различными формами патологии печени проводятся уникальные исследования геномов 26 видов вирусов, применяются ультразвуковые методы с доплерографией сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидные и эндоскопические исследования. Неинвазивные эндоскопические и лапароскопические технологии позволили в 2,5 раза повысить эффективность лечения этих форм патологии у детей.

В Федеральном центре детской гепатологии определены показания к трансплантации печени у детей, накоплен положительный опыт применения ортотопической трансплантации печени (100% выживаемость), когда других альтернатив для сохранения жизни детей нет.

НЦЗД РАМН по существу является единственным научным центром по контролю за болезнью Гоше у детей в России и странах СНГ. Впервые проведенное в Центре патогенетическое заместительное лечение болезни Гоше очищенным ферментным препаратом альглицеразой (цередазой) обеспечивает эффект терапии в 99,6% случаев.

Внедрение новых методов специализированной диагностики с использованием пункционной биопсии почек и лечения различных форм хронического гломерулонефрита у детей позволило создать новые алгоритмы комплексной терапии и способствует достижению ремиссии у 78% пациентов. Применение аглютиновой диеты у детей с болезнью Берге позволило повысить эффективность ее лечения до 83%.

В кардиологическом отделении впервые создан единственный в стране клинический центр лечения кардиомиопатий у детей. Определены условия имплантации искусственных водителей ритма сердца при аритмиях у детей, что в 3 раза повысило эффективность предупреждения у них внезапной сердечной смерти.

Использование современных технологий контроля жизненно важных функций растущего организма обеспечило условия для совершенствования методов лечения и реабилитации при неотложных состояниях и травматических повреждениях у детей, что в 2,6 раза повысило эффективность лечения и реабилитации детей с различными травмами.

Впервые в стране в Центре создана когнитивная детская неврология. Методы этой новой научной дисциплины широко внедрены в различных неврологических центрах РФ. В психоневрологической клинике эффективно работает единственный в России и СНГ центр диагностики и поликомпонентной терапии рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний в детском и подростковом возрасте.

Учеными НЦЗД РАМН за последние 5 лет издано 70 учебников, монографий и руководств, 26 учебных пособий, 39 методических рекомендаций, 34 СанПиНа, опубликовано 1465 статей, в том числе 45 — за рубежом, получе-

но 16 патентов и подано 24 заявки на изобретения, подготовлено 39 нормативных документов федерального уровня.

В рамках приоритетного Национального проекта «Здравоохранение» на сертификационных циклах, циклах общего и тематического усовершенствования специалистов, сотрудниками кафедр, организованного впервые в стране на базе НЦЗД РАМН и ММА им. И.М. Сеченова факультета послевузовского профессионального образования педиатров (декан — профессор Е.И. Алексеева), прошли обучение сотни участковых педиатров из различных регионов России, проведено более 60 выездных консультативных приемов в детских домах, школах, интернатах.

Центр обеспечивает реализацию научных принципов здоровьесберегающих технологий в организации воспитательного и образовательного процессов, в гигиене различных видов жизнедеятельности детей и подростков, имеет базу данных, содержащую сведения о динамике здоровья московских школьников за последние 45 лет, проводит нормирование и гигиеническую регламентацию большого ассортимента различных товаров для детей.

Деятельность специалистов Центра обеспечивает общественно-значимые дополнительные научные, образовательные и кадровые программы (участие в законодательной работе в Государственной Думе, Совете Федерации, Минздравсоцразвития, подготовку докторантов и аспирантов, экспертное обеспечение деятельности ВАК Минобрнауки России).

Резюмируя вышеизложенное, подчеркнем, что приведенные выше исторические факты свидетельствуют о том, что Императорский Московский воспитательный дом, как государственное учреждение, не прекратил своего существования после Октябрьской революции, а пережив ряд реорганизаций, продолжил свою деятельность в новом качестве. Образование Научного центра здоровья детей РАМН является конечным результатом этих реорганизаций. Днем рождения НЦЗД РАМН по праву следует считать 1 сентября 1763 г. В новых исторических условиях, в новом качестве НЦЗД РАМН сохраняет и преумножает замечательные традиции отечественной научной и практической педиатрии — активно участвует в деятельности по сохранению и укреплению здоровья детей России.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. РГАДА (Российский государственный архив древних актов). Ф. 154. Жалованные грамоты. Оп. 2. Кн. 2. С. 11–12. Копия; Полное собрание законов Российской империи. — Спб., 1830. — Т. 16, № 11908. — С. 353–354.
2. РГАДА. Ф. 196. Ф.Ф. Мазурин. Оп. 1. — 1675. — Л. 125.
3. РГАДА. Ф. 197. Малиновский. Оп. 1. Д. 28. — Л. 168–168 об.
4. РГАДА. Ф. 16. Внутреннее управление. Д. 355. — 1763г. — Л. 24–25.
5. ЦИАМ (Центральный исторический архив Москвы). Ф. 108. Воспитательный дом. Оп. 1. — 1812 г. — Д. 473.
6. Майков П.М. Иван Иванович Бецкой. — СПб., 1904. — С. 203.
7. РГАДА. Ф. 196. Бумаги Воспитательного дома. Д. 1674. — Л. 29.
8. РГАДА. Ф. 196. Оп. 1. Д. 1512. — Л. 217.
9. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 1. Д. 77.
10. РГАДА. Ф. 1263. Голицыны. Оп. 10. Д. 62. — Л. 28–28 об.
11. См.: Красуский В. Краткий исторический очерк императорского Московского воспитательного дома. — М., 1878. — С. 78–80.
12. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 2. Д. 1160. — Л. 2.
13. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 2. Д. 1159. — Л. 104.
14. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 2. Д. 1160. — Л. 2, 240; Д. 159. — Л. 104; Д. 163. — Л. 7.
15. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 2. Д. 1155.
16. ЦИАМ. Ф. 108. Оп. 2. Д. 1163. — Л. 7.
17. ГАРФ (Государственный архив Российской Федерации). Ф. А-482. Оп. 1. Д. 712. — Л. 152.
18. ГАРФ. Ф. А-259. Оп. 9-б. Д. 643. — Л. 6, 7, 9.
19. ГАРФ. Ф. А-259. Оп. 9-б. Д. 643. — Л. 1.

**А.А. Баранов, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Нужно ли защищать детей от пневмококковой инфекции?

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ СТРЕПТОКОККОМ, ЯВЛЯЮТСЯ СЕРЬЕЗНОЙ ПРОБЛЕМОЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО ВСЕМ МИРЕ В СВЯЗИ С БОЛЬШОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ, ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ, ВСЕ ВОЗРАСТАЮЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ПНЕВМОКОККА (*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*) К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ТРУДНОСТЯМИ СОЗДАНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ВАКЦИН, СВЯЗАННЫХ СО СПЕЦИФИКОЙ СТРОЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ. ЕЖЕГОДНО ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПНЕВМОКОККОМ, В МИРЕ УМИРАЕТ 1,6 МЛН ЧЕЛОВЕК, 50–70% ИЗ КОТОРЫХ — ДЕТИ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ. НАИБОЛЬШАЯ ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИХОДИТСЯ НА ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 2 ЛЕТ ЖИЗНИ И ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ДРУГИЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПОВЫШАЮТ ВЕРОЯТНОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПНЕВМОКОККОМ. СУЩЕСТВУЕТ ОГРОМНОЕ МНОГООБРАЗИЕ ПНЕВМОКОККОВ (ОКОЛО 90 СЕРОТИПОВ), ОБЛАДАЮЩИХ РАЗНОЙ ВИРУЛЕНТНОСТЬЮ И ПАТОГЕННОСТЬЮ. ОЧЕВИДЕН ТОТ ФАКТ, ЧТО ВАКЦИНЫ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭТОЙ ГРОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ДОЛЖНЫ, С ОДНОЙ СТОРОНЫ, ЗАЩИЩАТЬ ОТ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ И ОПАСНЫХ СЕРОТИПОВ, А С ДРУГОЙ, — ИМЕТЬ ВЫСОКУЮ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ВАКЦИНИРУЕМОГО. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В МИРЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ 7-ВАЛЕНТНАЯ КОНЬЮГИРОВАННАЯ ПОЛИСАХАРИДНО-ПРОТЕИНОВАЯ ВАКЦИНА (PCV-7) И НЕКОНЬЮГИРОВАННАЯ ПОЛИСАХАРИДНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ 23 СЕРОТИПОВ. 23-ВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, И НЕ ЛИЦЕНЗИРОВАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ МЛАДШЕ 2 ЛЕТ, КОТОРЫЕ СОСТАВЛЯЮТ ЦЕЛЕВУЮ ГРУППУ ДЛЯ ВАКЦИНИРОВАНИЯ. В PCV-7 ВКЛЮЧЕНЫ СЕРОТИПЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ В 60–85% СЛУЧАЕВ ИНВАЗИВНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ. ВАКЦИНА ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ И ЯВЛЯЕТСЯ БЕЗОПАСНОЙ. ОНА ФОРМИРУЕТ ВЫРАЖЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ (КЛЕТОЧНЫЙ, ГУМОРАЛЬНЫЙ, МУКОЗАЛЬНЫЙ), В Т.Ч. ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ НАЗОФАРИНГЕАЛЬНОГО БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА. ДАННАЯ ВАКЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ ВЫСОКО ИММУНОГЕННОЙ ВО ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ, НО ЛИЦЕНЗИРОВАНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ГРУДНОГО ВОЗРАСТА. ПРИЗНАВАЯ ВЫСОКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПНЕВМОКОККАМИ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ, ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ PCV-7 В ДАННОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ ВОЗ ПРЕДЛАГАЕТ ВКЛЮЧАТЬ ЭТУ ВАКЦИНУ В НАЦИОНАЛЬНЫЕ КАЛЕНДАРИ ИММУНИЗАЦИИ И ИММУНИЗАЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ, ОСОБЕННО В ТЕХ СТРАНАХ, ГДЕ СМЕРТНОСТЬ ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 5 ЛЕТ СОСТАВЛЯЕТ БОЛЕЕ 50 НА 1000 ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖИВЫМИ, ИЛИ ГДЕ БОЛЕЕ 50 000 ДЕТЕЙ УМИРАЮТ ЕЖЕГОДНО.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПНЕВМОКОКК, ВАКЦИНА, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,  
академик РАМН, доктор медицинских наук,  
профессор, директор Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-70-01  
Статья поступила 19.12.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

### Бремя пневмококковой инфекции

Пневмококковая инфекция является важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2005 г. ВОЗ было установлено, что от заболеваний, вызванных пневмококком, ежегодно умирают 1,6 млн человек, в том числе 0,7–1 млн детей в возрасте младше 5 лет. Большинство из этих смертей происходит в экономически развивающихся странах, и доля детей младше 2 лет непропорционально велика. В Европе и США *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной пневмонии у взрослых. В данных регионах ежегодная частота встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых

**A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, L.S. Namazova**

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

## Should we protect the children against pneumococcal infection?

DISEASES CAUSED BY STREPTOCOCCUS ARE A SERIOUS ISSUE FOR THE HEALTHCARE WORLDWIDE IN MANY RESPECTS DUE TO THE WIDE SPREAD, HIGH LETHAL RISK IN THE EVENT OF THE SEVERE RUN, EVER-INCREASING RESISTANCE OF PNEUMOCOCCUS TO ANTIBACTERIAL THERAPY, TROUBLES WITH HIGH EFFICIENCY VACCINES AS PERTAINING TO THE SPECIAL STRUCTURE OF THE PATHOGEN. EVERY YEAR, 1.6 MLN. PEOPLE DIE OF THE DISEASES CAUSED BY PNEUMOCOCCUS WORLDWIDE, 50–70% OF WHOM ARE CHILDREN AGED UNDER 5. THE HIGHEST MORBIDITY FALLS ONTO THE INFANTS AGED 2 AND UNDER AND ELDERLY PEOPLE. HIV INFECTION AND OTHER IMMUNODEFICIENCY STATES INCREASE THE CHANCE TO GET INFECTED WITH PNEUMOCOCCUS-CAUSED DISEASES. THERE IS A WIDE VARIETY OF PNEUMOCOCCI (ABOUT 90 SEROTYPES), WHICH HAVE DIFFERENT DEGREES OF VIRULENCE AND PATHOGENICITY. IT IS EVIDENT THAT ON THE ONE HAND, VACCINES OFFERED FOR THE STRUGGLE AGAINST THIS DANGEROUS INFECTION SHOULD PROTECT AGAINST THE MOST WIDELY SPREAD AND HARMFUL SEROTYPES AND ON THE OTHER HAND, SHOULD HAVE A HIGH DEGREE OF EFFICIENCY AND SAFETY FOR THE ONE TO BE VACCINATED. TODAY, HEALTHCARE SERVICES MAKE USE OF 7-VALENT CONJUGATE POLYSACCHARIDE-ALEURONIC VACCINE (PCV-7) AND NON-CONJUGATE POLYSACCHARIDE VACCINE AGAINST 23 SEROTYPES. 23-VALENT VACCINES IS DESIGNED FOR THE ADOLESCENTS AND ELDERLY PEOPLE, YET IT IS NOT LICENSED FOR THE APPLICATION AMONG PATIENT AGED UNDER 2, WHO ARE THE PRIMARY TARGET GROUP FOR THE VACCINATION. PCV-7 INCORPORATED SEROTYPES, CAUSING INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASES AMONG CHILDREN IN 60–85% CASES. THE VACCINE IS WELL TOLERATED AND DEEMED TO BE SAFE. IT FORMS AN EXPRESS IMMUNE RESPONSE (CELLULAR, HUMORAL, MUCOSAL) AND ALSO REDUCES THE NASOPHARYNGEAL BACTERIA CARRYING. THIS VACCINE IS HIGHLY IMMUNOGENIC ACROSS ALL THE AGE GROUPS, YET IT IS NOT LICENSED FOR THE APPLICATION AMONG CHILDREN AGED UNDER 5, INCLUDING INFANTS (AGED UNDER 12 MONTHS). ACKNOWLEDGING HIGH IMPORTANCE OF DISEASES CAUSED BY PNEUMOCOCCI AMONG INFANTS, HIGH EFFICIENCY AND SAFETY OF PCV-7 IN THE GIVEN AGE GROUP, WHO SUGGESTS INCORPORATING THIS VACCINE INTO THE NATIONAL IMMUNIZATION CALENDARS AND IMMUNIZATION PROGRAMS, PARTICULARLY IN COUNTRIES WHERE MORTALITY AMONG CHILDREN AGED < 5 YEARS IS > 50/1000 LIVE BIRTHS OR WHERE > 50 000 CHILDREN DIE ANNUALLY.

**KEY WORDS:** PNEUMOCOCCUS, VACCINE, CHILDREN.

пневмококками, варьирует от 10 до 100 случаев на 100 000 населения.

Пневмония с эмпиемой и/или бактериемией, фебрильная бактериемия и менингит представляют собой наиболее часто встречающиеся проявления инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками. Пневмококки редко вызывают пневмонию без бактериемии. Вместе с тем, в развивающихся странах подобная пневмония является причиной большинства случаев смерти детей. Инфекции среднего уха, синусит и бронхит представляют собой неинвазивные и менее тяжелые проявления пневмококковой инфекции, но встречаются они чаще.

Трудно прямо определить общую частоту встречаемости заболеваний, вызываемых пневмококками, но существуют методы, позволяющие сделать это достаточно точно. Предполагается, что в развивающихся странах заболеваемость инвазивными заболеваниями, вызываемыми пневмококками, у детей младше 5 лет в несколько раз выше, чем в развитых странах. Недостаточный доступ к лабораториям с адекватными возможностями диагностики в совокупности с легким доступом к антибиотикам может приводить к недооценке частоты встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, в развивающихся странах. Определение пневмококковой этиологии пневмонии затруднено также и проблемами, связанными с установлением бактериальной этиологии заболевания.

В развитых странах случаи смерти от заболеваний, вызываемых пневмококками, встречаются в первую очередь среди пациентов старшего возраста, у которых пневмония с бактериемией характеризуется уровнем летальности 10–20%, а пневмококковая пневмония — до 60%. В группах пациентов, имеющих предрасполагающие факторы, такие как иммунодефицит, дисфункция селезенки или различные варианты хронической органной недостаточности, уровень летальности может возрастать до 50%. Недостаточно информации о частоте встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, у взрослых людей и людей пожилого возраста в развивающихся странах. Однако, в странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции этот показатель значительно увеличивается во всех возрастных группах.

Хотя пневмококковая инфекция составляет большую часть от 2 млн смертей от пневмонии у детей, использование пневмококковой вакцины, согласно позиции ВОЗ, должно являться дополнением к применению других мер контроля заболеваемости пневмонией, включая соответствующее ведение пациентов и уменьшение воздействия известных факторов риска, таких как загрязнители воздуха в помещениях, табакокурение, преждевременное отлучение ребенка от груди и недостаточность питания.

**Патогенный микроорганизм, возбудитель инфекции *S. pneumoniae*** — грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная оболочка является основным фактором вирулентности при инвазивных заболеваниях, вызываемых пневмококками. Существует около 90 определенных серотипов пневмококков, выделенных на основании различий в строении оболочки. Спектр преобладающих серотипов варьирует в зависимости от возраста, региона проживания, хотя наиболее общие серотипы идентифицированы во всем мире. Около 20 серотипов ассоциированы с более чем 80% инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками во всех возрастных группах, в том числе и у детей. Невоз-

можность установить этиологическую причину в случаях пневмонии без бактериемии не позволяет оценить распределение серотипов при этом заболевании, вызываемом пневмококками; однако, основной спектр «заинтересованных» серотипов, вероятно, сходен со спектром, наблюдаемым при инвазивных заболеваниях, вызываемых пневмококками.

В 7-валентную конъюгированную вакцину PCV-7 включены 65–80% серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания у детей. Другие пневмококковые конъюгированные вакцины с более широким содержанием серотипов (10- и 13-валентная вакцины) находятся на заключительных этапах разработки. Предполагается, что переход с 7-валентной на 10-валентную вакцину повысит долю серотипов, к которым формируется иммунитет, с 86% до 88% в США и с 74% до 84% в Европе. Соответствующее повышение в развивающихся странах Африки составит с 67% до 81%, а в некоторых регионах Азии — с 43% до 66%. Переход с 10-валентной на 13-валентную вакцину повысит долю серотипов, к которым формируется иммунитет, на 4–7% во всем мире.

Пневмококковая инфекция передается посредством прямого контакта с секретом дыхательных путей больного или здорового носителя. Транзиторная назофарингеальная колонизация — это не заболевание, а нормальный исход контакта с пневмококковой микрофлорой. Заболевание развивается либо при непосредственном проникновении инфекции в синусы или среднее ухо, аспирации в нижние дыхательные пути с развитием пневмонии, либо при проникновении в кровотоки с наличием или отсутствием высевания во вторичные очаги. Согласно исследованию Катосовой Л.К. и соавт. (2007 г.), *S. pneumoniae* высевается из зева и носа у 2,8% практически здоровых детей, в т.ч. у 7,9% детей в возрасте до 3 лет.

Устойчивость пневмококков к антибиотикам — таким как пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол — серьезная и быстро возрастающая проблема во всех странах мира. Это подчеркивает важность предотвращения заболеваний, вызываемых пневмококками, путем иммунизации. Проведение лабораторной диагностики инфекции, вызываемой *S. pneumoniae*, основанной на наличии роста на культуре, доступно в большинстве клинических микробиологических лабораторий; однако невозможность выделить микроорганизм очень часто является следствием предварительного использования антибиотиков, неправильного обращения и неправильной транспортировки образцов и использования ненадлежащих культур. Новые, быстрые диагностические тесты могут преодолеть некоторые из этих трудностей и улучшить диагностику. Серотипирование и молекулярное типирование доступны только в референс-лабораториях.

#### **7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина**

PCV-7 формирует развитие Т-клеточного иммунного ответа с индукцией иммунологической памяти, в том числе у детей. Выработка защитных антител может наблюдаться даже у пациентов с различными вариантами иммунодефицита. Более того, вакцина защищает не только от системного инфицирования и инфицирования через слизистые оболочки, но и предотвращает назофарингеальную колонизацию, тем самым уменьшая распространение возбудителя в популяции.

PCV-7, в настоящее время единственная доступная в продаже конъюгированная пневмококковая вакцина,

лицензирована более чем в 70 странах мира. Она была внедрена в общепринятую программу по иммунизации детей в США в 2000 г., а впоследствии и в десятках других индустриальных стран. Каждые 0,5 мл PCV-7 содержат 2 мкг капсулярных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F, 2 мкг олигосахаридов серотипов 18C и 4 мкг полисахаридов серотипа 6B. Каждый из этих серотипов конъюгирован с нетоксичным дифтерийным белком CRM 197 и адсорбирован на фосфате алюминия с целью усиления иммунного ответа. Тиомерсал в качестве консерванта не используется.

В эру до вакцинации, серотипы, включенные в вакцину, представляли приблизительно 86% инвазивных штаммов *S. pneumoniae* в педиатрической практике в США. Серотип 6A, который не включен в вакцину PCV-7, является близкородственным по отношению к серотипу 6B. Серотип 6B обеспечивает частичную защиту от инфекции, вызванной серотипом 6A, таким образом, увеличивая антигенное разнообразие вакцины.

Нельзя смешивать вакцину PCV-7 в одном шприце с другими вакцинами. Она не переносит низких температур и должна храниться при температуре 2–8°C. Первый цикл PCV-7 состоит из внутримышечного введения 3 доз детям с интервалом, по крайней мере, в 4 недели, начиная с возраста 6 недель и далее. Вакцина может быть назначена одновременно с другими вакцинами программы иммунизации, при условии, что используются различные шприцы и места инъекций. Вакцинация детей в возрасте 6, 10 и 14 недель в развивающихся странах так же иммуногенна, как и вакцинация детей в возрасте 2, 4 и 6 мес в развитых странах. Вспомогательная доза, назначаемая после достижения 12 мес, может улучшить иммунный ответ и особенно влияет на назофарингеальное носительство. В некоторых развитых странах применяется схема, основанная на введении 2 доз в младенческом возрасте (например, в возрасте 2 и 4 мес) и третьей дозы в возрасте 12–13 мес.

В крупномасштабном исследовании в США было показано, что защитный иммунитет от инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, включенными в PCV-7, составлял 97% (95% доверительный интервал 83–100%) среди детей, получивших не менее 3 доз, и 94% (80–99%) среди детей, получивших, по крайней мере, 1 дозу вакцины. Более того, сообщалось о снижении заболеваемости пневмококковой инфекцией до 89% (74–96%) при последующем назначении хотя бы 1 дозы вакцины.

Через 1 год после внедрения PCV-7 в национальную иммунизационную программу в США частота инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, включенными в вакцину, у вакцинированных детей младше 1 года уменьшилась на 100% (87–100%). Через 3 года заболеваемость снизилась на 84% у детей в возрасте до 1 года, на 52% у взрослых в возрасте от 20 до 39 лет, на 27% у лиц старше 60 лет. Согласно данным последующих наблюдений, через 2 года после внедрения вакцины отмечалось снижение частоты инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, и у детей в возрасте до 5 лет — на 75%. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми заболеваниями у детей старше 5 лет, не вакцинированных PCV-7, вероятно, связано со снижением трансмиссии от вакцинированных детей более младшего возраста — явление, известное как «непрямой иммунитет» или «групповой иммунитет». В США 68% всех предотвращенных инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, связано с этим непрямым эффектом.

Плановая вакцинация детей с применением PCV-7 была введена в США в 2000 г. Частота пневмококковых инфекций с тех пор существенно снизилась. А оценка влияния этой программы вакцинации на частоту госпитализаций по поводу пневмонии любой этиологии, включая пневмококковую инфекцию, была установлена С. Grijalva и соав. (2007). Ими были взяты данные крупнейшей в США базы данных по госпитализированным больным — «Nationwide Inpatient Sample». Главным критерием оценки служила частота госпитализаций по поводу пневмонии (любой этиологии и пневмококковой). Частоту ежемесячных госпитализаций в течение нескольких лет после внедрения вакцинации PCV-7 сравнивали с расчетной частотой госпитализаций до внедрения вакцины в практику (на основании данных за 1997–1999 гг.). Частоту госпитализаций в течение первого года вакцинации (2000 г.) при проведении анализа не учитывали, для сравнения использовали частоту госпитализации по поводу обезвоживания. Были получены следующие результаты. В программу вакцинации были включены дети младше 2 лет. К концу 2004 г. частота госпитализации по поводу пневмонии любой этиологии в этой группе детей уменьшилась на 39% (22–52%). Ежегодное снижение частоты госпитализации по поводу пневмонии любой этиологии в среднем на 506 (291–675) случаев на 100 000 детей младше 2 лет позволило сократить число госпитализаций в 2004 г. примерно на 41 000 случаев. За 8 лет наблюдения 10 659 детей младше 2 лет (2% от общего числа детей этого возраста) были госпитализированы с диагнозом пневмококковая пневмония; к концу наблюдения это число уменьшилось на 65% (47–77%), что выразилось в снижении частоты госпитализации в 2004 г. на 17 случаев на 100 000 детей младше 2 лет. Частота госпитализации по поводу обезвоживания среди детей младше 2 лет оставалась неизменной на протяжении всего периода наблюдения. Данные об уменьшении числа госпитализаций по поводу пневмонии любой этиологии у детей младше 2 лет позволяют оценить, насколько может быть снижена распространенность пневмококковой пневмонии у детей в США с помощью вакцинации. Полученные данные подтверждают результаты других исследований о положительном эффекте вакцинации детей конъюгированной пневмококковой вакциной.

Имеется относительно мало информации о результатах иммунизации у детей вакциной PCV-7 в развивающихся странах. Однако, сходные результаты иммуногенности и эффективности, наблюдаемые при использовании PCV-7 в индустриальных странах и соответствующих антигенов в вакцине PCV-9 (PCV-7 плюс серотипы 1 и 5, того же производителя) в развивающихся странах, объясняют экстраполяцию действия вакцины PCV-9 к таковой PCV-7. В ходе рандомизированного контролируемого исследования в Гамбии было обнаружено, что эффективность трех доз PCV-7 против инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, включенными в вакцину, составляет 77% (51–90%), а эффективность против инвазивных заболеваний, независимо от серотипа, составляет 50% (21–69%). В подобном исследовании в Южной Африке обнаружено, что эффективность защиты против инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, включенными в вакцину, у ВИЧ-негативных детей составляет 83% (39–97%), а у ВИЧ-положительных детей эффективность составляет 65% (24–86%).

Оценка эффективности вакцины против подтвержденной пневмококковой пневмонии затруднена из-за отсутствия

чувствительных и специфичных методов установления этиологии в случаях пневмонии без бактериемии. Следовательно, исследования фокусируются на оценке общей эффективности вакцины в профилактике пневмонии, выявляемой при рентгенологическом исследовании, независимо от этиологии. Было отмечено уменьшение встречаемости пневмонии, выявляемой при рентгенологическом исследовании, у детей в США, получивших 3 дозы вакцины в младенческом возрасте и 1 поддерживающую дозу в возрасте от 12 до 15 мес, на 30,3% (10,7–45,7%) при анализе в группах участников, прошедших исследование по протоколу, и на 25,5% (6,5–40,7%) при анализе исходных групп.

Эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины против пневмонии была установлена также и на примере развивающихся стран. В исследованиях PCV-9, упомянутых ранее, эффективность вакцины составляла 35% (26–43%) в Гамбии и 20% (2–35%) в Южной Африке при использовании стандартов ВОЗ для рентгенологически подтвержденной пневмонии. В этих исследованиях было показано, что защита от пневмонии, диагноз которой устанавливался клинически, незначительна, но у детей в Гамбии отмечалось снижение общей смертности на 16% (3–28%) после вакцинации PCV-9. В клинических исследованиях на Филиппинах была показана эффективность экспериментальной 11-валентной пневмококковой вакцины против рентгенологически подтвержденной пневмонии у детей младше 24 мес — снижение заболеваемости на 22,9% (1,1–41,2%) и у детей младше 12 мес — на 34% (4,8–54,3%). Применение вакцины не влияло на клинические проявления пневмонии (кашель и тахипноэ).

Большую часть антимикробной устойчивости против пневмококковой инфекции объясняют 5 серотипов вакцины PCV-7. С точки зрения увеличения доли лекарственно-резистентного пневмококка, вызывающего инвазивные заболевания, вакцина, которая уменьшает как количество инвазивных заболеваний, так и носительство патогенных, потенциально лекарственно-резистентных серотипов, является весьма ценной для здравоохранения. После внедрения вакцины PCV-7 в США уровень инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых пенициллин-резистентными штаммами, у детей уменьшился на 80%. В Южной Африке в клиническом исследовании экспериментальной 9-валентной конъюгированной вакцины наблюдалось снижение уровня инвазивных заболеваний, вызываемых пенициллин-резистентными штаммами, на 67%, а также снижение инвазивных заболеваний, вызываемых штаммами, резистентными к триметоприм-сульфаметоксазолу, на 56%.

Хотя иммунизация вакциной PCV-7 предотвращает назофарингеальную колонизацию штаммами, содержащимися в вакцине, в клиническом исследовании по профилактике острого среднего отита в Финляндии было отмечено, что преимущество от уменьшения частоты заболеваний частично компенсируется увеличением частоты заболеваний, вызываемых не содержащимися в вакцине серотипами пневмококка и *Haemophilus influenzae*. В США смена заболеваний не встречалась в клинических исследованиях, где в качестве конечной точки использовалось инвазивное заболевание, вызванное пневмококком. Однако, длительное увеличение частоты инва-

зивных заболеваний, вызываемых серотипами пневмококка, не включенными в вакцину, наблюдалось в контролируемых исследованиях после широкого использования вакцины; это увеличение было незначительным по отношению к существенному снижению уровня заболеваний, вызываемых штаммами пневмококка, включенными в вакцину.

В настоящее время стоимость вакцинации PCV-7 в развитых странах оценивается в 32–166 тыс. \$ США на сохраненный год жизни, на основании оценки только прямых эффектов вакцины. Если принимать во внимание непрямые эффекты вакцины (такие как влияние на невакцинированное население), рентабельность значительно повышается. Анализ, проведенный в феврале 2007 г., показал, что использование пневмококковой вакцинации в объеме, эквивалентном объему вакцинации в применении коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины, может предотвратить 262 000 смертей в год среди детей в возрасте 3–29 мес в 72 развивающихся странах, получающих помощь Глобального альянса по вакцинации и иммунизации. Это будет составлять 7% смертей детей данной возрастной группы в странах, входящих в альянс и предотвратит 8,34 млн. потерянных лет здоровой жизни ежегодно. Если каждый ребенок будет вакцинирован с использованием предполагаемой схемы, до 407 000 случаев смерти может быть предотвращено ежегодно. При стоимости одной дозы, составляющей 5 \$, общая стоимость вакцинации составит 838 \$ США или 100 \$ США в пересчете на количество предотвращенных потерянных лет здоровой жизни. Предполагается, что при использовании в качестве критерия оценки отношения роста валового внутреннего продукта на душу населения к числу предотвращенных потерянных лет здоровой жизни, вакцинация будет обладать высокой экономической эффективностью в 68 из 72 стран. Так как стоимость предотвращенных потерянных лет здоровой жизни увеличивается с уменьшением уровня детской смертности, наименьшее отношение стоимости к числу предотвращенных потерянных лет здоровой жизни будет наблюдаться в странах с самой высокой детской смертностью.

PCV-7 тестировалась в клинических исследованиях в различных регионах мира, и было доказано, что она является безопасной и хорошо переносится даже при применении у детей, инфицированных ВИЧ. В исследованиях, проводимых в США, где более 20 млн детей были вакцинированы, не было выявлено значительных нежелательных реакций. Однако сообщалось о развитии легкой отечности и болезненности в месте инъекции и преходящей гипертермии  $\geq 39^\circ\text{C}$  в 4,7% случаев. Нет данных об увеличении частоты и тяжести побочных реакций после введения последующих доз. Единственным противопоказанием к иммунизации вакциной PCV-7 является тяжелая реакция гиперчувствительности при предыдущем введении вакцины. Безопасность PCV-7 была оценена Всемирным рекомендательным комитетом ВОЗ по безопасности вакцин в ноябре 2006 г. Комитет сделал вывод, что, по имеющимся данным, вакцина PCV-7 и другие пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными. Однако, как при внедрении любой новой вакцины, необходимо продолжение наблюдений для выявления возможных побочных эффектов.

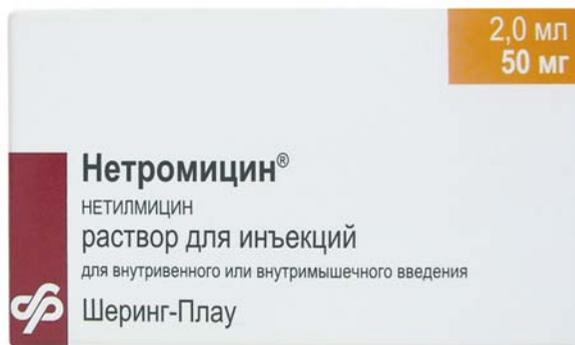
“...мои пациенты – самые маленькие...  
 для них жизнь только началась,  
 иногда даже раньше ожидаемого срока.  
 И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Такой препарат должен быть в моем арсенале

## **Нетромицин® 50 мг** нетилмицин

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



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

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин), Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных), тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекция почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные 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 потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

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

Для медицинских специалистов

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

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

 Шеринг-Плай

SP-PR-NET-04-08/07

В.Н. Садовникова<sup>1</sup>, О.В. Чумакова<sup>2</sup>, Н.В. Вартапетова<sup>2</sup>, А.В. Карпушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Департамент медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> Институт здоровья семьи, Москва

## Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями. Пути совершенствования медико-социальной помощи

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННОГО НА ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ), СРЕДИ ДЕТЕЙ, ИХ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРОБЛЕМ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ «ОТКАЗНЫХ» ДЕТЕЙ. ПОКАЗАНО, ЧТО В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ ОТМЕЧАЕТСЯ СТОЙКАЯ ТЕНДЕНЦИЯ К РОСТУ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЗА СЧЕТ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЬМИ. ЧИСЛО ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ, В 2000–2006 ГГ. УВЕЛИЧИЛОСЬ В 9 РАЗ. У 43,6% ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЬМИ, ИМЕЛИСЬ СУЩЕСТВЕННЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ, 21,6% ДЕТЕЙ ПЕРЕВОДИЛИСЬ НА 2-Й ЭТАП ВЫХАЖИВАНИЯ. ВЫЯВЛЕН ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ МЕРТВОРОЖДЕНИЙ, А ТАКЖЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЬМИ. ПРИ НАМЕТИВШЕЙСЯ ТЕНДЕНЦИИ К УМЕНЬШЕНИЮ ЧИСЛА ОТКАЗОВ ОТ ДЕТЕЙ КАК В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ, ТАК И СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ, АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО ТАКИХ СЛУЧАЕВ В ПОСЛЕДНЕЙ ГРУППЕ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ. ДЕТИ, ОСТАВШИЕСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ, НАХОДЯТСЯ В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ В ИЗОЛЯЦИИ И НЕ ПОЛУЧАЮТ НЕОБХОДИМУЮ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ДЕТИ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ, СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ.

18

### Контактная информация:

Садовникова Валентина Николаевна,  
кандидат медицинских наук,  
заместитель начальника отдела  
Департамента медико-социальных  
проблем семьи, материнства и детства  
Минздравсоцразвития России  
Адрес: 127994, Москва,  
ГСП-4, Рахмановский пер., д. 3,  
тел. (495) 692-30-44  
Статья поступила 11.06.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

По данным UNAIDS в мире живет 1,2 млн детей и 14,8 млн женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или страдающих от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), вызванного этим вирусом. Ежегодно женщины с ВИЧ-инфекцией рожают около 600 тыс. инфицированных новорожденных. У детей СПИД является одной из 6 наиболее частых причин смерти. Инфицирование ВИЧ у 75–80% детей отмечается вследствие перинатального контакта и примерно у 20% детей — через кровь, ее препараты и инфицированные иглы [1].

Охрана здоровья матерей и детей — одно из приоритетных направлений государственной социальной политики, деятельности Правительства Российской Федерации (РФ) на долгосрочную перспективу [2]. В последние годы достигнуты определенные успехи в снижении детской инфекционной заболеваемости, однако проблемы ВИЧ-инфекции у детей, профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, социальной адаптации детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями, является наиболее острой и актуальной в РФ [3–5]. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в России на 30.06.2006 г. было зарегистрировано 2380 ВИЧ-инфицированных

V.N. Sadovnikova<sup>1</sup>, O.V. Chumakova<sup>2</sup>, N.V. Vartapetova<sup>2</sup>,  
A.V. Karpushkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ministry of Public Health and Social Development  
of the Russian Federation, Department of Medical  
and Social Problems of Family, Motherhood  
and Childhood

<sup>2</sup> Family Health Institute, Moscow

## Children born by HIV positive mothers. Ways of improvement of medical and social aid

RESULTS OF COMPLEX RESEARCH AIMED AT THE STUDY OF DYNAMICS OF INCIDENCE AND MORTALITY CAUSED BY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) AMONG CHILDREN, THEIR MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS, PROBLEMS OF SOCIAL ADAPTATION OF REJECTED CHILDREN, ARE PRESENTED. IT IS SHOWN THAT IN THE DYNAMICS OF HIV INCIDENCE AMONG CHILDREN A STEADY GROWTH TREND IS OBSERVED, MOSTLY DUE TO CHILDREN BORN BY HIV POSITIVE MOTHERS. THE NUMBER OF HIV POSITIVE CHILDREN DUE TO PERINATAL TRANSMISSION, INCREASED BY 9 TIMES IN 2000–2006. 43.6 PER CENT OF CHILDREN BORN BY HIV POSITIVE MOTHERS HAD SIGNIFICANT DEVIATIONS IN THE HEALTH STATUS, 21.6 PER CENT OF INFANTS WERE TRANSFERRED TO THE 2ND STAGE OF NURSING. HIGH LEVEL OF STILLBIRTHS, PERINATAL AND EARLY NEONATAL MORTALITY OF INFANTS BORN BY HIV POSITIVE MOTHERS, WAS OBSERVED. THOUGH THERE IS A CERTAIN TREND OF DECREASING THE NUMBER OF REJECTED CHILDREN BOTH IN THE GENERAL POPULATION AND AMONG HIV POSITIVE MOTHERS, THE ABSOLUTE NUMBER OF SUCH CASES IS INCREASING IN THE LATTER GROUP. CHILDREN ABANDONED BY THEIR PARENTS IN MOST CASES ARE ISOLATED AND DO NOT RECEIVE THE NECESSARY SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL AID.

**KEY WORDS:** HIV INFECTION, CHILDREN, PERINATAL MORTALITY, SOCIAL ADAPTATION.

детей, из них инфицированных ВИЧ вследствие перинатального контакта 1106 (46,5%) детей, больных СПИДом — 215 детей, при этом умерли от СПИДа 142 ребенка [6]. Целями настоящего исследования были изучение распространенности ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, формулирование их медико-социальной характеристики для обоснования мер оптимизации профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, улучшения качества оказания им медико-социальной помощи.

Проведен анализ государственных статистических данных — формы № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» в РФ и субъектах страны за 2000–2006 гг. Кроме того, проведен анализ 1457 историй родов у ВИЧ-инфицированных женщин, которым была оказана медицинская помощь в родовспомогательных учреждениях Иркутской, Мурманской, Оренбургской, Пермской, Тюменской областей, Алтайском, Хабаровском и Красноярском краев в 2002–2005 гг.

Анализ данных официальной статистической отчетности показал, что за период регистрации ВИЧ-инфекции в РФ число ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 0–17 лет включительно составило 4988 человек, из них 2310 (46,3%) — дети в возрасте 0–14 лет. В данной группе доля инфицированных вследствие перинатального контакта составила 90,6% ( $n = 2093$ ), Среди них каждый 2-й ребенок был инфицирован в момент обследования в возрасте от 0 до 4 лет (рис. 1).

В динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, отмечается стойкая тенденция к росту. В период 2000–2006 гг. число детей, у которых подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции вследствие перинатального контакта, увеличилось в 9 раз (с 68 детей в 2000 г. до 603 — в 2006 г.; рис. 2). Частота передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку составила 11%, но в ряде субъектов страны этот показатель в 2–3 раза превышал среднероссийский.

В 2006 г. умерли 39 ВИЧ-инфицированных детей, в том числе 32 ребенка — в возрасте 0–14 лет, в 2005 г. — соответственно 28 и 23 ребенка.

ВИЧ-инфекция среди детей регистрируется на всей территории РФ. Наибольшее число, инфицированных ВИЧ вследствие перинатального контакта, составило 61,3% ( $n = 1361$ ) и зарегистрировано в Приволжском — 21,8% ( $n = 483$ ), Центральном — 20,2% ( $n = 448$ ) и Уральском — 19,2% ( $n = 430$ ) федеральных округах (рис. 3). Число ВИЧ-инфицированных детей, нуждающихся в антиретровирусной (АРВ) терапии, ежегодно возрастает.

Рост числа детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, связан с увеличением в асоциальном контингенте доли молодых женщин, что определяет значительный (по сравнению с общей популяцией) удельный вес женщин, не наблюдающихся в связи с беременностью в лечебных учреждениях [7].

На здоровье будущего ребенка существенное влияние оказывает здоровье матери. Комплексная оценка состояния здоровья ВИЧ-инфицированных женщин, беременность которых закончилась родами (по данным анализа 1457 историй родов), показала, что у каждой 3-й ВИЧ-инфицированной женщины, закончившей беременность родами, выявляются инфекции, передающиеся половым путем: сифилис (2,8%), гонорея (0,2%), хламидиоз (4,6%), герпес (9,2%), уреоплазма (6,5%), трихомониаз (6,4%), кандидоз, микоплазма, токсоплазма, цитомегалоривусная инфекция (6,9%). В структуре заболеваний наиболее значимы вирусные гепатиты (ВГ) в 48% случаев, в том чис-

Рис. 1. Возрастная структура ВИЧ-инфицированных детей в Российской Федерации

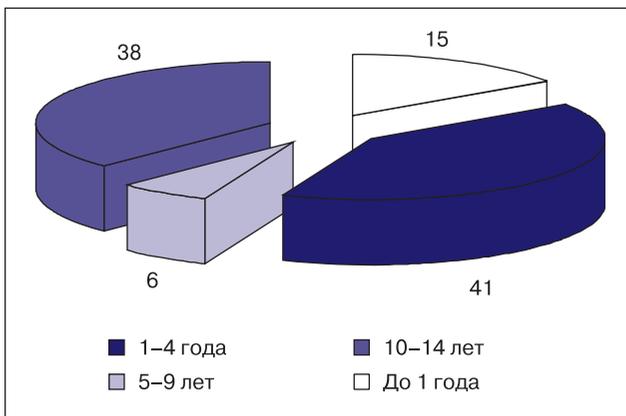


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями

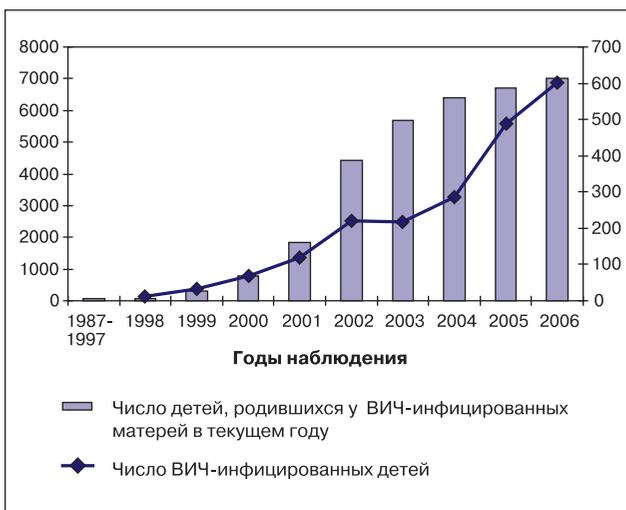
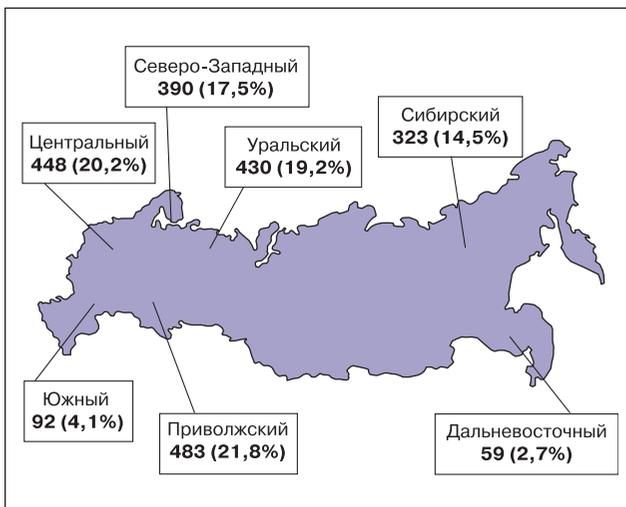


Рис. 3. ВИЧ-инфекция у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, в Федеральных округах РФ на 31.12.2006 г. (в %)



ле ВГ тип В (2,3%), ВГ тип С (39,9%), их сочетание (5,7%), наркомания (27,6%), алкоголизм (0,7%), различные психические расстройства — эпилепсия, олигофрения, нейротоксическая энцефалопатия (0,5%).

Использование наркотиков ВИЧ-инфицированными женщинами является ведущей причиной отказа от приема

АРВ-препаратов с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Сопоставление таких показателей, как наличие АРВ-профилактики во время беременности и опыт использования инъекционных наркотиков, показало, что прием наркотиков является фактором риска отказа от АРВ-препаратов. Принимали указанные препараты во время беременности 51% женщин, не использовавших наркотики, и 37% женщин с опытом их применения ( $p < 0,001$ ), что значительно снижает эффективность профилактики инфицирования ВИЧ ребенка.

При оценке состояния здоровья детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, у 43,6% новорожденных выявлены серьезные отклонения в состоянии здоровья, 21,6% детей переведены на 2-й этап выхаживания. У каждого 2-го новорожденного установлены гипотрофия, неврологические заболевания. В этой группе у детей выявлены инфекционные заболевания, в том числе врожденный сифилис (9,4%), сердечно-сосудистые (4,1%), урологические (0,2%), респираторные (10,8%) заболевания, врожденные пороки развития (3,6%), другая патология (абстинентный синдром, гемолитическая болезнь, конъюгационная желтуха, дисплазия тазобедренных суставов, цефалогематома) — в 26,5% случаев.

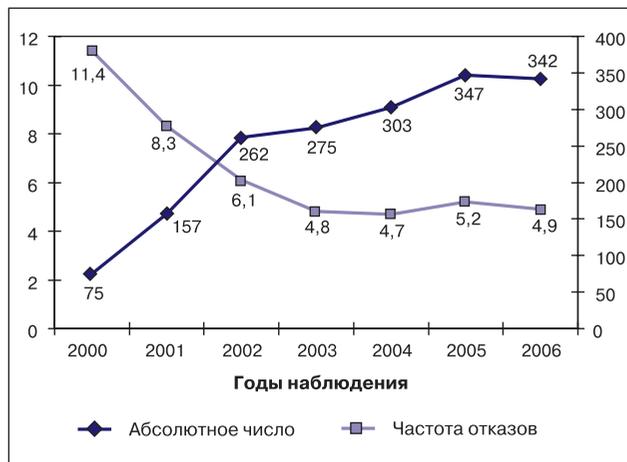
Показатель перинатальной смертности среди детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции, и составляет 24,3 на 1000 родившихся живыми и мертвыми (мертворождаемость — 17,6%; ранняя неонатальная смертность 6,5%). Следует отметить значительные региональные колебания указанного показателя. В регионах с большим количеством родов среди ВИЧ-инфицированных женщин (Иркутская, Самарская области) перинатальная смертность в отдельные годы превышала 40%.

Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, преимущественно получали искусственное вскармливание, рекомендованное как один из методов профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции. На грудном вскармливании от нескольких дней до нескольких месяцев находились только 3,9% детей.

В последние годы наметилась тенденция к уменьшению числа случаев отказов от детей как в общей популяции, так и среди ВИЧ-инфицированных матерей. Несмотря на то, что удельный вес «отказных» новорожденных снизился с 11,4% в 2000 г. до 4,9% в 2006 г., их абсолютное количество увеличивается (рис. 4).

Вопросы социальной адаптации детей, живущих с ВИЧ, в том числе детей-сирот, являются крайне актуальными и сложными. Дети, оставшиеся без попечения родителей,

Рис. 4. Количество «отказных» детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями



особенно нуждаются в психологической помощи, социальной поддержке. В Калининграде, Санкт-Петербурге, Самарской области, Алтайском крае созданы учреждения для ВИЧ-инфицированных детей, в которых они получают комплексную реабилитационную и социальную адаптацию. Накопленный в этом направлении опыт показал, что при соответствующей подготовке педагогического и медицинского персонала, развитии сети социальных служб и их взаимодействия обеспечивается возможность воспитания и обучения таких детей в домах ребенка, детских домах, образовательных учреждениях, в том числе и общего типа. В этой связи важной задачей здравоохранения является разработка стандартов социальных услуг, а также механизмов межведомственного взаимодействия по профилактике социального сиротства и жизнеустойчивости «отказных» детей.

Таким образом, установлено, что в РФ сохраняются неблагоприятные тенденции в виде увеличения заболеваемости и смертности детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Более 40% таких детей имеют серьезные отклонения в состоянии здоровья, связанные, в том числе, с низким социальным статусом матерей, высокой частотой у них сопутствующих заболеваний, распространенностью наркомании. Наметилась тенденция к уменьшению числа случаев отказов от детей среди ВИЧ-инфицированных матерей. В этой ситуации вместе с продолжением работы по профилактике сиротства, необходимо разработать комплексную программу по социальной поддержке этой категории детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция, клиника и лечение. — СПб., 2000. — С. 309.
2. Доклад о состоянии и тенденциях демографического развития Российской Федерации. — М.: Права человека, 2001. — С. 26.
3. Представление помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Протоколы ВОЗ для стран СНГ. Версия 1. — 2004. Доступно на <http://www.euro.who.int/document/e83863r.pdf>.
4. Папаян А.Г. и соавт. Быстрая оценка и анализ мероприятий по противодействию ВИЧ/СПИДа в особо уязвимых группах молодых людей и подростков / Материалы конференции по вопросам

ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. — М., 2006. — С. 90.

5. Руководство по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку // Проект «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 24–25.
6. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. и др. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. — М., 2007. — № 29. — С. 19.
7. Рахманова А.Г., Акатова Н., Кисин Д. и др. ВИЧ-инфицированные родильницы. Различия у женщин с дородовым и без дородового наблюдения / Материалы конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. — М., 2006. — С. 92.

**А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Текшева**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Чтение, компьютер и здоровье\*

ШИРОКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ СРЕДСТВ ИНФОРМАЦИИ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ И ПРОВЕДЕНИИ ДОСУГА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СТАВИТ ПЕРЕД ГИГИЕНИСТАМИ И ФИЗИОЛОГАМИ НОВЫЕ ЗАДАЧИ ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЬЮТЕРНЫХ ЗАНЯТИЙ НА ЗДОРОВЬЕ, А ТАКЖЕ ПО ОБОСНОВАНИЮ И РАЗРАБОТКЕ СПОСОБОВ ОФОРМЛЕНИЯ И ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ С ПОЗИЦИЙ УДОБОЧИТАЕМОСТИ И РЕГЛАМЕНТАЦИИ РЕЖИМОВ ОБУЧЕНИЯ. В НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ УЧАЩИХСЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБОВ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ (НА ЭКРАНЕ И НА БУМАЖНОМ НОСИТЕЛЕ), ПО ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ЗАНЯТИЙ С КОМПЬЮТЕРОМ, ДАНЫ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА СОВРЕМЕННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ УЧЕБНИКОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ЧТЕНИЕ, КОМПЬЮТЕРЫ, ЭЛЕКТРОННЫЕ УЧЕБНИКИ, ЗДОРОВЬЕ.

### Контактная информация:

Текшева Любовь Михайловна,  
кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник,  
заведующая отделом гигиенического  
нормирования и экспертизы НИИ гигиены  
и охраны здоровья детей и подростков  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 105064, Москва,  
Малый Казенный пер., д. 5, стр. 5,  
тел. (495) 916-12-85  
Статья поступила 01.11.2007 г.,  
принята к печати 30.01.2008 г.

С давних пор одним из основных средств передачи информации является чтение. С раннего детства человек сталкивается с необходимостью усвоения значительного объема новых знаний. Несмотря на появление разнообразных средств передачи и усвоения знаний, чтение остается важнейшим из способов восприятия информации. В школьном возрасте чтение является главным видом учебной деятельности, как в школе, так и дома, включая чтение художественной литературы в свободное время.

Чтение влияет на общую умственную и статическую нагрузку детей и подростков и нуждается в регламентации по длительности, режиму и организации условий его проведения [1].

Необходимое условие работы над книгой — легкость зрительного восприятия, которая может быть оптимально обеспечена, если:

- знаки достаточно контрастны по отношению к фону, что дает возможность получить четко очерченное изображение;
- изображение знака фокусируется на самой сетчатке, а не впереди или позади нее;
- изображение имеет достаточную величину, занимая на сетчатке дугу не менее 1 мин (чем дальше предмет, тем больше он должен быть, чтобы давать изображение требуемой минимальной величины).

Существенны возрастные различия собственно процесса чтения как физиологического акта. Чтение — сложный психофизиологический процесс, включающий как технику чтения, так и понимание текста. Чтение, особенно на начальных этапах зрительного восприятия, требует не только остроты зрения, аккомодации, движения глаз, но и участия таких психических функций, как быстрота зрительного различения, зрительное внимание и зрительная память [2].

Физиологически процесс чтения астенопический, т.е. вызывающий развитие зрительного и общего утомления организма. Близорукость, сформированная

\* Материалы доложены на конференции «Подросток и современное общество: права и ответственность» (Москва, 2007).

**A.A. Baranov, V.R. Kuchma, L.M. Teksheva**

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

## Reading, computer and health

THE WIDE USE OF COMPUTER INFORMATION MEDIA IN EDUCATION PROCESS AND CHILDREN AND TEENAGERS' LEISURE ACTIVITIES SET NEW TASKS FOR HYGIENISTS AND PHYSIOLOGISTS IN ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF COMPUTER LESSONS ON HEALTH, AS WELL AS IN SUBSTANTIATION AND DEVELOPMENT OF WAYS OF FORMATTING AND PRESENTING MATERIALS FROM THE VIEWPOINT OF LEGIBILITY AND REGULATION OF TEACHING MODES. IN THIS WORK, DATA RELATED TO THE STUDY OF RESPONSE OF STUDENTS' OPTICAL SYSTEM DEPENDING ON THE WAYS OF PRESENTING THE INFORMATION (ON A SCREEN OR ON A PAPER MEDIUM), ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATUS OF CHILDREN AND TEENAGERS AFTER COMPUTER CLASSES, ARE PRESENTED, ANALYSIS AND ASSESSMENT OF MODERN ELECTRONIC TUTORIALS ARE GIVEN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, READING, COMPUTERS, ELECTRONIC TUTORIALS, HEALTH.

в раннем детстве, приводит к ограничению двигательной активности и вырабатывает стереотип гипокинетического поведения, что, в свою очередь, значимо отражается на здоровье ребенка [3]. Напряжение зрительного анализатора способствует также появлению головной боли, увеличивает частоту и продолжительность заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и тонуса стенок сосудов («вегетососудистая дистония» и др.).

К одной из основных причин роста близорукости у школьников следует отнести шрифтовое оформление учебной литературы. В НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН на протяжении многих лет изучается влияние чтения на организм школьников разного возраста в зависимости от способов предъявления текстовой информации на страницах учебной литературы: размер шрифта основного и дополнительного текстов, длина строки, увеличение интерлиньяжа, рисунок шрифта. В ходе экспериментов исследовались критическая частота слияния мельканий (КЧСМ), позволяющая судить о функциональном состоянии зрительного анализатора, и в первую очередь его коркового звена, а также электроокулограмма. Оценивали влияние процесса чтения текстов, различающихся по параметрам шрифтового оформления, на развитие зрительного утомления, устойчивость функции памяти и концентрацию внимания у детей разного возраста, определяли временные пороги развития утомления. Были изучены особенности предъявления информации в учебных изданиях по различным дисциплинам, предназначенных для разных классов.

Результаты проведенных исследований позволили разработать требования к учебным изданиям («Гигиенические требования к изданиям учебным для общего и начального профессионального образования» [СанПиН 2.4.7.1166-02]); «Гигиенические требования к изданиям книжным и журнальным для детей и подростков» [СанПиН 2.4.7.960-00]), внедрение которых способствовало сокращению количества учебников и учебных пособий, не соответствующих гигиеническим нормам, в 4 раза: так, в 1996 г. не соответствовали гигиеническим требованиям 80% учебников, поступивших на экспертизу, в 2001 г. — 45%, а в 2005 г. — 19%.

Использование компьютеров в обучении и воспитании детей коренным образом изменяет привычные формы их учебной и досуговой деятельности. Работа с экраном приводит к перенапряжению зрительной системы, мышц плечевого пояса, вызывает негативные сдвиги в нервно-эмоциональном статусе. Об увеличении степени сложности зрительной работы при переходе от чтения с листа к чтению с экрана можно говорить на основании знаний о физиологии зрения и филогенетическом развитии зрительного анализатора (см. таблицу).

Развитие зрительной системы происходило под действием отраженного света, т.е. наблюдение светящегося объекта противоречит самой природе глаза [2]. Неестественным для зрительной системы является и сокращение аккомодационной мышцы при горизонтальной или направленной вверх линии взгляда — такая направленность требует расслабления аккомодации. Наблюдение сплошного образа (отпечаток на бумаге) — менее сложный физиологический процесс опознания образа, чем наблюдение дискретного объекта и суммация образа в единый на уровне коркового представительства зрительного анализатора. Пульсирующая световая волна приводит к снижению чувствительности зрения, негативному изменению его инерционных характеристик. Таким образом, астенопический характер процесса чтения усугубляется выяв-

ленными противоречиями при чтении с экрана дисплея, вместе с тем все факторы, определяющие удобочитаемость текста на бумажном носителе, остаются значимыми и для экрана.

Основной методологией при изучении ответной реакции зрительной системы учащихся в зависимости от способов предъявления информации явилась сравнительная оценка удобочитаемости на экране и на бумажном носителе. Контролем служило чтение с листа со шрифтовым оформлением, аналогичным выводимому на экран. Изучали удобочитаемость 15 вариантов цветовых сочетаний. В экспериментальных исследованиях регистрировали скорость чтения (по времени чтения, в сек) и количество допускаемых ошибок. Статистические данные свидетельствуют о выраженном затруднении чтения с экрана компьютера по сравнению с чтением с листа в 12 случаях из 15.

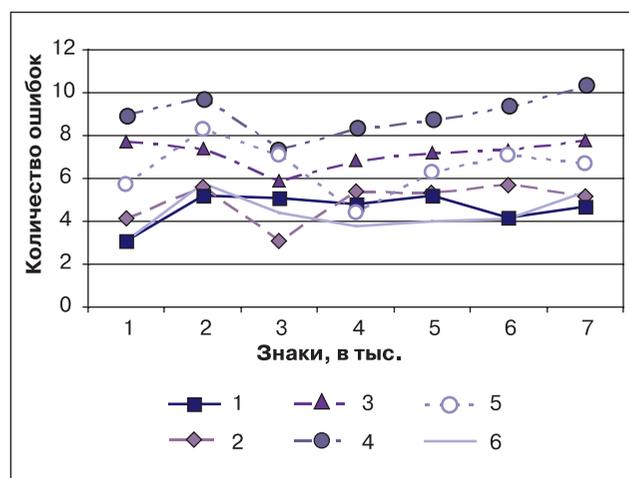
Обращает на себя внимание динамика ошибок в экспериментальных исследованиях, рассчитанная на каждую 1 тыс. прочитанных знаков. Анализируя динамику количества ошибок по каждому экспериментальному условию, можно выделить:

- период вработываемости (нарастание количества ошибок в пределах части текста до 2 тыс. знаков);
- период адаптации (снижение количества ошибок при прочитывании 3 тыс. знаков);
- срыв адаптации и выраженное нарастание утомления — увеличение количества ошибок в части текста от 3 до 7 тыс. знаков.

Статистические данные показывают, что количество ошибок при чтении с листа любой части текста значительно меньше ( $p < 0,05$ ), чем с экрана компьютера, четко прослеживается отсутствие периода устойчивой работоспособности при чтении с экрана (рис. 1).

Работа подростков с компьютером влияет на здоровье и функциональное состояние детей. Это проявляется, прежде всего, зрительным утомлением, которое отмечают от 40 до 92% пользователей, а ежедневно — от 10 до 40%. Симптомы зрительного, а иногда и общего утомления проявляются в субъективных ощущениях: при чтении или рассматривании предметов на близком расстоянии

**Рис. 1.** Динамика показателя количества ошибок при чтении с экрана и с бумажного листа в зависимости от условий предъявления информации



**Примечание:**

1 — желтые знаки на синем фоне; 2 — синие знаки на желтом фоне; 3 — черные знаки на белом фоне; 4 — белые знаки на черном фоне; 5 — красные знаки на синем фоне; 6 — лист бумаги: черные знаки на белом фоне.

Таблица. Специфика восприятия информации с носителей различной природы

Характеристика предъявления информации	Бумажный носитель			Экран дисплея		
	специфика восприятия информации	особенности работы зрительной системы	соответствие условий восприятия природе глаза (+/-)	специфика восприятия информации	особенности работы зрительной системы	соответствие условий восприятия природе глаза (+/-)
Плоскость предъявления	Преимущественно горизонтальная	Направление линии зрения преимущественно вниз; сокращение аккомодационной мышцы глаза	+	Преимущественно вертикальная	Направление линии зрения преимущественно горизонтальное или вверх от горизонтали; сокращение аккомодационной мышцы глаза	-
Зрительный сигнал	Восприятие объекта в отраженном свете	Комфортная фокусировка изображения на сетчатке	+	Восприятие светящегося объекта	Перефокусировка изображения на сетчатке	-
Структура знаковой информации	Изображение штриховое (сплошное)	Отпечаток объекта на сетчатке глаза непрерывно заполненный	+	Изображение дискретное*	Отпечаток объекта на сетчатке глаза дискретный	-
Световая волна	С постоянными временными характеристиками	Адекватная модуляция зрительного сигнала в корковой области зрения	+	Пульсирующая	Ослабленная модуляция зрительного сигнала (увеличение инерционности зрения)	-
				С постоянными временными характеристиками**	Адекватная модуляция зрительного сигнала в корковой области зрения	+
Продолжительность предъявления информации (знаки малого размера)	Длительное восприятие знаков с угловым размером 1° и менее	Длительное сокращение аккомодационной мышцы, кумуляция утомления	-	Длительное восприятие знаков с угловым размером 1° и менее	Длительное сокращение аккомодационной мышцы, кумуляция утомления	-

Примечание:

\* при увеличении разрешающей способности экрана степень несоответствия уменьшается;

\*\* в случае использования жидкокристаллических мониторов.

мелкие детали начинают «расплываться», буквы и строчки по временам «затуманиваются», в глазах ощущаются резь и ломящая боль, боль в висках, появляется светобоязнь. Тревога, раздражительность, подавленность отмечаются в 25–70% случаев. Работа за компьютером способствует перенапряжению нервно-мышечного аппарата рук, появлению неблагоприятных реакций ЦНС и зрительного анализатора. Функциональное состояние организма после занятий с компьютером зависит от возраста: у 7–9 летних детей оно ухудшается в половине случаев; у 10–13-летних — в 35%, у 16–18-летних — в 28% случаев (рис. 2).

В лаборатории гигиены обучения и воспитания детей и подростков под руководством доктора медицинских наук М.И. Степановой выраженные неблагоприятные сдвиги показателей функционального состояния организма детей установлены и после досуговых занятий с компьютером [3]. По показателям КЧСМ, объему аккомодации и зрительно-моторной реакции, неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены более чем у половины детей, а выраженное утомление — в 46% случаев (рис. 3). При этом после компьютерных игр регис-

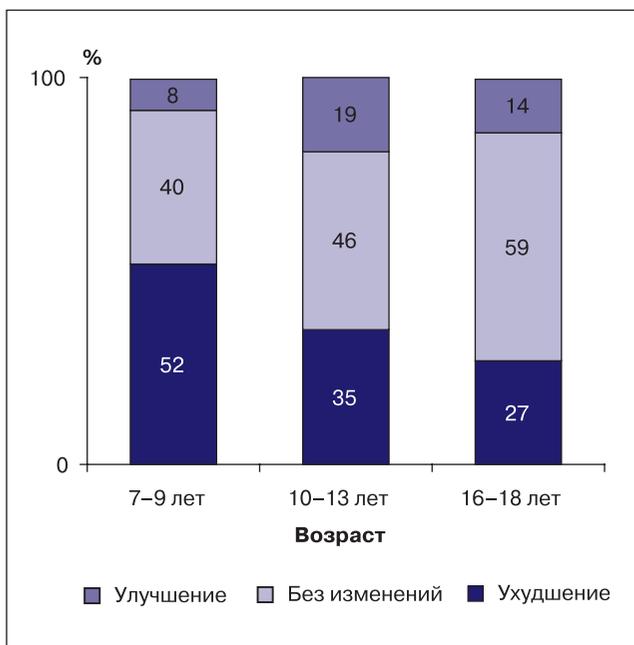
трировались худшие показатели, чем после занятий смешанного типа. Необходимо также помнить, что жестокие игры могут негативно влиять на психику ребенка, возбуждая в нем агрессию.

Излишняя популярность компьютерных развлечений и их влияние на детей и подростков давно вызывают тревогу врачей. С одной стороны, они тренируют внимание, логику и реакции, но с другой — отрывают детей от реальной жизни. По данным Американской медицинской ассоциации, опасность психических заболеваний грозит каждому, кто проводит за видеоиграми более 2 ч в день. Сегодня многие специалисты и медицинские сообщества считают, что компьютерная зависимость должна быть включена в официальный список психических отклонений.

Отрицательные последствия использования компьютеров особенно выражены у детей с заболеваниями глаз. Так, после 30-минутной непрерывной работы на компьютере коэффициент утомляемости аккомодационного аппарата у детей с близорукостью составляет 9,1%, с нормальным зрением — 2,4% [4].

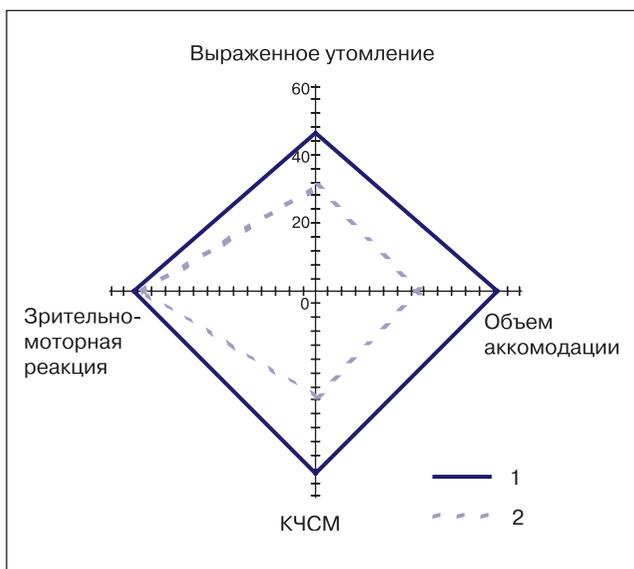
Как показывают результаты наших исследований, непрерывная работа на уроке, связанная с фиксацией взгляда на

**Рис. 2.** Функциональное состояние организма детей после компьютерных занятий



24

**Рис. 3.** Неблагоприятные сдвиги показателей функционального состояния организма учащихся (в %) после игровых (1) и смешанного типа (2) досуговых занятий



экране монитора, не должна превышать: для учеников 1–4-х классов — 15 мин, 5–7-х классов — 20 мин; 8–9-х классов — 25 мин; 10–11-х классов: на 1-м часу учебных занятий 30 мин, на 2-м — 20 мин. При работе с компьютером для профилактики утомления необходим комплекс профилактических мероприятий (правильное размещение и организация рабочего места, профилактическая гимнастика, в том числе для глаз).

Экспериментальное внедрение и оценка эффективности эргономически рациональной организации рабочего места и физиологически обоснованного построения занятий школьников в компьютерном классе продемонстрировали увеличение работоспособности школьников в 1,3 раза. При этом почти в 2 раза уменьшилось количество ошибок в их работе, улучшилось функциональное состояние учащихся.

В настоящее время в обучении и воспитании детей все шире используются компьютерные средства обучения (КСО) — электронные учебники [5]. К сожалению, при их подготовке не учитываются степень и характер их воздействия на организм детей. Использование КСО способствует более выраженному развитию и кумуляции зрительного и общего утомления (на 65–100% у учащихся младших и на 30% — старших классов).

Рынок электронных учебников развивается стихийно, информация на экране монитора предъявляется подростку практически по правилам бумажного носителя, без учета специфики экрана, возрастных физиологических особенностей зрительной системы пользователей, а также специфики отображаемого материала изучаемой дисциплины.

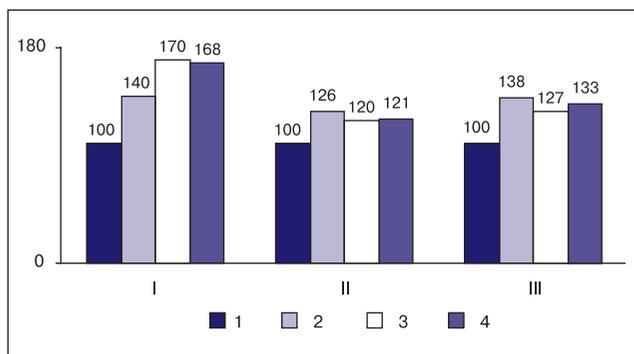
Анализ современных КСО был проведен на примере 12 электронных изданий, выпущенных в 2001–2002 г. ведущими издательствами учебной литературы «Просвещение» и «Дрофа». В анализируемые КСО вошли учебники по гуманитарным, естественным и математическим дисциплинам. Анализ проведен на соответствие требованиям СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы». Было выявлено, что абсолютные показатели яркости не соответствуют гигиеническим требованиям в 65 (50%) случаях из 130 измерений. В отдельных случаях (около 20%) даже средний уровень яркости экрана выходит за рамки допустимых пределов (35–120 кд/м<sup>2</sup>). Неравномерность яркости рабочего поля экрана не должна превышать 20%, однако данные замеров свидетельствуют о превышении допустимой неравномерности яркости более чем в 2 раза в 88% случаев (46 из 52), в том числе в 20% случаев — более чем в 8 раз, в связи с чем такие учебники следует рассматривать как визуальную агрессивную среду для детей и подростков.

Обоснованы оптимальные гигиенические требования к КСО прежде всего в части объема электронных страниц с текстовой и (или) знаковой информацией от общего объема электронных страниц КСО. Этот объем (без учета динамических видеоматериалов) не должен превышать 20% для 1–4-х классов, 40% — для 5–9-х классов и 60% — для 10–11-х классов. Для текстовой и (или) знаковой информации КСО не допускается применять узкое и (или) курсивное начертание гарнитуры шрифта; более 4 цветов на одной электронной странице; красный фон; «движущиеся» строки по горизонтали и вертикали. В рамках КСО допускается применение только одной гарнитуры шрифта различных начертаний, кроме узкого и курсивного. Шрифтовое оформление заголовков не регламентируется. Для текстовой и (или) знаковой информации на электронных страницах следует применять следующие цветовые сочетания: белые знаки на синем фоне, желтые знаки на синем фоне, синие знаки на желтом фоне, черные знаки на зеленом фоне, красные знаки на зеленом фоне (рис. 4). При предъявлении информации на электронных страницах рекомендуется применять негативное изображение — светлые знаки полужирного начертания на темном фоне.

К основным современным гигиеническим проблемам использования компьютеров в обучении и воспитании детей и подростков относятся:

- обоснование гигиенических требований к современным дисплеям;
- регламентация продолжительности занятий с использованием новых информационных технологий в зависимости от возраста учащихся, состояния их здоровья и содержания занятий;

Рис. 4. Удобочитаемость с экрана видеодисплейного терминала



Примечание:

1 — бумажный носитель; 2 — черные знаки на белом фоне; 3 — черные знаки на зеленом фоне; 4 — красные знаки на зеленом фоне; I—III — ступени образования.

- разработка основ психофизиологической безопасности при работе с компьютерами и телекоммуникационными средствами обучения, профилактики интернет-зависимости детей и подростков;
- компьютерный спорт и его последствия для здоровья подростков.

Таким образом, можно заключить, что бесконтрольное использование компьютеров в процессе воспитания, обучения и досуговой деятельности детей и подростков способствует снижению показателей функционального состояния организма подростков, развитию у них утомления и переутомления, психологической зависимости от компьютера, а также развитию преморбидных и патологических состояний опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, зрительной систем и ЦНС. Чтение традиционных книг на бумажных носителях — более физиологичный процесс для детского организма и способствует его гармоничному развитию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Текшева Л.М., Даданова А.Я. Современные подходы при разработке гигиенических требований к предъявлению учебной информации на экранах компьютеров // Здоровье населения и среда обитания. — 2007. — Т. 2, № 167. — С. 38–41.
2. Кравков С.В. Глаз и его работа. — М.: Издательство АН СССР, 1950. — С. 531.
3. Степанова М.И. Гигиенические основы организации начального обучения детей в современной школе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2003. — С. 48.

4. Волков В.М. Зрительная продуктивность близоруких пользователей ЭВМ при работе с дисплейным текстом разного цвета // Гигиена и санитария. — 1995. — № 2. — С. 35–38.
5. Роберт И.В. Педагогико-эргономическая оценка средств информатизации и коммуникации, используемых в образовании // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 64–67.

**БИБИКОЛЬ**  
ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

**ПИТАНИЕ НА ОСНОВЕ  
КОЗЬЕГО МОЛОКА**

● Для детей с рождения, беременных и кормящих женщин.

● Профилактика и лечение аллергии к белкам коровьего молока и сои.

● Профилактика рахита и остеопороза.



Тел.: (495) 361-16-83; (495) 362-75-94

www.bibicall.ru

**В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях

АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СВЯЗАНА С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ВЫБОРА ИНФОРМАТИВНЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ДЛЯ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКИХ КОЛЛЕКТИВОВ, ПЛАНИРОВАНИЯ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ГРУППОВОМ И ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЯХ. ИССЛЕДОВАЛИСЬ СОЦИАЛЬНО РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ ДЕТСКИЕ КОЛЛЕКТИВЫ, ОБСЛЕДОВАНЫ 3600 ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ПОКАЗАНО, ЧТО ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТСКИХ КОЛЛЕКТИВОВ, РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ЭТНИЧЕСКОМУ ПРИЗНАКУ, КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ ПРОЖИВАНИЯ, ИНФОРМАТИВНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ШКАЛ РЕГРЕССИИ, КОМПЛЕКСНОЙ СХЕМЫ И ЦЕНТИЛЬНЫХ ТАБЛИЦ, Т.Е. МЕТОДИК, ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ РЕГИОНАЛЬНЫЕ НОРМАТИВЫ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ.

26

### Контактная информация:

Скоблина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделом комплексных проблем гигиены детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5, тел. (495) 917-90-45  
Статья поступила 06.11.2007 г., принята к печати 28.01.2008 г.

Физическое развитие растущего организма является одним из основных показателей состояния здоровья ребенка. Подчиняясь общебиологическим закономерностям, физическое развитие зависит от состояния среды обитания и используется как показатель санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Физическое развитие детского населения наиболее часто изучается для установления влияния условий воспитания и обучения, социальных условий, организации досуга и отдыха детей и подростков [1, 2].

В последние десятилетия опубликован ряд работ, посвященных изучению физического развития детей и подростков в связи с факторами среды обитания [3–8]. Используя различные методики оценки (шкалы регрессии, центильные таблицы, индексы и др.), авторы приводят убедительные, но мало сопоставимые данные о физическом развитии детского населения.

Целью настоящего исследования явилось изучение методик оценки физического развития детей для ведения мониторинга состояния здоровья детских коллективов, планирования и проведения профилактических и оздоровительных мероприятий на групповом и популяционном уровнях.

Изучались социально различающиеся коллективы детей и подростков: обучающиеся в общеобразовательных учреждениях Москвы и Московской области; социальные сироты, воспитанники 8 государственных образовательных учреждений для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей (Москва); социальные сироты, воспитанники 2 государственных

**V.R. Kuchma, N.A. Skoblina**

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

## Evaluation comprehension of the children and adolescent physical growth in the course of the population research

THE URGENCY OF THE GIVEN RESEARCH IS INTIMATELY RELATED TO THE NECESSITY TO CHOOSE THE COMPREHENSION APPROACHES TO THE EVALUATION OF THE CHILDREN'S PHYSICAL GROWTH, WHICH MAY BE APPLIED IN MONITORING OF THE CHILDREN COLLECTIVES HEALTH STATUS, PLANNING AND PERFORMANCE OF THE PREVENTIVE AND SANITARY EVENTS AT THE GROUP AND POPULATION LEVELS. THE AUTHORS STUDIED THE SOCIALLY DIFFERENT CHILDREN COLLECTIVES AND EXAMINED 3,600 CHILDREN AND ADOLESCENTS. THEY SHOWED THAT THE USE OF THE REGIONAL MODIFIED REGRESSION SCALES, COMPLEX SCHEMES AND CENTILE TABLES, I.E. REGIONAL STANDARDS-BASED APPROACHES TO THE EVALUATION OF THE PHYSICAL GROWTH WOULD BE COMPREHENSIVE FOR THE PHYSICAL GROWTH FEATURES OF THE CHILDREN COLLECTIVES SUBJECT TO ETHNIC, CLIMATE AND GEOGRAPHIC AS WELL AS SOCIAL AND ECONOMIC DIFFERENCES.

**KEY WORDS:** PHYSICAL GROWTH, EVALUATION APPROACHES, CHILDREN, ADOLESCENTS.

образовательных учреждений закрытого типа для подростков с девиантным поведением (Тюльская область); дети, проживающие в условиях Приполярья; дети коренной национальности, проживающие в селах Республики Саха (Якутия); дети, обучающиеся в образовательных учреждениях, осуществляющих эксперимент по разработке новых здоровьесберегающих технологий в условиях Крайнего Севера (Сыктывкар, Республики Коми); обучающиеся в учреждении нового вида (гимназия № 12, Долгопрудный, Московская область); обучающиеся в частной гуманитарно-экономической школе «Самсон» (Москва); дети, страдающие хроническими заболеваниями, обучающиеся в Центре образования № 1998 «Лукоморье» (Москва). Изученные детские коллективы различаются по этническому признаку, климатогеографическим и социально-экономическим условиям проживания. Обследовано 3600 детей и подростков.

Физическое развитие изучалось по унифицированной антропометрической методике с использованием стандартного инструментария [1]. Оценивались следующие показатели физического развития: соматометрические (длина и масса тела, окружность грудной клетки), физиометрические (мышечная сила кистей рук, жизненная емкость легких) и соматоскопические показатели (оценка степени полового созревания, количество постоянных зубов).

Для оценки физического развития детей использовались методики, отражающие основные подходы к оценке физического развития и рекомендованные для практического здравоохранения нормативными документами в различные годы:

- региональные модифицированные шкалы регрессии массы тела по длине тела [9];
- комплексная схема [10];
- межгрупповые оценочные таблицы [11];
- Z-Score оценка (программный продукт ANTHRO 1.01, 1990);

- индекс массы тела;
- центильные таблицы [12].

Проводилось изучение условий воспитания и обучения детей и подростков в 29 образовательных учреждениях различного типа путем санитарно-гигиенического обследования объектов и анализа полученных данных с учетом рекомендаций методического пособия «Комплексная оценка воспитания и обучения детей и подростков в образовательном учреждении» [13].

Из факторов среды обитания для анализа были выбраны климатогеографические факторы и урбанизация, которые наиболее часто обсуждаются в литературе в связи с физическим развитием, социальное сиротство, как крайнее проявление социального неблагополучия, уровень санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений, где воспитывались и обучались детские коллективы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Вычислялись статистические связи оценки физического развития с характеристиками факторов среды обитания. Теснота множественной связи описывалась величиной коэффициента множественной корреляции (R), стандартизованным коэффициентом регрессии (Beta); статистическая значимость коэффициентов регрессии оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента [14].

В результате проведенного исследования было показано, что как среди девочек, так и среди мальчиков, наилучшие показатели физического развития и функциональные характеристики выявлены у обучающихся в образовательных учреждениях нового вида, наихудшие — у социальных сирот (в группе мальчиков, в том числе и у воспитанников учреждений закрытого типа для подростков с девиантным поведением).

Установлены достоверные связи ( $p < 0,01$ ) оценки физического развития детских коллективов с климатогеогра-

**Таблица.** Связь оценки физического развития детей с уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений

Методики оценки физического развития	Пол	Стандартизованный коэффициент регрессии (Beta)		Множественный коэффициент корреляции (R)
		СЭБ учреждений	Оздоровление	
Региональные шкалы регрессии	девочки	-0,28**	0,32**	0,26**
	мальчики	0,37**	0,40**	0,26**
Комплексная схема	девочки	-0,39**	0,40**	0,35**
	мальчики	-0,32**	-0,31**	0,25**
Межгрупповые оценочные таблицы	девочки	0,17*	-0,13	0,17
	мальчики	-0,43**	-0,14	0,32**
Расчет индекса массы тела	девочки	0,01	0,01	0,01
	мальчики	-0,18	1,11	0,10
Оценка Z-score	девочки	0,14	0,23	0,14
	мальчики	-0,24	-0,11	0,16
Оценка по центильным таблицам	девочки	0,27**	-0,11	0,25*
	мальчики	-0,04	0,26**	0,26*

Примечание:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  — статистически значимая корреляция зависимого признака (результат оценки физического развития) с независимыми переменными или их комбинации.

фическими факторами, урбанизацией, фактором социального сиротства при использовании региональных модифицированных шкал регрессии ( $R = 0,31-0,49$ ), комплексной схемы ( $R = 0,22-0,28$ ) и центильных таблиц ( $R = 0,26-0,42$ ). Зависимости установлены при использовании для оценки физического развития методик, использующих региональные нормативы. При использовании других методик зависимости установлены не были.

Особенно важным является выявление достоверных связей оценки физического развития детских коллективов с уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений, в которых они воспитываются и обучаются, и фактором оздоровления (см. таблицу). Множественные связи установлены при использовании региональных модифицированных шкал регрессии, комплексной схемы и центильных таблиц. Уровень санитарно-эпидемиологического благополучия учреждений включал в себя оценку санитарного состояния территории учреждений, оборудования помещений, оценку естественного и искусственного освещения, оценку режима дня и организации учебно-воспитательного процесса, организации питания, санитарно-противоэпидемического режима в учреждениях. Фактор оздоровления включал оценку организации медицинского

обеспечения в учреждениях, организации двигательной активности детей, здоровьесберегающих педагогических технологий, работы по формированию здорового образа жизни.

Полученные результаты могут быть использованы не только специалистами санитарно-эпидемиологической службы, но и врачами отделений организации медицинской помощи детям и подросткам в образовательных учреждениях при планировании и проведении профилактических и оздоровительных мероприятий в образовательных учреждениях. Физическое развитие детей, оцененное при использовании региональных модифицированных шкал регрессии, комплексной схемы и центильных таблиц может служить критерием эффективности деятельности школ, содействующих укреплению здоровья, школ, работающих как экспериментальные площадки.

Таким образом, для характеристики физического развития детских коллективов, различающихся по этническому признаку, климатогеографическим и социально-экономическим условиям проживания информативным является использование региональных модифицированных шкал регрессии, комплексной схемы и центильных таблиц, т.е. методик, оценки физического развития, использующих региональные нормативы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Кучма В.Р. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге. — М., 1999. — С. 226.
2. Сухарев А.Г. Технология ведения социально-гигиенического мониторинга детского и подросткового возраста // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2001. — № 2–3. — С. 71–76.
3. Богомолова Е.С. Динамика внутригрупповой изменчивости показателей морфофункционального развития как критерий оценки здоровья школьников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 1994. — С. 23.
4. Суханова Н.Н. Физическое развитие детей и подростков к концу XX века; связь с биологическими и социально-гигиеническими факторами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — С. 18.
5. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников — жителей крупного мегаполиса в последние десятилетия: состояние, тенденции, прогноз, методика скрининг-оценки: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 2000. — С. 16.
6. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — С. 40.
7. Показатели физического развития детского населения Воронежской области на рубеже второго и третьего тысячелетий / А.И. Иванников, В.Н. Пенкин, В.П. Ситникова и др. — Воронеж, 2005. — С. 122.
8. Белякова Н.А. Эпидемиология, медико-социальные аспекты йоддефицитных состояний и их профилактика у детей (на модели Тверской области): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. — С. 43.
9. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах (руководства для врачей). — М.: Династия, 2004. — С. 168.
10. Оценка физического развития и состояния здоровья детей и подростков, изучение медико-социальных причин формирования отклонений в здоровье: Методические рекомендации / В.Р. Кучма, В.Н. Кардашенко, Н.Н. Суханова и др. — М., 1996. — С. 55.
11. Межрегиональные нормативы для оценки длины и массы тела детей от 0 до 14 лет: Методические указания. — М., 1990. — С. 35.
12. Физическое развитие детей в условиях экологического неблагополучия: Пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Г.В. Римарчук, Л.И. Васечкина и др. — М., 2005. — С. 28.
13. Сухарев А.Г., Каневская Л.Я. Комплексная оценка воспитания и обучения детей и подростков в образовательном учреждении: Методическое пособие. — М., 2001. — С. 208.
14. Дерябин В.Е. Решение задач обработки антропологических данных с использованием компьютера. — М.: МГУ, 2007. — С. 79.

## Из истории медицины

**Филипп Чарльз Эрнест Гоше (1854–1918)** — французский врач-дерматолог, лауреат госпиталя Парижа. Филипп Гоше родился в Шампиньи (Ньевр, Франция) 26 июля 1854 г., работал гистологом на факультете медицины, был членом Клинического общества Парижа. В 1882 г. Филипп Гоше описал случай увеличенной селезенки у женщины

32 лет. На вскрытии он обнаружил, что клетки селезенки также были увеличены. Клиническое и патологическое описание этого случая стало основой его докторской диссертации. Впоследствии оказалось, что Гоше открыл редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением липидного обмена. Нарушение было названо в честь него «болезнь

Гоше», а обнаруженные клетки — «клетки Гоше». В 1902 г. Филипп Гоше стал заведующим отдела дерматологии и сифилографии Университета Парижа, сменив на этом посту известного венеролога Жана Альфреда Фурнье. Основал журнал по венерическим заболеваниям «Annals des Maladies Veneriennes». Умер 25 января 1918 г. в Париже.

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Д.В. Апаева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ЦИКЛОСПОРИНА БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. ПОКАЗАНО, ЧТО БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В СОЧЕТАНИИ С ЦИКЛОСПОРИНОМ В ТЕЧЕНИЕ 8 НЕД С ДАЛЬНЕЙШИМ СНИЖЕНИЕМ ДОЗИРОВКИ И ПЕРЕВОДОМ БОЛЬНОГО НА ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ОБЕСПЕЧИВАЛО К 3 МЕС НАБЛЮДЕНИЯ РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ, СУСТАВНОГО СИНДРОМА И НОРМАЛИЗАЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ У 65% БОЛЬНЫХ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ЛЕЧЕНИЮ СТАНДАРТНЫМИ ДОЗАМИ ПРЕПАРАТА. БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА БОЛЬНЫМИ ПЕРЕНОСИЛОСЬ ХОРОШО, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОТМЕЧАЛИСЬ У 17% ПАЦИЕНТОВ, ОДНАКО ОНИ БЫЛИ НЕТЯЖЕЛЫМИ И НЕ ТРЕБОВАЛИ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ЦИКЛОСПОРИНА МОЖЕТ БЫТЬ ПЕРСПЕКТИВНОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО СИСТЕМНОГО ВАРИАНТА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ, МЕТОТРЕКСАТ.

29

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая ревматологическим  
отделением Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-14-94  
Статья поступила 10.10.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Одной из актуальных проблем детской ревматологии является лечение тяжелого системного варианта ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Трудности лечения этого заболевания связаны с неизвестностью этиологии и сложным иммуноагрессивным патогенезом, механизмы которого отличаются на разных стадиях болезни [1–9]. В свою очередь, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды не позволяют в должной мере контролировать активность заболевания и предотвратить развитие костно-хрящевой деструкции [2, 8]. Монотерапия одним из иммуносупрессивных препаратов часто также не обеспечивает полный контроль активности суставного синдрома, системных проявлений и лабораторных показателей активности болезни [9, 10]. Как следствие, не менее 1/3 пациентов с ЮРА переходят во взрослый возраст с признаками высокой активности заболевания [1]. Наиболее часто для лечения системного варианта ЮРА применяют метотрексат и циклоспорин как для моно-, так и в качестве комбинированной терапии [12]. Метотрексат относится к группе антиметаболитов и по структуре близок к фолиевой кислоте. Он снижает продукцию провоспалительных цитокинов благодаря угнетению экспрессии генов Th1-лимфоцитов и повышает синтез противовоспалительных цитокинов, выделяемых Th2-лимфоцитами. Установлено также, что добавление метотрексата в культуру синовиоцитов *in vitro* вызывает угнетение интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ -зависимого синтеза простагландина E<sub>2</sub>.

Ye.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, D.V. Apayeva,  
T.M. Bzarova, K.B. Isayeva

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

## Efficacy of the methotrexate pulse therapy and cyclosporine in severe systemic juvenile rheumatoid arthritis

THE ARTICLE PROVIDES FOR THE DATA ON THE EFFICACY AND SAFETY OF THE METHOTREXATE PULSE THERAPY IN COMBINATION WITH CYCLOSPORINE *PER OS* IN PATIENTS WITH SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. IT HAS BEEN SHOWN THAT THE BOLUS DOSING OF METHOTREXATE IN COMBINATION WITH CYCLOSPORINE FOR 8 WEEKS WITH THE SUBSEQUENT DECREASE IN METHOTREXATE DOSE AND ITS INTRAMUSCULAR MEDICATION HAD PROVIDED FOR THE REMISSION PROGRESS OF THE SYSTEMIC MANIFESTATIONS, JOINT SYNDROME AND NORMALIZATION OF THE LABORATORY ACTIVITY INDICES AMONG 65% OF PATIENTS, EARLIER NOT RESPONDING TO THE TREATMENT IN CONVENTIONAL DOSES OF METHOTREXATE AND CYCLOSPORINE BY THE THIRD MONTH OF THE OBSERVATION. BOLUS DOSING OF METHOTREXATE WITH ORALLY INTRODUCED CYCLOSPORINE WAS WELL TOLERATED BY THE PATIENTS, WHEREAS THE SIDE EFFECTS WERE MARKED AMONG 17% OF PATIENTS, ALTHOUGH THEY PROVED TO BE LIGHT AND DID NOT REQUIRE CESSATION OF THE TREATMENT. THUS, METHOTREXATE PULSE THERAPY IN COMBINATION WITH ORALLY INTRODUCED CYCLOSPORINE MIGHT BE PERSPECTIVE FOR THE TREATMENT OF SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

**KEY WORDS:** CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, METHOTREXATE PULSE THERAPY, TREATMENT.

Кроме того, в плазме крови больных ревматоидным артритом (РА), лечившихся метотрексатом, зарегистрировано снижение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), однако, по-видимому, это обусловлено непрямым влиянием метотрексата на данный фермент, так как специфический ингибитор ЦОГ-2 — целекоксиб не оказывал существенного влияния на фармакокинетику метотрексата [1, 2, 8, 12–15].

Данные о влиянии метотрексата на прогрессирование деструктивных изменений в суставах при РА несколько разноречивы. Одни специалисты признают его тормозящее влияние на прогрессирование анатомической деструкции в суставах при суставных вариантах ЮРА, другие отмечают, что, несмотря на клиническое улучшение на фоне приема метотрексата, у больных продолжали нарастать деструктивные изменения в суставах [1, 2, 12–15]. Как показывают данные, обобщающие опыт нескольких исследований, метотрексат замедляет рентгенологическое прогрессирование только у тех больных, у которых удается подавить общую воспалительную активность заболевания [12–14]. Циклоспорин считается препаратом с контролирующим влиянием на течение системного варианта ЮРА. Циклоспорин — нейтральный, липофильный, циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Впервые был выделен в 1970 г. из 2 штаммов плесневых грибов (*Tolypocladium inflatum* и *Cylindrocarpon lucidum*) в процессе разработки новых противогрибковых препаратов. При изучении биологических свойств продуктов жизнедеятельности этих грибов было установлено, что циклоспорины, в первую очередь циклоспорин А, обладают не противогрибковой, а иммуномодулирующей активностью. Это позволило с 1978 г. применять данный препарат в трансплантологии, а затем и при заболеваниях, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунобиологического надзора [1, 2].

Циклоспорин относится к селективным иммунодепрессантам. Он ингибирует синтез ИЛ 2 — основного цитокина, стимулирующего пролиферацию Th1 лимфоцитов. Это происходит благодаря угнетению транскрипции генов, участвующих в синтезе ИЛ 2 и других цитокинов (ИЛ 3, 4, 12, факторов некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и  $\beta$ , интерферона  $\gamma$ , фактора дифференцировки В лимфоцитов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора). Получены данные о способности циклоспорина повышать концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ 10 в крови больных РА. Создается впечатление, что результатом действия циклоспорина является нормализация соотношения Th1/Th2, значительно сдвинутого в сторону Th1 у больных ЮРА и при РА у взрослых. Таким образом, действие циклоспорина приводит к существенному снижению или даже прекращению синтеза цитокинов. Результатом этого является подавление клональной экспансии Т лимфоцитов и, соответственно, ингибирование продукции антител В лимфоцитами и синтеза медиаторов воспаления. Циклоспорин оказывает свое влияние только в фазах G0- и G1-клеточного цикла; в более поздних фазах деления синтез ДНК этим препаратом не подавляется. Действие циклоспорина на лимфоциты обратимо, он не оказывает лимфо- и миелотоксический эффект.

Особый интерес представляет влияние циклоспорина на процессы деструкции хрящевой и костной ткани. Он воздействует не только на иммунные, но и на неиммунные клетки — макрофаги, хондроциты, остеокласты, остеобласты, препятствуя выработке ими цитокинов, являющихся мощными стимуляторами резорбции кости. Все это обуславливает способность циклоспорина значительно тормозить скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов у больных ЮРА и при РА взрослых, что подтверждено многими исследованиями. Более того, цик-

лоспорин показал способность стимулировать репарацию и нормализовывать процессы роста хрящевой и костной ткани суставов. На фоне терапии циклоспорином отмечено уменьшение числа и степени выраженности костно-хрящевых эрозий у больных ЮРА и РА. Препарат купирует острый коксит, предотвращает или приостанавливает развитие асептического некроза головок бедренных костей и способствует восстановлению их структуры [1, 2].

Разнонаправленность фармакологических эффектов метотрексата и циклоспорина, а также побочных эффектов, связанных с их применением, дает возможность комбинировать препараты. По данным ряда авторов, сочетание 2 или более иммуноподавляющих препаратов, в частности циклоспорина и метотрексата, повышает эффективность лечения и позволяет добиться улучшения у больных РА, не отвечающих на монотерапию одним из болезньюмодифицирующих лекарственных средств как при длительно текущем, так и раннем РА; при этом практически не отмечено нарастания частоты побочных эффектов лечения [16–24]. В детской ревматологической практике сравнительные исследования эффективности комбинированного лечения циклоспорином и метотрексатом и монотерапии одним из препаратов единичны. A. Ravelli и соавт. приводят результаты исследования, в котором 17 больным ЮРА, рефрактерным к терапии метотрексатом в дозе 15–25 мг/м<sup>2</sup> в неделю, была назначена комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом. Перед началом комбинированного лечения у всех больных отмечался активный полиартрит. Назначение комбинации циклоспорина с метотрексатом позволило в сроки от 6 до 30 мес добиться 30% улучшения у 47% пациентов, 70% улучшения — у 29% больных, а у 12% пациентов была зарегистрирована клинико-лабораторная ремиссия [25].

К сожалению, в данном исследовании комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом была назначена небольшому числу больных с суставными вариантами ЮРА. Между тем возможное использование этой комбинации у детей с системными вариантами ЮРА имеет особое значение, поскольку именно системные проявления болезни являются угрожающими для жизни, а их наличие — фактором риска инвалидизации больного.

Высокая эффективность комбинации циклоспорина и метотрексата может быть связана с их влиянием на различные звенья патогенеза ЮРА. Кроме того, сообщается о блокирующем влиянии циклоспорина на трансформацию метотрексата в неактивный метаболит (7-ОН-метотрексат), что может играть определенную роль в потенцировании эффекта этого лекарственного средства. Показано, что назначение комбинированной терапии циклоспорином А и метотрексатом приводит к достоверному снижению выработки ФНО $\alpha$  *in vitro* без угнетения экспрессии ФНО-мРНК [26].

Результаты исследований, проведенных на базе ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН, показали высокую эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом в стандартной дозе [16]. При этом комбинация препаратов была достоверно эффективнее монотерапии каждым иммунодепрессантом [17].

Однако даже применение комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом в традиционных дозах не всегда достаточно эффективно у пациентов с тяжелым системным ЮРА. В литературе имеются единичные сообщения о применении у таких больных метотрексата в более высоких дозах (так называемая пульс-терапия). Так, И.П. Никишина и соавт. обсуждают возможность применения пульс-терапии метотрексатом в дозе 30 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю у больных тяжелым системным ЮРА [14, 15]. Имеются также сообще-

# 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 циклоспорину или любому другому компоненту препарата. Для Сандиммуна – концентрата для приготовления раствора для инфузий дополнительно: повышенная чувствительность к полиоксизилированному касторовому маслу (например, Кремфор® ЕП). **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Сандиммун Неорал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии, и только после ознакомления с полной информацией о препарате. У больных, перенесших трансплантацию, следует тщательно мониторировать функцию почек и печени, артериальное давление, концентрации липидов в крови, концентрации циклоспорина в крови. Следует избегать избыточной иммуносупрессии, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных заболеваний, других злокачественных заболеваний, а также повысить риск развития инфекционных заболеваний. Пациентам следует воздержаться от терапии ультрафиолетом и 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 лекардином. Опыт применения у детей ограничен. Для Сандиммуна Неорала при показании, не связанном 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.** Амминогликозиды, амфотерицин В, цитрофлоксацин, ванкомицин, мелфалан, триметоприм (+сульфаметоксазол); НПВС; блокаторы гистаминовых H2-рецепторов; такролимус, нифидипин, перандипин, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, колхицин, дигоксин, эверолимус, сиролимус; производные фибровой кислоты; кетоконазол, вориконазол, флуконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин; пероральные контрацептивы; дилтиазем, нитроглицерин, верапамил, метоклопрамид, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амлодипин; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз; иматиниб, азитромицин; барбитураты; карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, сульфадимидин в/в, октреотид, пробукол, орлистат, зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфиниразон, 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, гиперкалиемия, гиперурикемия, гипомagneмия, мышечные судороги, миалгии. Иногда: признаки энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, агитация, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; увеличение массы тела, отеки, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Редко: панкреатит, нарушение менструального цикла, гинекомастия, мышечная слабость, миопатия, моторная полинейропатия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром, гипергликемия. Очень редко: отек зрительного нерва, включая диск зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии. **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

«Новartis Фарма АГ», Швейцария

### САНДИММУН НЕОРАЛ

Раствор для приема внутрь

«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новartis Фарма С.А.С.», Франция

Капсулы

«Новartis Фарма АГ», Швейцария, произведено «Р.П. Шерер ГмБХ&Ко.КГ», Германия

Упаковано «Р.П. Шерер ГмБХ&Ко.КГ», Германия или ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», Россия



000 «Новartis Фарма»  
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268.  
<http://www.novartis.ru>



ния о положительном опыте применения метотрексата в более высоких дозах: 50 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Исследователями было показано, что применение метотрексата в указанной дозе на протяжении 6 нед обеспечило развитие ремиссии заболевания уже через 2,5 мес от начала терапии, а ее продолжительность составила 19 мес. В контрольной группе (пациенты, лечившиеся циклофосфаном) ремиссия заболевания развивалась лишь к 4-му мес терапии, а ее длительность не превышала 10 мес [27]. Необходимо отметить, что в данном исследовании всем больным, наряду с применением метотрексата и циклофосфана проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном. Все пациенты получали преднизолон для приема *per os* в средней дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>/нед в комбинации с пероральным приемом циклоспорина у больных с тяжелым системным вариантом ЮРА.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 детей (18 мальчиков и 22 девочки) с тяжелым системным вариантом ЮРА. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 7,5 ± 4,1 года, возраст дебюта ЮРА — 2,8 ± 2,0 года (от 9 мес до 10 лет), средняя длительность болезни — 4,7 ± 3,7 года.

Диагноз ЮРА устанавливали на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. Оценку активности заболевания и эффективности терапии проводили путем определения числа припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи, степени выраженности системных проявлений заболевания, а также индекса DAS (Disease Activity Score), вычисляемого по формуле:

$$DAS = 0,53938 \times \sqrt{\text{IP}} + 0,06465 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,007 \times (\text{ОАЭ}),$$

где  $\sqrt{\text{IP}}$  — корень квадратный, IP — индекс Ричи, ЧПС — число припухших суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ОАЭ — общая активность заболевания, оцененная пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале [32].

Функциональную активность пациентов оценивали в соответствии с критериями Штейнброккера. Выделяли 4 функциональных класса (ФК): ФК I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения; ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности; ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки; ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование с определением величины СОЭ, уровня гемоглобина (Hb), числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в периферической крови, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови с контролем 1 раз в 2 нед. Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, ревматоидного фактора, содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли ежемесячно, общий анализ мочи — 1 раз в 2 нед, артериальное давление измеряли ежедневно.

До включения в исследование всем больным проводили пульс-терапию метилпреднизолоном, 27 (65%) детей получали преднизолон для приема *per os* в средней дозе 7,2 ± 1,7 мг, 38 (95%) пациентам вводили человеческий нормальный иммуноглобулин; все пациенты получали НПВП. Комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10,0 ± 4,1 мг/м<sup>2</sup> в неделю и циклоспорином

(Сандиммун Неорал, Новартис Фарма, Швейцария) в дозе 3,8 ± 0,8 мг/кг в сутки получали 22 (55%) больных. Длительность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом составила 2,5 ± 1,0 года. Кроме того, 7 (17%) пациентов получали монотерапию метотрексатом в дозе 7,8 ± 1,2 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Длительность монотерапии метотрексатом составила 1,1 ± 1,0 года. Монотерапию циклоспорином в дозе 3,9 ± 1,0 мг/кг в сутки получали 4 ребенка: длительность терапии составила в среднем 0,9 ± 0,6 года. Не получали иммуносупрессивную терапию 7 (17%) пациентов. Основанием для начала иммуносупрессивной терапии у таких детей являлась высокая активность заболевания, а также наличие опасных для жизни системных проявлений ЮРА и быстро прогрессирующая функциональная недостаточность.

При включении в исследование начата пульс-терапия метотрексатом в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> с одновременным применением циклоспорина, средняя дозировка которого составила 4,3 ± 0,4 мг/кг в сутки. Метотрексат в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> вводили внутривенно в течение 8 нед, далее — внутримышечно в дозе 18,7 ± 3,9 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Эффективность проводимой терапии оценивали через 8 нед, 3 и 6 мес после начала лечения. Результат терапии оценивали как очень хороший, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный (в соответствии с критериями Европейской противоревматической лиги).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения. Изменение количественных показателей в результате лечения оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений зависимых переменных. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом исследования, несмотря на лечение иммунодепрессантами, у всех пациентов значение индекса активности (DAS составлял 4,7 ± 0,6) свидетельствовало о выраженном обострении ревматоидного процесса. Кроме того, течение заболевания характеризовалось тяжелым поражением суставов. Так, среднее число опухших суставов составило 11,9 ± 3,2, болезненных суставов — 13,9 ± 4,5; суставной индекс Ричи — 26,9 ± 6,7 балла. У всех больных наблюдались системные проявления заболевания, причем значительную часть занимали такие клинические симптомы, как фебрильная температура (у 90%), кардит (40%), пневмонит (20%). Выраженная гепатоспленомегалия выявлялась у 29% больных. Среднее число системных проявлений на одного больного составило 3,2 ± 0,4. Помимо системных проявлений, у большинства пациентов было отмечено нарушение функциональной активности: ФК I определялось лишь у 3 (7%) больных, у 20 (50%) был установлен ФК II, у 17 (43%) — ФК III. Среднее число суставов с нарушением функции составило 13,8 ± 4,3.

В результате проводимого лечения положительная динамика суставных и системных проявлений ЮРА наблюдалась уже через 8 нед: уменьшилось число припухших, а также болезненных суставов, число системных проявлений на одного больного, снизились значения индексов Ричи и DAS. Кроме того, значительно уменьшилась сывороточная концентрация СРБ, что также свидетельствует о снижении активности болезни (табл.).

Через 3 мес от начала лечения положительная динамика суставного синдрома сохранялась, индекс DAS снизился ниже значения 1,6, что соответствует критериям клинико-лабораторной ремиссии (см. табл.). Среднее число системных проявлений на одного больного продолжало оставаться

**Таблица.** Динамика клинических и лабораторных показателей активности заболевания на фоне пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином у больных ЮРА ( $n = 40$ )

Показатель	Исходно	Через 8 нед	Через 3 мес	Через 6 мес
Число припухших суставов	11,9 ± 3,2	5,0 ± 1,2**	3,0 ± 0,7**	3,0 ± 0,3***
Число болезненных суставов	13,9 ± 4,5	5,4 ± 1,0**	2,2 ± 0,3***	2,0 ± 0,3***
Индекс Ричи	26,8 ± 6,7	7,2 ± 1,9**	2,4 ± 1,8***	2,2 ± 1,0***
Число суставов с нарушением функции	13,8 ± 4,3	6,6 ± 1,0	3,2 ± 0,9***	2,7 ± 0,4***
Индекс DAS	4,7 ± 0,6	2,2 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Число системных проявлений на 1 больного	3,2 ± 0,4	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1
СОЭ, мм/ч	50,2 ± 4,4	21,5 ± 3,3	12,1 ± 4,0	15,6 ± 5,0**
Лейкоциты, $10^9$ /мл	16,9 ± 5,1	10,9 ± 1,6	9,6 ± 1,7	10,9 ± 1,2
Тромбоциты, $10^{12}$ /мл	689 ± 87	491 ± 58	449 ± 51***	461 ± 21***
Hb, г/л	99 ± 5	108 ± 5	117 ± 6*	121 ± 5***
IgG, мг%	1371 ± 243	982 ± 102*	918 ± 88	982 ± 57***
СРБ, мг%	17,7 ± 5,2	2,5 ± 2,0	1,4 ± 1,0*	1,2 ± 1,0**

Примечание:

Достоверность различий по сравнению с показателями до начала комбинированной терапии:

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

ся низким ( $0,3 \pm 0,2$ ). Отмечено дальнейшее снижение числа опухших и болезненных суставов, снизился суставной индекс Ричи. У пациентов перестали рецидивировать лихорадка, сыпь, серозит, кардит, пневмонит. Характер сохраняющихся системных проявлений болезни не был угрожающим для жизни; в основном отмечались лимфаденопатия, умеренная гепатомегалия. Зарегистрировано статистически достоверное снижение числа тромбоцитов (до  $449 \pm 51$  в  $\text{мм}^3$ ) и концентрации СРБ (до  $1,4 \pm 1,0$  мг%), концентрация Hb, напротив, повысилась (до  $117 \pm 6$  г/л). Через 6 мес эффект проводимой терапии сохранялся. Индексы системных и суставных проявлений болезни оставались стабильно низкими. Кроме того, сывороточная концентрация СРБ приблизилась к норме ( $1,2 \pm 1,0$  мг%; норма — до  $0,8$  мг%; см. табл.).

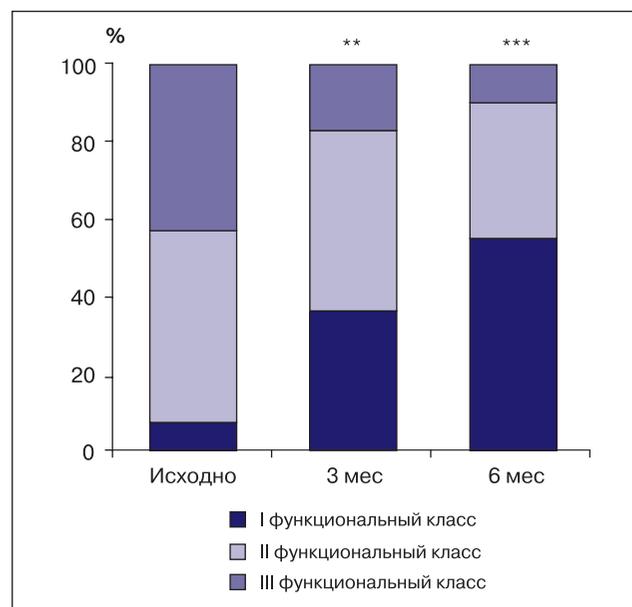
На фоне пульс-терапии метотрексатом и перорального приема циклоспорина значительно возросла функциональная активность пациентов: через 3 мес лечения у 38% пациентов функциональная недостаточность отсутствовала (ФК I), у 35% больных она соответствовала ФК II и лишь у 17% больных сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). Через 6 мес тенденция к восстановлению функциональной активности пациентов сохранялась: ФК I был установлен у 50% пациентов, ФК II у 45%, сохранялось значительное ограничение к самообслуживанию (ФК III) лишь у 5% больных (рис. 1).

Глобальная оценка эффективности пульс-терапии метотрексатом в сочетании с пероральным приемом циклоспорина показала, что через 3 мес от начала терапии у 65% обследованных была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия, у 20% пациентов активность заболевания соответствовала I степени, и лишь у 15% — II степени. Через 6 мес после начала комбинированной терапии включавшей уже внутримышечное введение метотрексата в средней дозе  $18,7 \pm 3,9$  мг/м<sup>2</sup> в неделю с продолжением перорального приема циклоспорина в средней дозе  $3,8 \pm 0,7$  мг/кг в сутки клинико-лабораторная ремиссия была зафиксирована у 70% пациентов, I степень активности — у 20%, II — у 10% больных (рис. 2).

Побочные эффекты пульс-терапии метотрексатом в сочетании с циклоспорином были нечастыми и незначительными. У 3 больных отмечалось транзиторное повышение уровня

трансаминаз в сыворотке крови. На фоне пульс-терапии метотрексатом у 4 пациентов присоединилась вторичная инфекция, что проявлялось фебрильной температурой, повышением уровня лейкоцитов по данным клинического анализа крови, а также подтверждалось показателями прокальцитонинового теста ( $> 2$  нг/мл в сыворотке крови). На фоне антибактериальной и заместительной терапии человеческим нормальным иммуноглобулином все проявления вторичной инфекции были купированы, и в дальнейшем пульс-терапия метотрексатом была продолжена. Таким образом, результаты исследования, позволяющие сформулировать следующие выводы: терапия циклоспорином в дозе  $4,3 \pm 0,58$  мг/кг в сутки в сочетании с пульс-те-

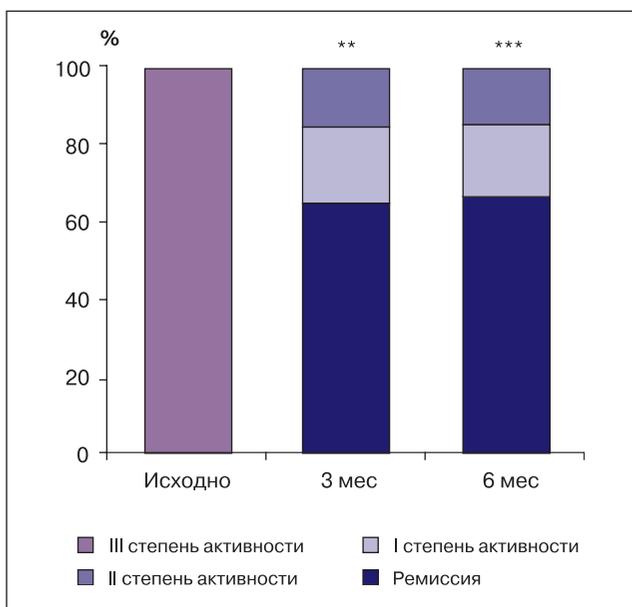
**Рис. 1.** Динамика функциональной активности больных ЮРА на фоне пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином



Примечание:

\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным показателем.

**Рис. 2.** Влияние пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином на степень активности ЮРА



Примечание:

\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным показателем.

34

Оригинальная статья

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ревматоидный артрит. Этиология, патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения // М.: Веди, 2007. — С. 359.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия: Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — № 5. — С. 127.
- Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. — М., 2005. — С. 25–71, 120–140.
- Dayer J. Interleukin 1 or tumor necrosis factor-alpha: which is the real target in rheumatoid arthritis? // *J. Rheumatol.* — 2002. — V. 65. — P. 10–15.
- Strand V., Kavanaugh A. The role of interleukin 1 in bone resorption in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. — 2004. — V. 43, № 3. — P. 10–16.
- Matei I., Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases // *Rom. J. Intern. Med.* — 2002. — V. 40, № 1, 4. — P. 27–41.
- Walsmith J., Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — V. 85, № 1. — P. 89–99.
- Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. — М.: «Филоматис», 2005. — С. 196.
- Woo P., Southwood T., Prieur A. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // *Arthr. Rheum.* — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
- Chikanza I. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // *Paediatr. Drugs.* — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
- Zak M., Pedersen F. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study // *Rheumatology (Oxford)*. — 2000. — V. 39, № 2. — P. 198–204.
- Haagsma C., van Riel P. Combination of second-line antirheumatic drugs // *Ann. Med.* — 1997. — V. 29, № 2. — P. 169–173.
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // *PMЖ (Ревматология)*. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 573–577.
- Никишина И.П., Родионовская С.Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Пособие для врачей. — М., 2006.
- Родионовская С.Р., Никишина И.П. «Эра метотрексата» в детской ревматологии // *Вопр. совр. педиатр.* — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 31–39.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом // *Вопр. совр. педиатр.* — 2006 — Т. 5, № 2 (приложение «Ревматические болезни»). — С. 19–27.
- Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // *Вопр. совр. педиатр.* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 29–34.
- Blumenauer B., Cranney A., Clinch J. et al. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? // *Pharmacoeconomics.* — 2003. — V. 21, № 13. — P. 927–940.
- Chikanza I. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // *Paediatr. Drugs.* — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
- Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid Arthritis // *N. Eng. J. Rheumatol.* — 1995. — V. 333, № 3. — P. 137–142.
- Hetland M., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2006. — V. 54, № 5. — P. 1401–1409.
- Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
- Farooqui A., Ahmad S., Mansuri F. Efficacy of cyclosporin A in refractory rheumatoid arthritis // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* — 2004. — V. 14, № 3. — P. 139–141.
- Ferraccioli G., Gremese E., Tomietto P. et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatol.* — 2002. — V. 41. — P. 892–898.
- Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — V. 21, № 5. — P. 89–93.
- Giacomelli R., Cipriani P., Matucci Cerinic M. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — V. 20, № 3. — P. 365–372.
- Матвеева Н.В. Применение высоких доз метотрексата в комбинированной терапии системной формы ювенильного ревматоидного артрита: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2007. — С. 19.

В.П. Вавилова<sup>1</sup>, О.А. Вайман<sup>2</sup>, Т.Ю. Милькова<sup>2</sup><sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Детская клиническая больница № 7, Кемерово

## Перспективы применения противовоспалительной терапии для лечения заболеваний лимфоглоточного кольца у детей в амбулаторной практике

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА — АКТУАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА. ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛ) В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА. ОБОБЩЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ 3-ЛЕТНЕГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ 157 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 3–8 ЛЕТ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО 2-НЕДЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФЕНСПИРИДОМ В СРЕДНИХ ВОЗРАСТНЫХ ДОЗАХ БЛАГОПРИЯТНО ВЛИЯЕТ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОРИ), РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ГИПЕРТРОФИИ ТКАНИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА, УСКОРЯЕТ РЕМИССИЮ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА. ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ФЕНСПИРИД ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА, ВОССТАНАВЛИВАЕТ МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ НОСОГЛОТКИ, ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГИПЕРТРОФИИ ТКАНИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ТЕРАПИЯ ФЕНСПИРИДОМ — ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ФЕНСПИРИД, ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА.

### Контактная информация:

Вавилова Вера Петровна,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры подготовки врачей  
первичного звена в здравоохранении  
и скорой медицинской помощи  
Кемеровской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 650029, Кемерово,  
ул. Ворошилова, д. 22а,  
тел. (3842) 54-12-38  
Статья поступила 12.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Патология лимфоглоточного кольца, по данным ряда авторов, выявляется почти у половины детей дошкольного и младшего школьного возраста [1, 2]. Гипертрофия структур лимфоглоточного кольца (глоточная и небные миндалины) неблагоприятно сказывается на физическом и психическом развитии детей и часто осложняется хроническими воспалительными процессами [3]. Установлено, что хронические заболевания лимфоглоточного кольца — одна из причин частых острых заболеваний респираторной системы у детей [4]. В течение нескольких последних десятилетий в России наибольшее распространение получили хирургические методы лечения подобных заболеваний, которые травматичны и не устраняют изменений местного иммунитета и реакций неспецифической резистентности. Поэтому у детей, перенесших тонзиллэктомию или резекцию гипертрофированной

V.P. Vavilova, O.A. Vayman, T.Yu. Milkova

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical Academy<sup>2</sup> 7<sup>th</sup> Children Clinical Hospital, Kemerovo

### Application perspectives of the antiinflammatory therapy in treatment of the lymphopharyngeal ring diseases among children in outpatient practice

OPTIMIZATION OF METHODS TO TREAT AND REHABILITATE CHILDREN, SUFFERING FROM LYMPHOPHARYNGEAL RING DISEASES, IS AN URGENT MEDICAL AND SOCIAL ISSUE. THE PURPOSE OF THE GIVEN RESEARCH WAS TO STUDY THE EFFICACY OF FENSPIRIDE (ERESPAL) IN TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC LYMPHOPHARYNGEAL RING DISEASES. THE AUTHORS GENERALIZED THE FINDINGS OF THE 3-YEAR DYNAMIC OBSERVATION CARRIED OUT AMONG 157 CHILDREN AGED BETWEEN 3 AND 8 YEARS OLD. THEY FOUND OUT THAT THE 2-WEEK FENSPIRIDE-BASED THERAPY IN AVERAGE AGE DOSES HAS POSITIVE EFFECTS ON THE RUN OF THE ACUTE RESPIRATORY INFECTION, COMING TO EXISTENCE AGAINST THE HYPERTROPHY OF THE LYMPHOPHARYNGEAL RING TISSUES, ACCELERATES THE REMISSION OF CHRONIC ADENOIDITIS. IN THE EVENT OF THE REPEAT APPLICATION, FENSPIRIDE INCREASES EFFICACY OF THE NONSPECIFIC RESISTANCE AND LOCAL IMMUNITY FACTORS, REBUILDS THE MICROFLORA, SLOWS DOWN THE PROGRESS OF HYPERTROPHY OF THE LYMPHOPHARYNGEAL RING TISSUES. THUS, FENSPIRIDE-BASED THERAPY IS A PERSPECTIVE TREND IN TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC LYMPHOPHARYNGEAL RING DISEASES.

**KEY WORDS:** CHILDREN, FENSPIRIDE, LYMPHOPHARYNGEAL RING DISEASES.

небной миндалины, чаще, чем у сверстников, не страдающих хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки, возникают острые заболевания респираторной системы [5, 6]. По-прежнему недооцениваются методы консервативного лечения, при том, что неоправданно расширены показания для применения антибиотиков и хирургических вмешательств. И это притом, что для детей не характерно возникновение изолированных воспалительных процессов или очагов инфекции небных или глоточной миндалин. Более того, в патологический процесс у детей часто вовлекается вся лимфоидная система защиты носоглотки.

С учетом сказанного выше оптимизацию методов лечения и реабилитации детей, страдающих заболеваниями лимфоглоточного кольца, правомерно рассматривать как актуальную медико-социальную проблему. Важным фактором, определяющим прогрессирование гипертрофии лимфоидных образований рото- и носоглотки, являются затяжные и хронические воспалительные процессы слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Хроническое воспаление гипертрофированной глоточной миндалины ведет к выраженной воспалительной интоксикации, существенно снижает качество жизни больного. Одним из клинических проявлений аденоидита является стекание патологического отделяемого (слизистого, слизисто-гнояного, гнойного) по задней стенке глотки — так называемый синдром носоглоточного затекания (postnasal drip syndrome), поддерживающий упорный кашель у часто и длительно болеющих детей. В этой связи, разработку и применение методов снижения активности воспаления лимфоглоточного кольца и слизистой оболочки верхних дыхательных путей вполне правомерно считать перспективным направлением повышения эффективности лечения острых и хронических форм этой патологии, а также улучшения результатов реабилитации страдающих ими детей [7]. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата фенспирид в лечении хронических заболеваний лимфоглоточного кольца у детей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обобщены результаты обследования и последующего динамического наблюдения в течение 3 лет 157 детей (78 мальчиков и 79 девочек) в возрасте 3–8 лет (на начало наблюдения). Все дети страдали гипертрофией глоточной и небных миндалин I–II степени. Наблюдение во всех случаях начато с клинического обследования пациентов, результаты которого фиксировали в стандартных картах. Больные в начале обследования были осмотрены отоларингологом и педиатром; всем выполняли назоцитогамму по методике Л.А. Матвеевой, исследовали микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей, определяли содержание в назальном секрете лизоцима (по методу В.И. Дорофейчук), секреторного иммуноглобулина А (slgA), сывороточные уровни IgA и IgG (по Манчини). Все дети эпизодически получали симптоматическую терапию по поводу затрудненного дыхания через нос и стандартное лечение острых заболеваний респираторного тракта. В течение всего периода наблюдения фиксировались все перенесенные острые и эпизоды обострения хронических заболеваний. Диагностика проводилась на основании общепринятых критериев. В течение 1-го года наблюдения

терапия фенспиридом (Эреспал, Сервье, Франция) не проводилась. Через 1 год после начала наблюдения дети были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, частоте острых заболеваний, состоянию лимфоглоточного кольца и наличию хронических заболеваний. В I группу были включены 53 пациента (26 мальчиков и 27 девочек), которым при первых симптомах ОРИ, либо признаках обострения хронического аденоидита, проводилось в течение 2-х недель лечение фенспиридом. Во II группу вошли 52 пациента (по 26 мальчиков и девочек), которым фенспирид назначали в течение того же срока только при наличии симптомов хронического аденоидита. В III группе 52 детям (по 26 мальчиков и девочек) с гипертрофией миндалин фенспирид не назначали. Сироп фенспирида применяли из расчета 4 мг на 1 кг массы тела в сутки в соответствии с утвержденными рекомендациями по применению данного лекарственного средства у детей разного возраста.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка средней, определяли с помощью *t*-теста Стьюдента для двух независимых выборок. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За 1-й год наблюдения, расчетный показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) составил в I–III группах соответственно 6547; 6481 и 6445 случая на 1000 детей. В I группе показатель заболеваемости за год после начала лечения фенспиридом (2-й год наблюдения) составил 3283, во II — 4173 ( $p < 0,01$ ), в III — 6038 случая на 1000 детей (при сравнении с первыми 2 группами соответственно  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). В течение 3-го года наблюдения заболеваемость ОРИ в I–III группах составила соответственно 2396; 3981 и 6173 случая на 1000 детей ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что только при сравнении заболеваемости ОРИ в I группе за 1-й и 2-й год после применения фенспирида отмечено статистически значимое различие ( $p < 0,01$ ).

Средняя продолжительность ОРИ составила в сравниваемых группах в 1-й год наблюдения (до начала применения фенспирида) соответственно  $9,9 \pm 0,4$ ;  $9,9 \pm 0,4$  и  $9,8 \pm 0,4$  дня (при парном сравнении  $p > 0,10$ ). За 2-й год с применением фенспирида названный показатель составил в I группе  $6,5 \pm 0,2$ ; во II —  $8,3 \pm 0,2$ ; в III —  $10,0 \pm 0,5$  дня (при сравнении с I группой  $p < 0,05$  и  $< 0,001$  соответственно). За 3-й год наблюдения продолжительность ОРИ составила  $6,3 \pm 0,2$ ;  $7,6 \pm 0,2$  и  $9,9 \pm 0,34$  дня (при сравнении с I группой в обоих случаях  $p < 0,05$ ). При анализе динамики показателя статистически значимые различия установлены при сопоставлении средней продолжительности ОРИ в I и II группах. В III группе статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,10$  и  $p > 0,05$ ).

Динамика клинических симптомов ОРИ в сравниваемых группах по данным за 1-й год наблюдения, до назначения фенспирида, не отличалась. После его применения у

# Эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное  
противовоспалительное средство**

## ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА**

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ **2-3 таблетки в день**



Рег. уд. П № 012547/02 от 26.08.2005 (Эреспал сироп)  
Рег. уд. П № 012547/01 от 26.08.2005 (Эреспал таблетки)

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

 **SERVIER**

больных I группы быстрее, чем у других обследованных, прекращался непродуктивный кашель и нормализовались ночной сон и температура тела. Такие показатели, как продолжительность головной боли, общей слабости и затрудненного дыхания через нос оказались минимальными у больных I группы, и максимальными — у детей III группы; во II группе перечисленные показатели занимали промежуточное положение. Различия в средней продолжительности непродуктивного кашля и обусловленного им нарушения ночного сна, а также сроков нормализации температуры тела у детей II и III групп оказались статистически незначимыми (табл. 1).

Клиническая картина острого бронхита в течение 1 года наблюдения отмечена у 15,6; 14,5 и 14,0% детей I–III групп соответственно ( $p > 0,50$ ). В течение 3-го года наблюдения диагноз острого бронхита по данным клинического обследования установлен у 5,5; 12,1 и 15,3% детей соответственно (при сравнении с I группой в обоих случаях  $p < 0,05/0,01$ ).

За время наблюдения гипертрофия глоточной и (или) небных миндалин до III степени увеличилась в I группе у 4 (7,6%), во II — у 11 (21,2%) ( $p < 0,01$ ), в III — у 20 (38,5%) детей (при сравнении с двумя первыми группами  $p < 0,001/0,01$  соответственно).

Тонзиллэктомия за время наблюдения выполнена у 3 (5,7%) детей I группы, у 2 (3,9%) — II группы ( $p > 0,1$ ) и у 9 (17,3%) III группы (при сравнении с показателем в I и II группах  $p < 0,001/0,01$ ). Аденомотомия выполнена за время наблюдения у 3 (5,67%), 4 (7,69%) и 15 (28,9%) детей соответственно (в III группе при сравнении с двумя первыми  $p < 0,001$ ).

За время наблюдения изменилось состояние назоцитогаммы. При 1-м обследовании преобладание нейтрофильных лейкоцитов в назальной слизи установлено у 37 (69,8%), 35 (67,3%) и 38 (69,2%) детей I–III групп соответственно ( $p > 0,50$ ). Через 3 года такое состояние назоцитогаммы установлено у 7 (13,2%) детей I группы и у 34 (65,4%) — III группы ( $p < 0,001$ ). При сравнении назоцитогамм, выполненных при 1-м исследовании и через 3 года статистически значимые различия были продемонстрированы только для I и II групп (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).

В микробном пейзаже при 1-м обследовании у 49 (92,5%) детей I, 47 (90,4%) — II и 48 (88,5%) — III группы доминировали *Staphylococcus aureus* и пато-

генные стрептококки ( $p > 0,10$ ). Через 3 года подобная картина установлена у 11 (21,2%), 22 (42,3%) и 47 (90,4%) детей соответственно (в III группе при сравнении с первыми двумя  $p < 0,001$ ). Динамика частоты выявления этого варианта микробного пейзажа при 1-м обследовании и через 3 года была статистически значимой только в I и II группах (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). В III группе подобных изменений отмечено не было ( $p > 0,50$ ). Через 3 года у большинства детей двух первых групп слизистая оболочка верхних дыхательных путей была заселена преимущественно сапрофитной флорой: у 38 (71,7%) больных I и 27 (51,9%) — II группы ( $p < 0,001$ ), в III группе — только у 3 (5,8%) детей (при сравнении с двумя первыми группами  $p < 0,001$ ).

Различия в содержании иммуноглобулинов и лизоцима в назальном секрете у больных сравниваемых групп исходно были статистически незначимы (табл. 2).

Через 3 года наиболее высокое содержание лизоцима выявлено в I группе, наименьшее — в III, при промежуточном значении показателя у пациентов II группы. Концентрация IgA в сыворотке и sIgA в назальном секрете у больных I группы через 3 года после начала исследования была выше, чем в двух других, а IgG существенно не различалась (см. табл. 2).

Различия в концентрации лизоцима в I и II группах при 1-м обследовании и через 3 года оказались статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). В I группе установлены также статистически значимые (в отличие от других групп) различия в содержании в указанные сроки sIgA и IgA ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Изменения в содержании IgG в назальном секрете у обследованных детей всех групп за 3 года наблюдения были статистически не достоверны.

Благоприятное влияние фенспирида на течение ОРВИ, развившейся на фоне гипертрофии лимфоидного кольца у детей дошкольного и младшего школьного возраста, может быть объяснено местным противовоспалительным эффектом препарата. Его способность уменьшать выраженность воспалительных изменений верхних дыхательных путей позволяет не только сократить продолжительность клинических симптомов, но и повысить эффективность реакций местного иммунитета и неспецифической резистентности верхнего отдела респираторного тракта. Этот эффект препарата может быть объяснен тем, что затяжное вялотекущее воспаление структур лимфоидного кольца снижает активность антителообра-

**Таблица 1.** Продолжительность клинических симптомов ОРВИ у больных сравниваемых групп по данным, полученным в 3-м году наблюдения

Продолжительность симптома, дни	I группа	II группа	III группа
Непродуктивный кашель	3,6 ± 0,2	7,0 ± 0,2*	7,1 ± 0,4*
Нарушение ночного сна из-за кашля	1,2 ± 0,1	3,6 ± 0,3*	3,9 ± 0,4*
Затрудненное дыхание через нос	4,6 ± 0,3	7,2 ± 0,3*	11,5 ± 0,5*,**
Фебрильная температура	2,4 ± 0,3	2,8 ± 0,3*	2,6 ± 0,3
Субфебрильная температура	1,5 ± 0,3	3,7 ± 0,4*	4,2 ± 0,3*
Общая слабость	4,6 ± 0,3	7,9 ± 0,4*	10,2 ± 0,4*,**
Головная боль	4,4 ± 0,4	7,9 ± 0,4*	10,5 ± 0,4*,**

Примечание:

здесь и в табл. 2: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с показателем в I, \*\* — во II группе.

**Таблица 2.** Содержание иммуноглобулинов и лизоцима (в назальном секрете) при 1-м обследовании и через 3 года после начала наблюдения

Показатель	Период наблюдения	I группа	II группа	III группа
Лизоцим, г/л	исходно	59 ± 2	58 ± 2	60 ± 2
	через 3 года	78 ± 2	69 ± 2*	58 ± 2*,**
sIgA, г/л	исходно	0,19 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,18 ± 0,02
	через 3 года	0,27 ± 0,01	0,23 ± 0,01*	0,19 ± 0,01*
IgA, г/л	исходно	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,03
	через 3 года	0,29 ± 0,01	0,21 ± 0,01*	0,15 ± 0,01*
IgG, г/л	исходно	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	через 3 года	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,001

зования в лимфоидной ткани, а выделяющиеся при хроническом воспалении метаболиты оказывают неблагоприятное влияние на состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей, снижая активность местных реакций неспецифической резистентности. Уменьшая выраженность и продолжительность воспалительных процессов в лимфоидных образованиях носо- и ротоглотки с помощью терапии фенспиридом, удается минимизировать указанные выше неблагоприятные последствия обострения хронического воспаления и замедлить прогрессирование гипертрофии лимфоидной ткани.

Повышение эффективности факторов неспецифической резистентности и местного иммунитета, замедление и уменьшение продолжительности хронических обострений лимфоидной ткани ведут к благоприятному изменению микробного пейзажа верхних дыхательных путей. Все названные выше факторы позволяют объяснить снижение заболеваемости острыми заболеваниями респираторного тракта и благоприятные изменения в течении ОРВИ на фоне применения фенспирида. Таким образом, назначение фенспирида в течение 2 недель в средних возрастных дозах для лечения ОРВИ, развившейся на фоне гипертрофии структур лимфоидного кольца позволяет уменьшить продолжительность заболевания, выраженность его клинических симптомов, частоту поражения бронхов. Применение фенспирида в такой же дозировке при обострениях хроничес-

кого аденоидита позволяет снизить продолжительность клинических симптомов заболевания, быстрее купировать ночной кашель, обусловленный постназальным затеком с носоглоточной миндалины. Применение препарата по перечисленным показаниям помогает повысить эффективность факторов неспецифической резистентности и местного иммунитета верхних дыхательных путей, благоприятно изменить микробный «пейзаж» верхних дыхательных путей, снизить заболеваемость острыми заболеваниями респираторного тракта и благоприятно изменить течение ОРВИ. Кроме того, применение фенспирида сопровождается замедлением прогрессирования гипертрофии структур лимфоидного кольца и снижает потребность в их хирургическом лечении. Более эффективно применение фенспирида при развитии первых симптомов ОРВИ, чем при развившемся после ОРВИ обострении хронического аденоидита.

Учитывая представленные выше данные правомерно ожидать, что широкое использование фенспирида для лечения ОРВИ у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих заболеваниями лимфоидного кольца, приведет к существенному уменьшению числа часто и длительно болеющих детей, снижению заболеваемости ОРВИ, уменьшению числа детей, страдающих гипертрофией небных и/или глоточной миндалины III степени и снижению потребности в хирургическом лечении этой патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Архангельская И.И. Особенности течения хронического аденоидита в различных возрастных группах. Материалы XVII съезда оториноларингологов России. — СПб., 2006. — С. 418–419.
- Гарашенко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии // Рос. ринология. — 1999. — № 1. — С. 68–71.
- Круговская Н.П., Зеленкова И.В., Савиных А.В. и др. Комплексное обследование состояния аденоидных вегетаций у детей и подростков. Материалы XVII съезда оториноларингологов России. — СПб., 2006. — С. 450–451.
- Маккаев Х.М. Хронический тонзиллит (аденотонзиллит) как проблема педиатрии и детской отоларингологии // Российский

вестник перинатологии и педиатрии (Приложение) — М., 2002. — С. 70.

- Брюханова А.В., Вахрушев В.Г., Бычкова С.В. Исходы эндоскопической аденотомии: проблема решена? Материалы XVII съезда оториноларингологов России. — СПб., 2006. — С. 425.
- Вавилова В.П. Научное обоснование системы здоровьесберегающих технологий у детей в учреждениях образования: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. — Кемерово, 2003. — С. 36.
- Геппе Н.А. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // Consilium medicum. — 2005. — № 1. — С. 29–32.

**С.И. Барденикова<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Л.Н. Новожилова<sup>2</sup>, Э.Э. Локшина<sup>1</sup>, Т.И. Рычкова<sup>1</sup>,  
В.А. Пастухова<sup>1</sup>, Г.Б. Кузнецов<sup>1</sup>, О.Б. Довгун<sup>2</sup>, С.В. Зайцева<sup>1</sup>, Т.Н. Празникова<sup>1</sup>, И.Г. Степанова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет

<sup>2</sup> Детская клиническая больница Святого Владимира, Москва

<sup>3</sup> Детская клиническая больница № 38, Москва

## Некоторые аспекты патогенетической терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей

ПРОВЕДЕНО ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТ ЛИСТЬЕВ ПЛЮЩА (ПРОСПАН), У 263 ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ОРИ). УСТАНОВЛЕНО, ЧТО НАЗНАЧЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА В ПЕРВЫЕ ДНИ ЗАБОЛЕВАНИЯ СПОСОБСТВОВАЛО СОКРАЩЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СУХОГО И МАЛОПРОДУКТИВНОГО КАШЛЯ, УЛУЧШЕНИЮ РЕОЛОГИИ МОКРОТЫ И ДРЕНАЖНОЙ ФУНКЦИИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА, УМЕНЬШЕНИЮ ВЫРАЖЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ И НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БРОНХОЛИТИКОВ, СОКРАЩЕНИЮ СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ. ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ ОТ КАШЛЯ ФИТОПРЕПАРАТ С ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ ПЛЮЩА ОКАЗЫВАЕТ БОЛЕЕ РАННИЙ (НА 1–3 ДЕНЬ) ЭФФЕКТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, КАШЕЛЬ, ЛЕЧЕНИЕ.

### Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии  
Московского государственного  
медико-стоматологического университета  
Адрес: 127473, Москва,  
ул. Делегатская, д. 20/1,  
тел. (495) 268-729-95  
Статья поступила 17.04.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Хорошо известно, что острые респираторные инфекции (ОРИ) являются важной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности, как у детей, так и у взрослых. ОРИ составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста. Это самые частые заболевания в амбулаторной практике: более 80% всех вызовов врачей на дом обусловлены ОРИ. Наиболее высока заболеваемость ими у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями иммунной системы ребенка, высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей (вирусы респираторно-синтициальный, парагриппа), разнообразием серо- и биотипов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки). В настоящее время ОРИ у детей представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [1].

Основными возбудителями ОРИ являются вирусы, тропные к эпителию дыхательных путей и способствующие их вторичной колонизации бактериями. Вирусные инфекции повреждают эпителий дыхательных путей и вызывают воспаление слизистой оболочки, для которого характерно повышение продукции вязкой слизи, проявляющейся насморком и малопродуктивным кашлем. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание»

**S.I. Bardenikova<sup>1</sup>, O.V. Zaitceva<sup>1</sup>, L.N. Novozhilova<sup>2</sup>,  
E.E. Lokshina<sup>1</sup>, T.I. Rychkova<sup>1</sup>, V.A. Pastukhova<sup>1</sup>,  
G.B. Kuznetsov<sup>1</sup>, O.B. Dovgun<sup>2</sup>, S.V. Zaitceva<sup>1</sup>,  
T.N. Prazdnikova<sup>1</sup>, I.G. Stepanova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Moscow State Medical Dental University

<sup>2</sup> St. Vladimir's child clinical hospital

<sup>3</sup> Child clinical hospital № 38, Moscow

### Certain aspects of cough pathogenetic therapy of acute child respiratory infections

AN OPEN CONTROLLED COMPARATIVE RESEARCH WAS CONDUCTED ON 263 CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTION (ARI) IN ORDER TO EVALUATE THE CLINICAL EFFECTIVENESS, ACCEPTABILITY AND SAFETY OF PLANT-BASED PREPARATION THAT CONTAINS IVY LEAF EXTRACT. IT WAS ESTABLISHED THAT PRESCRIBING THE PREPARATION DURING THE FIRST DAYS OF DISEASE REDUCED THE DURATION OF DRY AND INEFFICIENT COUGH, IMPROVED SPUTUM RHEOLOGY AND BRONCHIAL TREE DRAINAGE FUNCTION, REDUCED BRONCHIAL OBSTRUCTION INTENSITY, REDUCED THE NEED FOR PRESCRIBING BRONCHIAL SPASMOLITICS LESS NECESSARY AND DECREASED STAY-IN TERM. COMPARED TO OTHER ANTI-COUGH MEDICINES, PLANT-BASED PREPARATION WITH IVY LEAF EXTRACT HAS QUICKER EFFECT (EFFECTIVE ON THE 1<sup>ST</sup>–3<sup>RD</sup> DAY).

**KEY WORDS:** CHILDREN, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, COUGH, TREATMENT.

реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. Вязкий секрет способствует прилипанию (адгезии) возбудителей респираторных инфекций на слизистых оболочках респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В свою очередь микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, нарушают дренажные функции бронхиального дерева, снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунологическую защиту дыхательных путей с высоким риском развития затяжного и хронического течения воспалительного процесса. Поврежденный эпителий бронхов характеризуется повышенной чувствительностью рецепторов к внешним воздействиям, что значительно повышает вероятность развития бронхоспазма и бактериальной суперинфекции [2, 3].

Образование бронхиального секрета — одно из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Бронхиальный секрет сложен по составу и является суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, транссудации плазмы, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочно-сурфактанта. Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизозим, трансферрин, опсоныны и др.). Нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса, способствовать его хронизации [4].

Таким образом, для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерны изменение реологических свойств мокроты и снижение мукоцилиарного клиренса. Кроме того, на фоне воспалительных изменений довольно часто, особенно у детей раннего возраста, развивается бронхообструктивный синдром, который, безусловно, ухудшает течение и прогноз респираторного заболевания.

Если перистальтические движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренажа, развивается кашель, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей от инородных веществ, попавших извне или образованных эндогенно. Следовательно, кашель — это защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей [2, 5, 6]. Однако эффективность кашля в значительной степени зависит от реологических свойств мокроты. Поэтому основной целью терапии воспалительных заболеваний дыхательной системы у детей являются разжижение мокроты, снижение ее адгезивных свойств и облегчение эвакуации, что увеличивает эффективность кашля.

Очевидно, что необходимость в подавлении кашля, в том числе и с учетом патофизиологических механизмов его возникновения, с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко. К противокашлевым препаратам относят лекарственные средства центрального (наркотические — кодеин, морфин и ненаркотические — глауцин, окселадин, бутамират) и периферического (преноксдиазин) действия.

Лекарственные препараты, улучшающие откашливание мокроты, можно разделить на средства, стимулирующие отхаркивание, и муколитические (или секретолитические) препараты. По составу они могут быть природного происхождения или получены синтетическим путем.

**Среди средств, стимулирующих отхаркивание,** выделяют препараты рефлекторного и резорбтивного действия.

Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливают секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся средства растительного происхождения (препараты термопсиса, алтея, солодки, терпингидрат, эфирные масла и др.). Действующим их началом являются алкалоиды и сапонины, способствующие регидратации слизи вследствие увеличения транссудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений, обеспечивающих бронхиальную проводимость, а также повышения активности мерцательного эпителия.

Ко второй подгруппе относят препараты резорбтивного действия (натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат и другие солевые препараты), которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов и, увеличивая бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание.

**Муколитические (или секретолитические) препараты** часто используются при лечении болезней органов дыхания у детей. Муколитические препараты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.) эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. В то же время, механизм действия отдельных представителей этой группы различен, поэтому муколитики обладают разной эффективностью.

**Фитопрепараты** (лекарственные средства, приготовленные из растительного сырья) традиционно широко используются в лечении заболеваний органов дыхания у детей. Несмотря на появление большого количества синтетических лекарственных средств, интерес к фитотерапии не случаен. Лекарственные растения характеризуются мягким терапевтическим действием, усиливают эффективность комплексной терапии, имеют незначительные побочные проявления. Фитотерапия эффективна, физиологична, переносимость ее отмечается нечасто. Некоторые фитопрепараты, применяемые в пульмонологии, обладают не только отхаркивающим эффектом, но и другими лечебными свойствами — бронхолитическими, противовоспалительными, мукокинетическими и др. В то же время следует помнить, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашливать, а это может привести к значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию, а также с осторожностью применять их у аллергиков.

Следует отметить, что успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки. Согласно Закону о лекарственных средствах, растительный экстракт является лекарственным веществом, которое должно быть строго стандартизировано, определяться точным описанием процесса производства и аналитическими данными. Следовательно, эффективно и безопасно можно применять фитопрепараты, приготовленные только официально, т.е. в условиях контролируемого фармацевтического производства. Именно поэтому при выборе фитопрепарата следует особое внимание уделять стране и компании-производителю лекарственного средства.

Несколько лет назад на российском рынке появился хорошо известный в Европе растительный препарат Проспан (сироп от кашля); активное вещество — сухой экстракт листьев лекарственного плюща *Hedera helix*. Препараты из листьев плюща давно используются в качестве отхаркивающих средств. К тому же вещества, содержащиеся в плюще, оказывают не только выраженное отхаркивающее и муколитическое (секретолитическое) действие, но и обла-

дают бронхолитической и спазмолитической активностью. Фитопрепарат являясь оригинальным средством, разработанным компанией Engelhard Arzneimittel (Германия), имеет 55-летний опыт эффективного применения в 70 странах мира и он один из наиболее часто рекомендуемых в Германии препаратов от кашля. Его высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. В многоцентровом исследовании, в котором участвовали 52 478 детей, нежелательные эффекты при приеме фитопрепарата (в основном, со стороны желудочно-кишечного тракта) отмечались только в 0,2% случаев [1].

Важным компонентом фитопрепарата наряду с экстрактом листьев плюща являются сапонины олеанолового типа. Сапонины плюща рефлекторно стимулируют выработку секрета бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, тем самым увеличивая объем секрета и улучшая его реологию. Сапонины способствуют увлажнению слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшают вязкость секрета, облегчают подвижность ресничек. Однако только рефлекторным действием сапонинов нельзя объяснить секретолитический и бронхолитический эффекты фитопрепарата, продемонстрированные в клинических исследованиях. Биофизические исследования позволили по-новому взглянуть на механизм действия активной субстанции препарата. Доказано, что экстракт листьев плюща усиливает чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов к адреномиметикам, в том числе и эндогенного происхождения. Кроме того,  $\alpha$ -гедерин, образующийся из сапонинов плюща, препятствует блокированию  $\beta_2$ -адренорецепторов, позволяя им полноценно функционировать. Этот механизм обуславливает наличие у фитопрепарата бронхолитического и спазмолитического эффектов. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что экстракт плюща обладает свойствами, подобными свойствам  $\beta_2$ -симпатомиметиков.  $\alpha$ -гедерин способствует также выработке сурфактанта клетками альвеолярного эпителия 2-го типа. Сурфактант обеспечивает продукцию секрета с оптимальными реологическими и иммунологическими свойствами. Следовательно,  $\alpha$ -гедерин обеспечивает и секретолитическое действие препарата.

В экспериментальных исследованиях доказано противовоспалительное (антимикробное, антигрибковое) действие экстракта листьев плюща. Восстановление бактерицидности бронхиального секрета уменьшает длительность и выраженность воспаления, нормализует вязкость мокроты, что улучшает дренаж бронхов.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности фитопрепарата, содержащего экстракт листьев лекарственного плюща *Hedera helix* у детей с ОРИ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное контролируемое пострегистрационное исследование<sup>1</sup> в период с мая 2006 г. по октябрь 2007 г. было включено 263 ребенка (41% девочек) с признаками малопродуктивного кашля, возникшего на фоне ОРИ. Дети были в возрасте от 2 мес до 15 лет, из них 221 (84%) ребенок был дошкольного возраста, 39 (15%) детей первого года жизни. У 1/3 пациентов в анамнезе имелись указания на аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит). Каждый четвертый ребенок (25%), из числа включенных в исследование, были отне-

сены к диспансерной группе часто болеющих детей. Хроническая ЛОР-патология (аденоидит, синусит, хронический тонзиллит) имела место у 17% детей.

У всех пациентов была сходная клиническая картина респираторной инфекции, протекающей с катаральными явлениями, признаками интоксикации, лихорадкой, приступообразным малопродуктивным кашлем. У 65 (25%) детей отмечались клинические признаки острого обструктивного бронхита (ОБ), у 74 (28%) — острого стенозирующего ларинготрахеита (синдром крупа). Длительность заболевания на момент начала исследования у 2/3 детей составила 1–2 дня, у остальных — не более 6 сут.

Всем детям проводили системную фармакотерапию, соответствующую тяжести основного и сопутствующих заболеваний (антибиотики, антигистаминные, антипиретические препараты и др.). Антибактериальную терапию получали 63% больных (цефалоспорины, макролиды, аминопенициллины). Показанием к назначению антибиотиков были наличие пневмонии (у 8 детей), осложнения со стороны ЛОР-органов (отит, аденоидит), высокая вероятность наличия или серологически доказанная микоплазменная инфекция (у 27 детей). При тяжелом течении синдрома бронхиальной обструкции и стенозирующего ларинготрахеита ( $n = 41$ ) в комплексное лечение детей включали ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид через небулайзер) и (или) парентерально (преднизолон, дексаметазон). Бронхолитики (ипратропия бромид-фенотерол, сальбутамол) с учетом тяжести проявлений бронхиальной обструкции применялись у 20 (8%) детей. В половине случаев дети, кроме симптоматической терапии ОРИ, получали препараты интерферона. В исследование не включали детей, принимавших мукоактивные препараты менее чем за 14 дней до включения в исследование; детей с тяжелым течением бронхообструктивного синдрома и выраженными признаками дыхательной недостаточности; анамнестическое указание на непереносимость препаратов из листьев плюща. При развитии побочных эффектов лечения участие пациентов в испытании прекращалось.

Основную, 1-ю группу составили 233 ребенка, которым, кроме системной фармакотерапии, был назначен препарат Проспан в виде сиропа в рекомендуемой возрастной дозировке (детям грудного возраста — по 2,5 мл 2 раза в день, от 1 года до 6 лет — по 2,5 мл 3 раза в день, с 6 до 15 лет — по 5 мл 3 раза в день). Длительность терапии составляла от 7 до 15 дней.

У 30 больных (2-я группа, сравнения) проводилась комплексная фармакотерапия с применением другого фитопрепарата отхаркивающего действия (микстуры с алтеем, подорожником).

Методы исследования включали клиническое наблюдение детей в динамике (ежедневный осмотр детей педиатром), ведение протокола (карты) исследования с последующим анализом, оценку физических и лабораторных данных в динамике, при необходимости — рентгенологические, функциональные и другие методы исследования. В карте наблюдения указывали: диагноз заболевания (в том числе сопутствующую патологию), сроки появления продуктивного кашля, уменьшения его интенсивности и сроки выздоровления. Оценивали вязкость мокроты. Динамику характера и продуктивности кашля оценивали по 3-балльной системе (0 — кашель отсутствует, 1 — умеренно выражен, 2 — сильно выражен). В карте наблюдений указывали суммарный индекс симптомов (СИС) бронхообструкции

<sup>1</sup> Исследование проводилось под руководством сотрудников кафедры педиатрии МГМСУ (зав. кафедрой — профессор О.В. Зайцева) в 2 клинических центрах Москвы: Детской клинической больнице Святого Владимира (главный врач П.П. Касьянов) и Детской клинической больнице № 38 (главный врач — канд. мед. наук В.И. Голоденко).



# ...НАТУРАЛЬНЫЙ И ОЧЕНЬ ВКУСНЫЙ СИРОП ОТ КАШЛЯ...

Наиболее часто рекомендуемый  
в Германии препарат для детей.

Обладает секретолитическим,  
бронхолитическим и отхаркивающим  
действием.

Производитель: Engelhard Arzneimittel GmbH&Co. KG, Германия  
Дистрибьютор: ЗАО «Европлант» • [www.europlant.ru](http://www.europlant.ru) • [www.prospan.ru](http://www.prospan.ru)

Лиц. №19/000782 от 20.01.04, РУ капли П №011382/02-1999 от 10.11.2004, РУ сироп П №011382/01-1999 от 07.09.2004

**РЕКОМЕНДОВАН  
С ПЕРВЫХ  
ДНЕЙ  
ЖИЗНИ  
ДЕТЯМ**



(наличие дистантного свистящего дыхания, сухих свистящих хрипов при аускультации, появление одышки, использование бронхолитиков), оцененный с помощью балльной системы (0 баллов — симптомов нет; 1 балл — появление симптомов только при физической нагрузке; 2 балла — симптомы возникают в покое; 3 балла — непрерывно рецидивирующие симптомы тяжелого течения). Рентгенограмма была выполнена 28 детям с подозрением на легочные осложнения на фоне ОРИ. При обследовании у 8 детей была подтверждена пневмония (очаговая — у 7, плевропневмония — у 1 ребенка).

Эффективность лечения оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10–14 сутки от начала наблюдения. Фиксировали наличие и степень тяжести бронхообструктивного синдрома, данные о сути проводимого лечения, в том числе о необходимости в назначении бронхолитиков, ингаляционных глюкокортикоидов. Эффективность терапии оценивали с учетом клинических и лабораторных показателей. Результат считали отличным при полном исчезновении клинических симптомов ОРИ, в том числе и кашля, хорошим — при значительном уменьшении симптомов (допускалось сохранение редкого кашля), удовлетворительным — если к 7-м суткам от начала терапии отмечалось улучшение клинических симптомов, хотя они и сохранялись; лечение считали не эффективным, если отсутствовала положительная клиническая динамика. Мониторинг нежелательных эффектов, связанных с использованием фитопрепарата, проводили в течение всего периода наблюдения. Исследование осуществлено в строгом соответствии с требованиями Хельсинской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Количественные переменные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. Изменение количественных показателей в результате лечения оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для

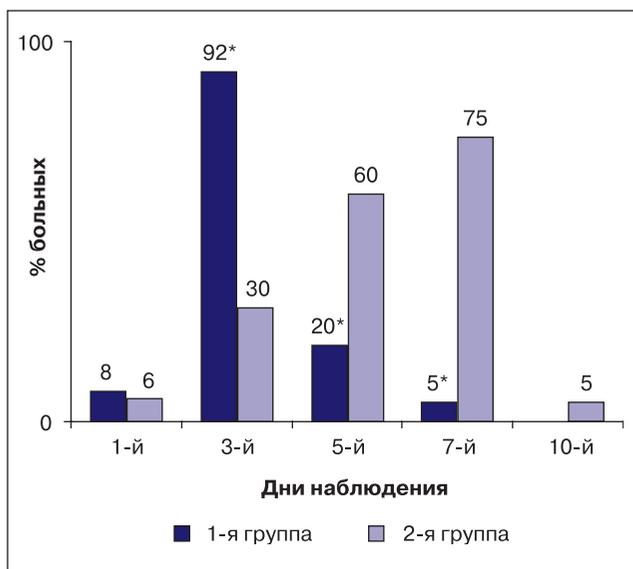
парных сравнений зависимых переменных. Качественные переменные, представленные в виде частоты события (%), сравнивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что комплексная терапия ОРИ, включающая фитопрепарат с экстрактом листьев плюща, способствовала более быстрой положительной динамике интенсивности и характера кашля: на 3-и сутки от начала терапии почти у всех детей 1-й группы были отмечены признаки продуктивного кашля, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств мокроты (рис. 1). Кроме того, на 5-е сутки от начала терапии значительно уменьшилось число детей, у которых отмечался кашель, причем среди пациентов 1-й группы число кашляющих детей было достоверно меньше (рис. 2). К концу первой недели наблюдения кашель сохранялся только у 14% (27% в группе сравнения,  $p < 0,01$ ). Указанная тенденция сохранилась и к концу исследования. Аускультативные данные также подтвердили эффективность фитопрепарата с экстрактом листьев плюща как муколитического и отхаркивающего препарата, поскольку к 7-му дню лечения сухие хрипы в легких у большинства больных 1-й группы не прослушивались. Влажные среднепузырчатые хрипы сохранялись дольше (до 2–3 нед) только у 3 грудных детей с бронхообструкцией, причем у одного из них, кроме гипоксического поражения ЦНС был обнаружен порок развития бронхиального дерева.

**Эффективность фитопрепарата в комплексной терапии острого ОБ.** Клинические признаки острого ОБ отмечались у 65 (28%) и 12 (40%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Важно отметить, что каждый четвертый (28%) ребенок с ОБ, развившимся на фоне ОРИ, относился к диспансерной группе часто болеющих. Кроме того, каждый третий (30%) пациент имел отягощенный, включая семейный, ал-

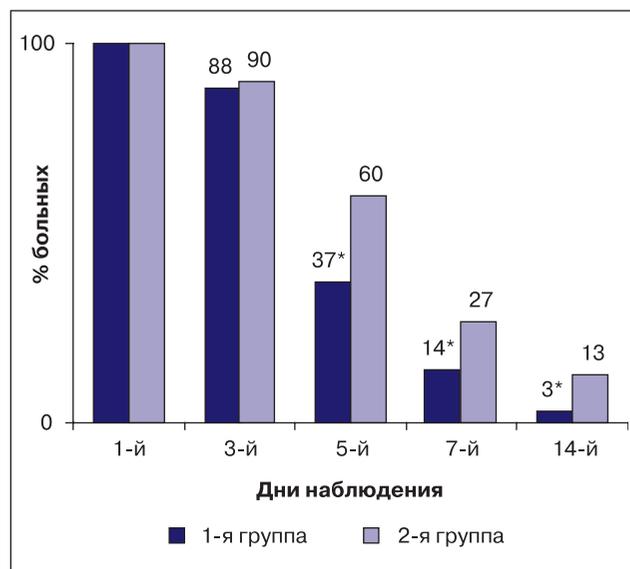
**Рис. 1.** Появление продуктивного кашля у пациентов, получавших фитопрепарат с экстрактом плюща (1-я группа) и в группе сравнения (2-я группа)



Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с показателем в группе сравнения.

**Рис. 2.** Длительность кашля у пациентов, получавших фитопрепарат с экстрактом плюща (1-я группа) и в группе сравнения (2-я группа)



Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с показателем в группе сравнения.

лергологический анамнез (атопический дерматит, пищевая и медикаментозная аллергия), однако диагноз БА у этих детей не установлен. Респираторные заболевания в раннем неонатальном периоде (синдром дыхательных расстройств, аспирационная пневмония и др.) перенесли 11 детей. У всех детей в данной подгруппе на момент включения их в исследование отмечалась развернутая клиническая картина ОБ: сухой или малопродуктивный кашель, экспираторная одышка (у 18), сухие свистящие хрипы на выдохе; у 5 детей — синдром «клокотания».

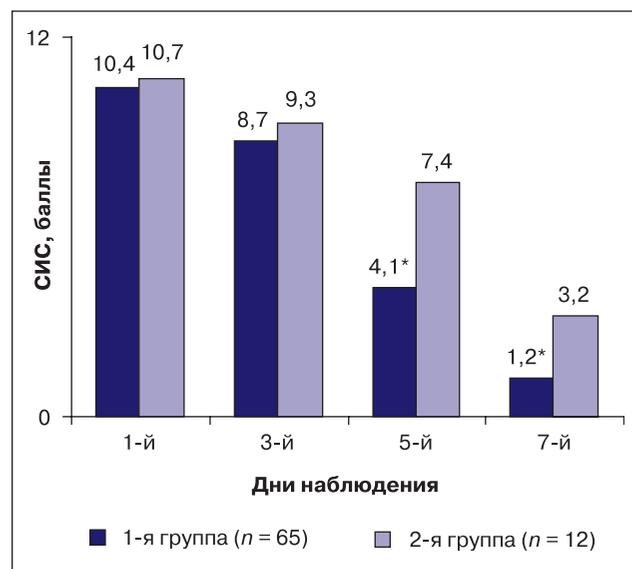
Отметим, что фитопрепарат с экстрактом листьев плюща назначали детям с легким течением ОБ без бронхолитической и противовоспалительной терапии. При бронхообструктивном синдроме среднетяжелого и тяжелого течения дети получали фитопрепарат в комплексной терапии как отхаркивающее средство.

В 1-й день наблюдения кашель наблюдался у всех детей с ОБ (табл.). Сухой непродуктивный кашель отмечался у 1/3 пациентов, в то время как у остальных он был малопродуктивным, с трудно откашливающейся мокротой. У половины пациентов, получавших фитопрепарат, в течение первых 5 дней отмечалась достаточно быстрая положительная динамика частоты и выраженности кашля с полным его исчезновением к 7-му дню наблюдения в 84% случаев. В группе сравнения через 1 нед от начала терапии кашель сохранялся у 30% детей. Длительность кашля более 14 дней была зафиксирована у 5 (8%) детей, у 4 при дальнейшем обследовании была подтверждена коклюшная инфекция.

На фоне комплексной терапии в основной (1-й) группе к 3-м суткам наблюдения было отмечено уменьшение бронхиальной обструкции (исчезла экспираторная одышка в покое и уменьшилась — при физической нагрузке), реже встречались дистантные свистящие хрипы, снизилась потребность в бронхолитиках (см. табл.). Последнее представляется достаточно важными, так как в амбулаторной практике порой единственным препаратом, используемым в аналогичных ситуациях, является эуфиллин. Известно, что теофиллины короткого действия (эуфиллин) в нашей стране до настоящего времени служат основными препаратами для купирования бронхообструкции. Причинами этого являются низкая стоимость препарата, его довольно высокая эффективность, простота использования, а также недостаточная информированность врачей. Основным серьезным ограничением к использованию эуфиллина, является его небольшая «терапевтическая широта» (близость терапевтической и токсической концентраций), что по международным стандартам требует обязательного его определения в плазме крови. Амиофиллин,

обладая бронхолитической и в определенной мере противовоспалительной активностью, обуславливает большое количество побочных, нежелательных эффектов со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея), сердечно-сосудистой системы (риск развития аритмии), ЦНС (бессонница, тремор рук, возбуждение, судороги), сопряженных с метаболическими нарушениями. У больных, принимающих антибиотики, макролиды, фторхинолоны или переносящих респираторную инфекцию, замедляется клиренс эуфиллина, что может привести к осложнениям даже при стандартных дозировках препарата. Оптимальные бронхолитики — ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты — нуждаются в специальных методах доставки (небулайзеры, спейсеры) и, как правило, недоступны в домашних условиях при первых эпизодах бронхообструкции у ребенка с ОРИ. Эффективность раннего (в первые 1–2 сут) назначения фитопрепарата с экстрактом листьев плюща пациентам с острым ОБ легкого течения была подтверждена и достоверным снижением СИС бронхообструкции к 5-му дню терапии (рис. 3). Величина СИС у детей 1-й группы к концу 1-й недели наблюдения была более чем в 2 раза ниже, чем в группе сравнения.

**Рис. 3.** Изменение суммарного индекса симптомов (СИС) бронхообструкции в результате лечения у детей с ОБ



Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с показателем в группе сравнения.

**Таблица.** Частота клинических симптомов бронхообструкции у детей с ОБ

Симптомы	Группы сравнения	Дни наблюдения			
		1-й	3-й	5-й	7-й
Одышка, % больных	1-я (n = 65)	57	41	5	—
	2-я (n = 12)	60	45	30	10
Дистантные свистящие хрипы, % больных	1-я	35	16	5	—
	2-я	30	20	10	—
Физические симптомы бронхиальной обструкции, % больных	1-я	100	100	47	13
	2-я	100	100	70	30
Потребность в бронхолитиках, % больных	1-я	13	23	18	5
	2-я	15	80	70	30

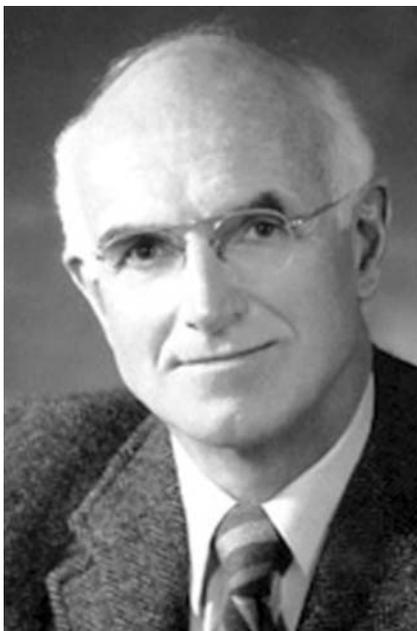
Таким образом, проведенное нами открытое сравнительное исследование показало, что фитопрепарат с экстрактом листьев лекарственного плюща *Hedera helix* является эффективным натуральным лекарственным препаратом в терапии кашля у детей с острыми инфекциями дыхательных путей, в том числе и с ОБ. Наш опыт применения фитопрепарата позволяет положительно оценить его значение в комплексном лечении детей с острой респираторной патологией. Фитопрепарат характеризуется не только высокой терапевтической эффективностью, но и безопасностью — нежелательных эффектов при его приеме не отмечено. Установлено, что назначение фитопрепарата в первые дни ОРВИ при сухом и малопродуктивном кашле способствует сокращению его продолжительности, улучшению реологии

мокроты и дренажной функции бронхиального дерева, уменьшает частоту бронхиальной обструкции и необходимость в применении бронхолитиков, сокращает сроки госпитализации. Следует отметить, что фитопрепарат выпускается в форме сиропа, имеет хорошие органолептические свойства, может применяться не только в стационаре, но и в домашних условиях. Препарат может быть рекомендован для лечения ОРВИ, протекающих с кашлем, у детей любого возраста. Однако в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей выбор «препаратов от кашля» должен быть строго индивидуальным, с учетом диагноза, механизма фармакологического действия лекарственного средства, характера патологического процесса, преморбидного фона и возраста ребенка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansfeld H.-J., Hohre H., Reppes R.U. Dethlefsen MMW 140. — 1998. — V. 3. — P. 26–30.
2. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. — М., 1999. — С. 36.
3. Kraft K. Tolerabiliti of dried ivy leaf extract in children // Zeitschrift fur Phytoterapie. — 2004. — V. 25. — P. 179–181.
4. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. — Москва, 1996. — С. 176.
5. Коровина Н.А. и соавт. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. — Москва, 2002. — С. 40.
6. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Учебное пособие. — М.: РГМУ, 2004. — С. 96.

## Из истории медицины



Джозеф Марри

Джозеф Марри (1 апреля 1919 г., Милфорд, Массачусетс) — американский хирург-трансплантолог, первый пересадивший почку человеку. Получил Нобелевскую премию по медицине в 1990 г. вместе с Эдуардом Томасом «за открытия, касающиеся трансплантации органов и клеток при лечении болезней». В детстве и юношестве Марри много занимался спортом (американский футбол, хоккей, бейсбол). Когда он поступил в Колледж Святого Креста и готовился стать бейсбольным игроком, оказалось, что лабораторные занятия совпадали с тренировками. В результате он был вынужден бросить бейсбол. После окончания колледжа Марри получил медицинское образование в медицинской школе Гарвардского университета, затем вступил в армию

и изучал хирургию в армейском госпитале Уэлей Фордж (Пенсильвания). В декабре 1954 г. Марри впервые в мире пересади почку между двумя идентичными близнецами. В 1959 г. ему удалось сделать аллографт, то есть пересадить почку больному от неродственного донора. В 1962 г. Марри совершил первую трансплантацию почки от умершего донора. В последующие годы Марри был мировым лидером трансплантационной биологии в использовании иммунодепрессантов и исследовании механизма отторжения. Джозеф Марри был главным пластическим хирургом в Детском госпитале Бостона с 1972 по 1985 год, ушел на пенсию в 1986 г. в качестве почетного профессора медицинской школы Гарвардского университета.

С.П. Кокорева<sup>1</sup>, Л.А. Сахарова<sup>2</sup>, Н.П. Куприна<sup>3</sup><sup>1</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко<sup>2</sup> Воронежская областная детская клиническая больница № 2<sup>3</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

## Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей

ИЗУЧЕНЫ ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОРИ) И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У 220 ДЕТЕЙ. ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПРИМЕНЯЛИ МЕТОД ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ, РЕАКЦИЮ ТОРМОЖЕНИЯ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ, ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ, БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭТИОЛОГИЯ ОРИ БЫЛА УТОЧНЕНА У 147 ДЕТЕЙ. ПОКАЗАНО, ЧТО БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ПРОТЕКАЮТ КАК СМЕШАННАЯ ИНФЕКЦИЯ (СОЧЕТАНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПАРАЗИТОВ), А С УЧЕТОМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФЛОРЫ — БОЛЕЕ 80%. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ДЕТЕЙ С ОРИ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВОЗНИКАЮТ В 1,7 РАЗА ЧАЩЕ. РАССМОТРЕНА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА АРБИДОЛ В СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОРИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЭТИОЛОГИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, АРБИДОЛ.

### Контактная информация:

Кокорева Светлана Петровна,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой детских  
инфекционных болезней  
Воронежской государственной  
медицинской академии  
им. Н.Н. Бурденко  
Адрес: 394026, Воронеж,  
ул. 45-й Стрелковой дивизии, д. 64,  
тел. (4732) 52-65-69  
Статья поступила 12.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии у детей. В Воронежской области на долю ОРИ приходится от 90 до 93% всей инфекционной заболеваемости. В эпидемический сезон до 22% населения области болеет ОРИ, и преобладающее большинство из них — дети. Экономический ущерб от этих заболеваний составляет от 600 до 800 млн руб. [1]. Известно, что возбудителями ОРИ могут быть более 200 различных видов микроорганизмов. Помимо вирусных агентов — респираторно-синцитиального (РС) вируса, вируса гриппа А и В, аденовируса — поражение респираторного тракта могут вызывать такие микроорганизмы как хламидии и микоплазмы. Широко распространены респираторные хламидиозы, вызываемые *Chlamydia pneumoniae* и *C. trachomatis* [2–7]. Герпесвирусы (вирус Эпштейна–Барр — ВЭБ и цитомегаловирус — ЦМВ) занимают одно из ведущих мест в этиологии разнообразных инфекционных заболеваний у детей, в том числе и ОРИ [8–11]. Причиной ОРИ могут быть также пневмотропные бактерии, грибы, простейшие. В последние годы отмечен рост числа различных смешанных инфекций, в том числе и ОРИ, во всех странах мира. Это обусловлено не только изменением характера течения инфекционного процесса, эпидемиологической, экологической ситуации, но и улучшением и расширением возможностей лабораторной диагностики.

Ниже представлены результаты обследования 220 детей в возрасте от 1 года до 14 лет (71% дошкольного возраста), госпитализированных в период с сентября 2006 г. по март 2007 г. в респираторные отделения инфекционного стационара с диагнозом «Острое респираторное заболевание». Всем детям в день поступления в стационар (1–5-й день болезни) проводили обследование по выявлению:

- респираторных вирусов (аденовирус, вирус гриппа, парагриппа, РС-вирус): мазки из носовых ходов на обнаружение антигенов вирусов (метод флюоресцирующих антител), исследование уровня антител в динамике с интервалом 10 дней с помощью реакции торможения гемагглютинации;
- вируса Эпштейна–Барр: определение антител классов IgM, IgG к капсидному антигену (VCA) с изучением авидности IgG к раннему (EA), ядерному (NA) антигену;
- цитомегаловируса: IgM и IgG (с определением их авидности) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы «Диагностические системы», Россия);
- хламидийной, микоплазменной (определение иммуноглобулинов — Ig классов M, A и G) инфекций с использованием тест-систем «ИмДи-спектр» (Россия);

S.P. Kokoreva<sup>1</sup>, L.A. Sakharova<sup>2</sup>, N.P. Kuprina<sup>3</sup><sup>1</sup> N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy<sup>2</sup> Voronezh Regional Children's Hospital № 2<sup>3</sup> Russian State Medical University, Moscow

## Etiological characterization and complications of acute respiratory infections in children

ETIOLOGY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS (ARI) AND THEIR COMPLICATIONS OF 220 CHILDREN WERE EXAMINED. FLUORESCENT ANTIBODY METHOD, HEMAGGLUTINATION-INHIBITION REACTION, ENZYME IMMUNOASSAY AND BACTERIOLOGICAL STUDY WERE USED FOR THE EXAMINATION. ARI ETIOLOGY WAS RENDERED MORE PRECISE IN 147 CHILDREN. IT WAS DEMONSTRATED THAT OVER A HALF OF INFECTIOUS DISEASES OF RESPIRATORY TRACT TAKE COURSE AS MIXED INFECTION (COMBINATION OF RESPIRATORY, HERPETIC VIRUSES AND INTRACELLULAR PARASITES), AND WITH ACCOUNT OF BACTERIAL FLORA, OVER 80 PER CENT. ARI IN CHILDREN OF MIXED ETIOLOGY ARE 1.7 TIMES MORE OFTEN CONCURRENT WITH COMPLICATED FORMS OF DISEASE. THE APPROPRIATENESS OF INCLUDING ARBIDOL INTO THE MEDICAL REGIMEN OF CHILDREN WITH ARI IS EXAMINED.

**KEYWORDS:** CHILDREN, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, ETIOLOGY, COMPLICATIONS, TREATMENT, ARBIDOL.

- бактериологической картины в носороглоточной слизи полуколичественным методом.

В результате проведенного обследования этиология ОРВИ уточнена у 147 детей. У 123 (84%) пациентов подтверждена вирусная этиология заболевания, вызванная вирусами респираторной группы. Лидирующую позицию (более 1/3 случаев) занял аденовирус. У 1/4 детей был идентифицирован вирус гриппа А, несколько реже — гриппа В (16%), менее часто регистрировалась РС-инфекция (рис. 1). Как единственный возбудитель респираторный вирус выявлен у 36 (24%) детей, при этом также чаще отмечены аденовирусная инфекция и грипп. Грипп диагностировали начиная с ноября месяца, но больше всего случаев отмечено в период эпидемического подъема, зафиксированного в городе в феврале–марте. Инфицированными ВЭБ и ЦМВ оказалось 133 (90%) ребенка. При этом у 63 (43%) пациентов была острая или обострение хронической герпетической инфекции. В преобладающем большинстве случаев (86%) регистрировалась ВЭБ-инфекция, в том числе у 39% детей — активная, и только у 4% отмечено обострение хронической. У 17 (12%) детей в ходе обследования диагностирована ВЭБ-моноинфекция; у 2,0% — реактивация ВЭБ-инфекции.

Острая ЦМВ-инфекция была обнаружена у 11 (7%) детей, при этом острая ее форма и реактивация встречались примерно одинаково часто. У 2 детей установлена первичная острая ЦМВ-инфекция как моноэтиологический фактор и у 4 — как реактивация инфекции.

У 23 (16%) больных выявлена хламидийная инфекция, в том числе у 7 (5%) — моноинфекция, при этом 5 пациентов были из группы часто болеющих детей. У 5 (3%) детей диагностирована микоплазменная инфекция, из них у 4 — моноинфекция. Хламидийная и микоплазменная инфекции одновременно диагностированы у 1 пациента.

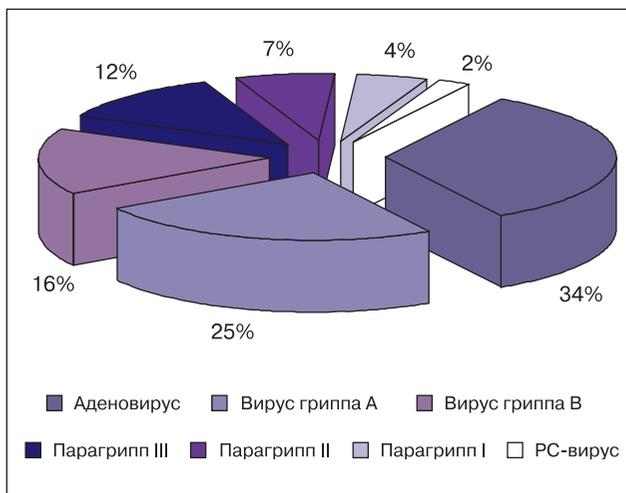
Таким образом, у 70 (48%) пациентов ОРВИ была вызвана одним инфекционным агентом: около половины случаев заболеваний респираторного тракта были обусловлены респираторными вирусами, треть — герпетическими вирусами (ВЭБ и ЦМВ). Реже всего определялись хламидийные и микоплазменные респираторные моноинфекции (рис. 2).

ОРВИ смешанной этиологии установлена у 77 (52%) обследованных. В 74% случаев микст-инфекция регистрировалась у часто болеющих детей. У детей, заболевания которых респираторными инфекциями регистрировались реже 3 раз в год (эпизодически болеющие дети — ЭБД), ОРВИ смешанного характера встречалась достоверно реже — в 26% случаев. Преобладающей (79%) оказалась вирусно-вирусная этиология ОРВИ. Микст-инфекция, вызванная 2 возбудителями, имела место у 75 больных, у 2 детей выявили 3 инфекционных агента. Сочетание респираторных вирусов с ВЭБ- и ЦМВ-инфекцией отмечено у 34 (44%) детей. Сочетание только респираторных вирусов отмечалось в 32,5% случаев. У 2 пациентов ОРВИ была ассоциирована с 3 возбудителями в следующем сочетании: грипп В + парагрипп III типа + аденовирусная инфекция. Сочетание инфекции вирусной этиологии с хламидийной обнаружено в 19,5% случаев. Один ребенок наблюдался с хламидийной и микоплазменной инфекцией (рис. 3).

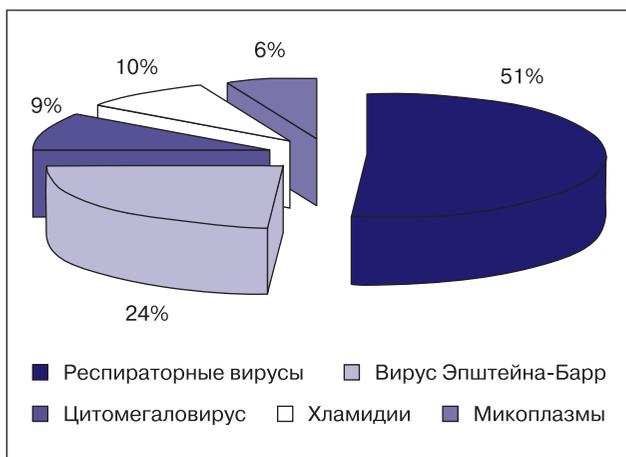
Бактериологическое исследование мазков из зева и носа показало, что у лиц с ОРВИ, вызванной только респираторными вирусами, патогенные микроорганизмы обнаруживались у 18 (50%) детей: преобладали *Staphylococcus haemolyticus* — 39% и *Staphylococcus aureus* — 28%; у 22% детей обнаружены *Haemophilus influenzae* III, у 11%. — *H. influenzae* II типа.

Хламидийная инфекция сочеталась с бактериальной флорой в 57% случаев, причем, более чем в 75% из них доминировали условно-патогенные бактерии. У детей с микоплазменной инфекцией патогенная бактериальная флора встречалась в 3 раза чаще, чем условно-патогенная (25%).

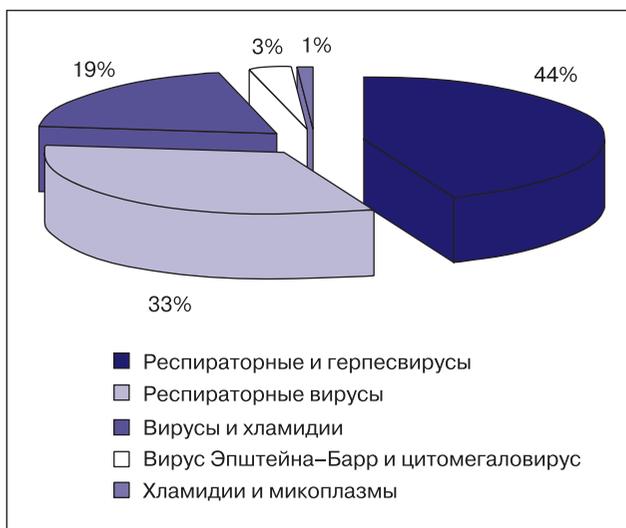
**Рис. 1.** Этиологическая структура ОРВИ у детей, вызванных вирусами респираторной группы



**Рис. 2.** Этиологическая характеристика ОРВИ, вызванных моноинфекционным агентом



**Рис. 3.** Сочетание инфекционных агентов при ОРВИ смешанной этиологии



При ассоциации респираторных вирусов в большей степени (64%) выявлялся рост патогенных бактерий (у 16 детей): *S. haemolyticus* — 37%, *H. influenzae* II типа — 19%, *S. aureus* — 13%. Реже (32%) выявлен рост условно-патогенных бактерий (у 8 обследованных): *S. viridans* и *S. epidermidis* — по 37,5%,

# АРБИДОЛ®

ОСТАНОВИТЬ И ОБЕЗВРЕДИТЬ ВИРУС



ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Рег. № 003610/01 от 10.05.2007, Рязань.

## **Арбидол** - оригинальный противовирусный препарат с уникальным механизмом действия, для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

- Арбидол оказывает прямое противовирусное действие, активен в отношении всех антигенных подтипов вирусов гриппа А и В (в том числе и "птичьего"), других ОРВИ, ротавирусов
- Снижает тяжесть и длительность заболевания, уменьшает вероятность развития осложнений и обострения хронических заболеваний
- Характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при применении у взрослых и детей с 3-х лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ЛИБО ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

**Фармстандарт**

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

*S. warneri* — 25%. При вирусно-хламидийных ОРИ «патогены» также преобладали (67%) над условно-патогенными возбудителями (33%). При смешанных ОРИ, обусловленных сочетанием герпесвирусов и респираторных вирусов, отмечено преобладание массивного роста условно-патогенных бактерий (76%); сочетание с патогенной флорой отмечено в 15% случаев: *S. epidermidis* — 38,5%, *S. viridans* — 35%, *S. warneri* — 11,5%, *Branhamella catarrhalis* — 8%. В целом исследование продемонстрировало, что более 64% всех ОРИ вирусной этиологии сопровождаются ростом бактериальной и активацией условно-патогенной флоры.

Респираторные заболевания, вызванные моноинфекционным агентом, сопровождалось развитием осложнений у 27 детей, смешанной этиологии — у 51 ребенка (в 1,7 раз чаще). При этом у 16 больных ОРИ была обусловлена сочетанием только респираторных вирусов и чаще осложнялась тонзиллитом (31%), бронхитом (25%), пневмонией (19%). Микст-инфекции, характеризующиеся сочетанием респираторных и герпесвирусов у 19 детей привели к развитию бактериальных осложнений: бронхита — в 32%, синусита — в 26%, аденоидита — в 21%, тонзиллита — в 16% случаев. При вирусно-хламидийных ОРИ (14 осложнений) преобладал синусит — 29%, пневмония и отит составили по 21%. У 1 ребенка 6 лет ассоциация хламидийной и микоплазменной инфекций осложнилась двусторонним средним гнойным отитом. У ребенка 4 лет с герпетической микст-инфекцией развился острый тонзиллит.

Известно, что определение этиологии ОРИ позволяет выбрать рациональную фармакотерапию заболевания. Одно из важнейших требований к противовирусным препаратам — широкий спектр их действия в отношении распространенных возбудителей ОРИ с учетом различных ассоциаций [10]. Клиническую эффективность препарата арбидол оценивали ретроспективно, методом случайной выборки, на основании 94 историй болезни детей с диагнозом ОРИ, в возрасте от 2 до 14 лет. В 1-ю группу включили 48 детей, получавших с момента поступления в стационар арбидол (по лечебной схеме) на фоне общепринятой базисной терапии, включавшей антибактериальные препараты при наличии бактериальных осложнений, симптоматическое и физиотерапевтическое лечение. Во 2-й группе 46 пациентам проводилась только базисная терапия. Группы были сравнимы по возрасту больных, тяжести заболеваний и наличию осложнений (табл. 1). Все пациенты соответствовали критериям включения (1–2-й день заболевания, острое начало, наличие симптомов интоксикации, отсутствие хронических очагов инфекции, отсутствие противовирусной, противовоспалительной антибактериальной и иммуномодулирующей терапии до начала лечения в стационаре). Установлено, что прием арбидола способствовал достоверному сокращению длительности острого периода заболевания в среднем на 3,8 дня и количеству койко-дней на 4. Различия клинических проявлений в зависимости от вида терапии представлены в табл. 2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савенкова М.С. Хламидийная инфекция на пороге третьего тысячелетия // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 36–41.
2. Гранитов В.М. Хламидиозы: Учебное пособие для врачей в системе последипломного образования. — М.: Медицина, 2002. — С. 190.
3. Запруднов А.М. и др. Хламидиоз у детей: Карманный справочник практикующего врача. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — С. 64.
4. Перевалова Е.Ю. и др. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — №11. — С. 38.
5. Позняк А.Л. и др. Хламидийные поражения дыхательных путей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С. 46–53.
6. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. — М.: Медицина, 1995. — С. 286.

Препарат в рекомендуемых дозах хорошо переносился всеми больными, сочетался с симптоматической терапией. Побочных реакций и субъективных жалоб, связанных с приемом арбидола, не наблюдалось.

Таким образом, ведущая роль в этиологии ОРИ у детей принадлежит респираторным вирусам. Однако в этиологической структуре данной патологии велика доля герпесвирусов (ЭВБ и ЦМВ) и хламидий. Более чем у половины детей ОРИ протекает как смешанная инфекция (сочетание респираторных, герпетических вирусов и внутриклеточных паразитов), а с учетом бактериальной флоры этот показатель превышает 80%. Более 64% всех ОРИ вирусной этиологии сопровождаются ростом бактериальной и активацией условно-патогенной флоры. При ассоциациях вирусов респираторной группы обильная колонизация патогенной микрофлоры наблюдается в 2 раза чаще, чем условно-патогенной, тогда как при сочетании герпесвирусов и респираторных вирусов преобладает массивный рост условно-патогенных бактерий. При ОРИ смешанной этиологии чаще развиваются осложненные формы заболевания. С учетом высокой эффективности, широкого спектра действия и безопасности, в схему лечения ОРИ у детей целесообразно включать арбидол.

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов с учетом клинических проявлений при поступлении

Показатель	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
<b>Температура, °С</b>		
> 39	23 (48)	21 (46)
38,1–39	24 (50)	23 (50)
37–38	1 (2)	2 (4)
<b>Интоксикация:</b>		
Резкая	7 (15)	8 (17)
Выраженная	39 (81)	37 (80)
Умеренная	2 (4)	1 (2)
<b>Осложнения</b>	5 (10,4)	4 (8,7)

**Таблица 2.** Продолжительность клинических проявлений в сравниваемых группах\*

Длительность, дни	1-я группа	2-я группа
Лихорадка	2,5 ± 0,2	5,8 ± 0,3
Симптомы ринита	4,9 ± 0,3	8,1 ± 0,5
Кашель	5,3 ± 0,5	9,7 ± 0,7

Примечание:

\* показатели представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка.

7. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни: Руководство для врачей общей практики. 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ПИТЕР, 2001. — С. 224–239.
8. Бовтало Л.Ф. Инфекционный мононуклеоз у детей / Актуальные проблемы педиатрии. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения А.Г. Шовкун. — Ростов-на-Дону, 2004. — С. 31.
9. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2006. — С. 96.
10. Ленева И.А. Особенности вирусспецифического действия препарата Арбидол / Арбидол: Новые данные. — М.: Мастерлек, 2007. — С. 3–13.
11. Ожегов А.М., Мальцев С.В., Шакирова Э.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2000. — № 4. — С. 21–23.

**В.В. Карпов, М.Г. Лукашевич, В.В. Киселев, Л.А. Сафроненко, Е.Е. Маковкина, Т.Н. Суразакова**

Ростовский государственный медицинский университет

## Значение средовых факторов и адаптационные возможности детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛАСЬ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ (ЭКОЛОГИЧЕСКОГО, СОЦИАЛЬНЫХ), ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ С РАЗЛИЧНЫМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ И АДАПТАЦИОННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ, А ТАКЖЕ ОСОБЕННОСТЯМИ ИММУНИТЕТА ДОШКОЛЬНИКОВ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА (ОБ) ДЛЯ ВЫРАБОТКИ СХЕМ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ДЕТИ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБ ОТЛИЧАЮТСЯ МЕЗОМАКРОСОМНЫМ ТИПОМ КОНСТИТУЦИИ, ПРЕОБЛАДАНИЕМ ВАГОТОННИИ, СИМПАТИКОТОННИИ С ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЧЕСКИМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ЗНАЧИТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЕМ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА, СОХРАНЯЮЩИМСЯ ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ. ПОДТВЕРЖДЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУКОРЕГУЛЯТОРА АМБРОКСОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОБ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО (14–18 СУТ) ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОЙ СИСТЕМЫ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ, ДЕТИ, СОМАТОТИП, ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ, ИММУНИТЕТ, АМБРОКСОЛ.

51

### Контактная информация:

Лукашевич Марина Георгиевна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры детских болезней № 3  
Ростовского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 344022, Ростов-на-Дону,  
Нахичеванский пер., д. 38,  
тел. (863) 266-55-66  
Статья поступила 16.05.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Частые заболевания органов дыхания остаются одной из актуальных проблем современной педиатрии, определяя высокий уровень детской заболеваемости, младенческой смертности, а также инвалидизации в подростковом возрасте [1]. Неослабевающее внимание исследователей и практических врачей к указанной патологии объясняется как ее медицинской и социальной значимостью, так и часто отсутствием четких критериев диагностики, необходимостью дифференцированного подхода к лечению и реабилитации детей. Особый интерес представляют повторные обструкции нижних дыхательных путей вследствие неоднородности причин, их вызывающих, при схожести клинических симптомов и ограниченной информативности общепринятых методов исследования.

Повторный обструктивный бронхит в раннем возрасте является результатом частых острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей с нарушением или незрелостью механизмов адаптации и иммунитета, тимомегалией, хроническими очагами инфекции в рото- и носоглотке [2]. Все большую роль в генезе повторного бронхита, в том числе и ОБ, играет экологическое неблагополучие окружающей среды [3]. У некоторых детей раннего возраста сохранение клинических признаков обструкции бронхов имеет центральный генез и связано с перинатальным повреждением ЦНС. Гиперреактивность бронхов, будучи определяющей в рецидивировании эпизодов бронхиальной обструкции, также может быть обусловлена различными механизмами: детерминирована генетически, приобретена вследствие хронического воздействия поллютантов,

**V.V. Karpov, M.G. Lukashevich, V.V. Kiselev,  
L.A. Safronenko, Y.Y. Makovkina, T.N. Surazakova**

Rostov State Medical University

**Significance of environmental factors and adaptive capabilities of children with recurrent episodes of obstructive bronchitis**

THE OBJECTIVE OF THE STUDY WAS TO EVALUATE THE LEVEL OF SIGNIFICANCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS (ECOLOGICAL AND SOCIAL), THEIR INTERCONNECTION WITH DIFFERENT SOMATIC TYPES AND ADAPTIVE CAPABILITIES, AS WELL AS WITH PECULIARITIES OF PRESCHOOLERS IMMUNITY WITH RECURRENT EPISODES OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS (OB) TO WORK OUT ADEQUATE THERAPY SCHEMES FOR PERIODS OF EXACERBATION AND REHABILITATION. IT IS PROVEN THAT CHILDREN WITH RECURRENT OB ARE CHARACTERIZED BY MESOMACROSOME SOMATOTYPE, PREVALENCE OF VAGOTONIA, SYMPATHICOTONIA WITH HYPERSYMPATHICOTONIC TYPE OF VEGETATIVE REACTIVITY AND SIGNIFICANT DISORDER OF MUCOCILIARY CLEARANCE PERSISTING AFTER CLINICAL RECOVERY. THE EFFICIENCY OF AMBROXOL MUGOREGULATOR IN COMPLEX THERAPY OF OB AND EXPEDIENCE OF ITS LONG-TERM (14–18) ADMINISTRATION FOR RECOVERY OF DISTURBED SYSTEM OF MUCOCILIARY TRANSPORT, WERE CONFIRMED.

**KEY WORDS:** OBSTRUCTIVE BRONCHITIS, CHILDREN, SOMATOTYPE, VEGETATIVE REACTIVITY, IMMUNITY, AMBROXOL.

вирусов, бактерий или обусловлена нарушением факторов нейроэндокринной регуляции [4].

Несмотря на многообразие факторов, приводящих к ОБ, сами механизмы бронхиальной обструкции хорошо изучены. Это воспаление, а также спазм мышц стенки бронха, отек и гиперплазия слизистой оболочки, нарушение бронхиальной секреции. Эвакуация бронхиального секрета обеспечивается активностью реснитчатого аппарата слизистой оболочки и оптимальными реологическими свойствами самого секрета. При вирусных инфекциях не только увеличивается количество слизи, продуцируемой бокаловидными клетками, но и меняются ее реологические свойства — повышаются вязкость, эластичность. Кроме того, нарушение продукции сурфактанта ведет к повышенной адгезивности бронхиального секрета к слизистой, что также вносит свой вклад в формирование синдрома мукостаза. Усугубляет ситуацию нарушение скоординированной деятельности ресничек вследствие непосредственного действия вируса на цилиарный аппарат. Все это является веским основанием для включения в комплексную терапию повторного ОБ мукоурегуляторов, в частности амброксола. Основными свойствами препарата, определяющими целесообразность его назначения при ОБ, являются стимуляция цилиарной активности (секретомоторики), уменьшение адгезивности бронхиальной слизи за счет расщепления связи между мукополисахаридами мокроты (муколитик) и стимуляция образования трахеобронхиального секрета пониженной вязкости (мукоурегулятор). Важным преимуществом амброксола перед муколитиками других групп при одновременном назначении с антибиотиками является его способность повышать концентрацию последних в легочной ткани и, таким образом, обеспечивать их максимальный эффект. У детей с повторными воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей ценны и такие эффекты амброксола как повышение содержания сурфактанта за счет увеличения его синтеза, секреции и торможения распада. Являясь одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов (повышение эффективности местного иммунитета). Описаны также противовоспалительные и антиоксидантные свойства амброксола, связанные с его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты.

Целью исследования явилась оценка значимости средовых факторов, их взаимосвязи с различными соматическими типами и адаптационными возможностями, а также особенностями иммунитета дошкольников с повторными эпизодами обструктивного бронхита (ОБ) для выработки схем адекватной терапии в период обострения заболевания и реабилитации.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено эпидемиологическое исследование в детских дошкольных учреждениях Ростова-на-Дону (в исследование включали не менее 100 детей в каждом районе города: всего 850 детей в возрасте от 2 до 5 лет) и сельском районе Ростовской области (64 ребенка) с анализом наследственности, осложнений перинатального периода, экологических и социальных факторов. В исследовании не включались дети, посещавшие детское дошкольное учреждение менее 1 года. Всем родителям раздавали анкеты, составленные сотрудниками кафедр детских болезней № 3 и общей гигиены (О.А. Свинтуховским и И.М. Харагургиевой) Ростовского ГМУ. Частота возврата анкет в среднем составила 65%. После беседы

с родителями и анализа медицинской документации исследователи вносили дополнения в анкеты (2-й этап исследования).

В ходе исследования сравнивали редко болеющих детей и детей, имевших в анамнезе более 4 эпизодов (в среднем  $5,0 \pm 1,2$ ) ОБ, всегда на фоне ОРВИ ( $n = 60$  детей, средний возраст  $3,2 \pm 1,1$  года). В исследование не включали детей с аллергическим заболеванием в анамнезе, а также с иммунологическими (повышенный уровень IgE) признаками атопии, с подтвержденными врожденными (цитомегаловирусная, герпетическая, хламидийная) и/или персистирующими инфекциями.

Всем детям проводилось метрическое соматотипирование по методике Р.Н. Дорохова [5]. Оценка соматотипа производилась по сумме номеров центильных границ после оценки роста, массы тела (по возрасту) и окружности груди. Выделялись:

- ◆ микросоматический тип телосложения, «физическое развитие ниже среднего» (сумма номеров центильных границ 3–10 баллов);
- ◆ мезосоматический тип телосложения, «физическое развитие среднее» (11–16 баллов);
  - мезомикросоматический тип (11–13 баллов);
  - мезомакросоматический тип (14–16 баллов);
- ◆ макросоматический тип телосложения, «физическое развитие выше среднего» (17–24 балла).

Вегетативный статус оценивали методом интервалокардиографии. Всем пациентам основной группы дважды проводили комплексное иммунологическое обследование: на фоне острого эпизода ОБ и через 1 мес после купирования клинических симптомов.

Для характеристики мукоцилиарного клиренса использовали такой показатель, как время мукоцилиарного транспорта (ВМЦТ) — период прохождения подкрашенной слизи от переднего края нижней носовой раковины до носоглотки [6]. У взрослых ВМЦТ колеблется в пределах 5–60 мин и в среднем составляет 15–30 мин. Такой широкий диапазон нормальных показателей значительно ограничивает диагностическую ценность метода. Для уточнения показателей ВМЦТ в норме в рамках эпидемиологического исследования все дети были осмотрены оториноларингологом.

Амброксол (Халиксол, Эгис, Венгрия) применяли у 45 детей (основная группа) с повторными эпизодами ОБ в анамнезе при тяжести эпизода бронхиальной обструкции не выше II степени (5–8 баллов по Талю) и возрасте старше 2 лет на момент 1-го дня госпитализации. Амброксол назначали в форме сиропа по 2,5 мл 3 раза в день. В группу сравнения вошли 15 детей, получавших с первых дней заболевания в качестве муколитических препараты растительного происхождения. Ингаляционная терапия в рассматриваемых группах была равнозначной и проводилась с учетом степени бронхиальной обструкции; она включала бронхолитики (селективные  $\beta_2$ -адреномиметики, ипратропия бромид-фенотерол), глюкокортикостероиды (гидрокортизон, будесонид), ингаляции минеральной воды, физиологического раствора.

Для обработки полученных данных использован пакет программ статистического анализа STATISTICA 5.0 (StatSoft, США). Достоверность различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения и его стандартного отклонения, определяли с помощью *t*-теста Стьюдента для двух независимых выборок. Различия дискретных признаков, представленных в виде частоты события, оценивали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возраста, образования, материального достатка родителей в группах редко, а также часто болеющих детей (ЧБД), проживающих в идентичных условиях, достоверных различий не выявлено. Не выявлено также достоверной связи респираторной заболеваемости со степенью загрязнения атмосферы. Близость расположения автомобильных и железнодорожных магистралей, линий электропередач была примерно одинаковой. Это еще раз подтверждает, что учет частоты ОРИ для изучения экологических влияний ненадежен, так как в первую очередь отражает тесноту контактов детей между собой, а не пики загрязнения атмосферы.

Изучить влияние экологических факторов на бронхолегочную заболеваемость невозможно без учета состояния воздуха внутри жилого помещения. Распространенность повторных ОРИ была достоверно выше среди детей живших в семьях, где взрослые курят: встречаемость таких семей в городе составила 25% среди ЧБД и 8% — в подгруппе условно-здоровых детей ( $p < 0,05$ ), в сельской местности — соответственно 73 и 14% ( $p < 0,05$ ). Это указывает на то, что в экологически благоприятной сельской зоне пассивное курение в большей степени способствует нарушению мукозального иммунитета и более значительно увеличивает риск развития ОРИ, нежели чем в условиях города.

Качество воздуха внутри жилого помещения во многом зависит и от числа проживающих в нем людей и домашних животных. Было установлено, что при содержании домашних животных частота развития ОРИ у детей, проживаю-

щих в городе, была почти в 5 раз выше в группе ЧБД, чем у детей с редкими эпизодами респираторных инфекций (21 и 4% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При анализе раздела анкет «Особенности периода беременности, родов и первого года жизни» обнаружено, что в группе ЧБД достоверно чаще отмечались признаки внутриутробной гипоксии (14% — среди проживающих в городе и 12% — в сельской местности), хроническая фетоплацентарная недостаточность (соответственно 36 и 31%), анемия беременных (33 и 14%) по сравнению с условно-здоровыми детьми (соответственно 8, 20 и 18% в городе и 4, 12 и 3% — в сельском районе; при сравнении во всех случаях  $p < 0,05$ ). Вероятно, это объясняется влиянием длительной гипоксии плода на функцию центральных (вилочковая железа) и периферических (лимфатические узлы, селезенка) органов иммуногенеза.

Вместе с тем, связь между частотой ОРИ и характером вскармливания детей не была установлена. Одинаковое количество детей в анализируемых группах (около 40%) находилось на раннем искусственном вскармливании.

При анализе аллергологического анамнеза выявлено достоверное увеличение частоты проявлений аллергии у ЧБД, как в городе (79% в анализируемой группе и 34% — в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), так и в сельской местности (соответственно 67 и 29%,  $p < 0,05$ ). Достоверной связи с выраженностью экологических факторов не выявлено, хотя в городе общая частота аллергических проявлений была выше. Возможно, это связано с тем, что дети с аллергией более восприимчивы к ОРИ в связи с превалированием Th2-иммунного ответа, для которого



# ХАЛИКСОЛ®

Амброксол

Будь здоров, не кашляй!

● Современное лекарство  
от кашля для детей и родителей



Рег. удостоверение П № 016005/01 от 27.10.2004, Рег. удостоверение П № 016005/02 от 27.10.2004

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва  
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7, тел.: (495) 363-3966,  
факс: (495) 956-2229, <http://www.egis.ru>, e-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru)

характерны недостаточность выработки интерферона  $\gamma$ , интерлейкина 2, снижение IgG-ответа и повышенный синтез IgE. При этом необходимо учитывать, что от 20 до 40% случаев частого «ринита» и «бронхита» у детей связано с аллергией, т.е. определение «часто болеющие дети» нередко ошибочно [7]. В свою очередь, частые ОРВИ (более 6–8 раз в году) преодолевают порог толерантности иммунной системы, истощают функциональные возможности организма, способствуют сенсibilизации и развитию аллергических реакций без наследственной предрасположенности к ним.

Таким образом, экологический фактор занимает не первое место в формировании группы ЧБД, уступая наследственности, ante- и перинатальным факторам. Однако наслаиваясь на другие факторы риска, загрязнение окружающей среды может способствовать развитию ряда патологических состояний. Поскольку экологический фактор относится к управляемым, он должен привлекать наибольшее внимание и получать отражение в медицинской документации и при разработке профилактических программ.

При проведении соматотипирования выявлено отчетливое преобладание мезосомного соматотипа с достоверным ( $p < 0,05$ ) доминированием мезомакросомного типа в контрольной группе и микромакросомного — у детей с сочетанными обструкциями дыхательных путей (стенозирующий ларинготрахеит и ОБ).

При анализе исходного вегетативного тонуса выявлено преобладание симпатико- и гиперсимпатикотонии у здоровых детей в возрасте до 4,5 лет, а также эйтонии у детей в возрасте 5 лет и старше. В то же время у ЧБД выявлено достоверное преобладание ваготонии (46%) и гиперсимпатикотонии (35%). Для оценки уровня вегетативной реактивности организма использовалась запись кардиоинтервалографии с проведением нагрузочных проб (в нашем случае — клиноортостатической). Последующий анализ показателей выявил преобладание среди редко болеющих детей адекватной вегетативной реактивности: гиперсимпатикотонической (чаще у детей в возрасте 5–5,5 лет) и нормотонической (у детей в возрасте до 3 лет и старше 6 лет). В группе детей с повторными эпизодами ОБ доминировал гиперсимпатикотонический вариант вегетативной реактивности. Для сравнения: у детей с проявлениями сочетанной обструкции (стенозирующий ларинготрахеит в первые 1–3 дня с последующим присоединением симптомов ОБ) при анализе исходного вегетативного тонуса выявлено преобладание симпатикотонии (60%) с нормотоническим (45%) и гиперсимпатикотоническим (38%) вариантами вегетативной реактивности.

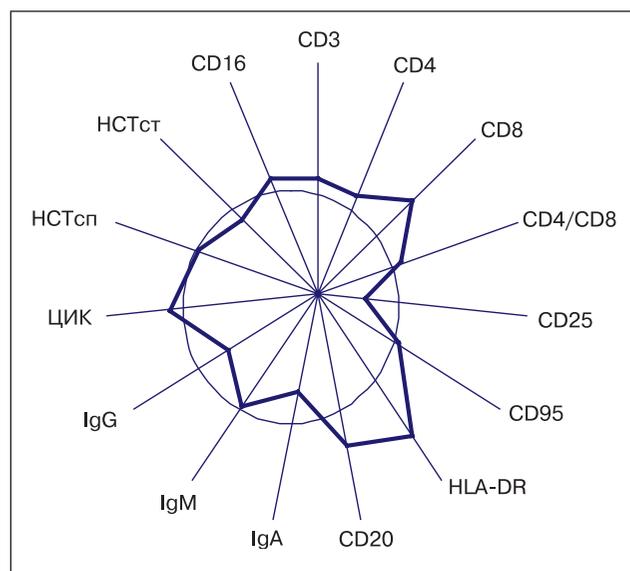
В ходе исследования клеточного звена иммунитета (рис. 1, 2) обнаружено снижение относительного и абсолютного числа зрелых Т лимфоцитов, несущих CD3-рецепторы, изменения в составе субпопуляций Т лимфоцитов (снижение числа CD4+ лимфоцитов на фоне заметного увеличения содержания CD8+ лимфоцитов), что привело к существенному (до 1,2) снижению иммунорегуляторного индекса. Отчетливые изменения выявлены также при исследовании функциональной активности иммунокомпетентных клеток: резкое снижение ( $p < 0,005$ ) количества лимфоцитов, несущих маркеры ранней активации (CD25+) и значительное повышение ( $p < 0,05$ ) уровня лимфоцитов, несущих антиген HLA DR — маркер поздней активации. Кроме того, отмечалось существенное снижение содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD95, что свидетельствовало об уменьшении готовности клеток к апоптозу. К моменту купирования эпизода ОБ у детей сохранялись выраженные нарушения клеточного звена

иммунитета (в группе детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом происходило заметное, а у детей с сочетанной обструкцией — полное восстановление числа CD4+ и CD8+ лимфоцитов).

Анализ показателей В клеточного звена иммунной системы выявил некоторое увеличение содержания CD20+ лимфоцитов, значительное снижение уровня IgA, тенденцию к повышению уровня IgM на фоне допустимого содержания IgG, что свидетельствует о нарушении механизма переключения синтеза антител и косвенно — о дисфункции популяций Т-хелперов. Кроме того, выявлено достоверное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Анализ факторов естественной резистентности обнаружил значительное повышение популяции цитотоксичес-

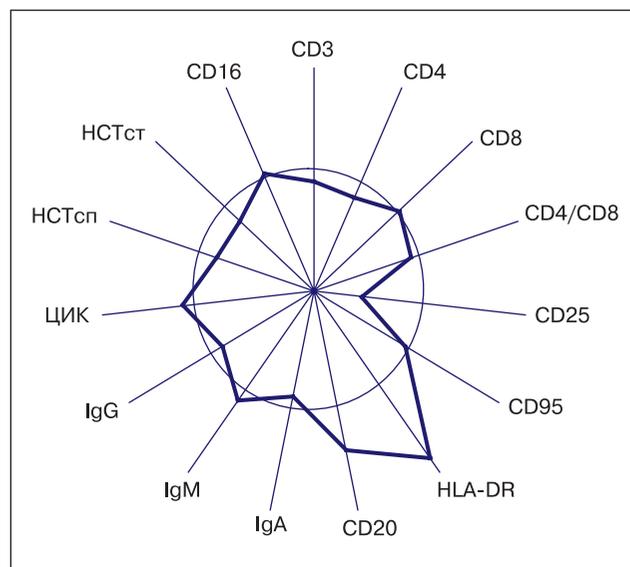
**Рис. 1.** Иммунограмма детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в остром периоде



Примечание: здесь и на рис. 2

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; НСТсп и НСТст — значения спонтанного и стимулированного теста с восстановлением нитросинего тетразолия. Показатели в пределах окружности — норма.

**Рис. 2.** Иммунограмма детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в период реконвалесценции



ких CD16+-лимфоцитов, играющих важную роль в формировании противовирусного иммунитета. Кроме того, было отмечено, что спонтанная фагоцитарная активность нейтрофилов существенно не отличалась от таковой у здоровых детей (с тенденцией к повышению), в то время как показатели стимулированного НСТ-теста были достоверно ниже, что проявилось инверсией коэффициента стимуляции.

Таким образом, анализ иммунного статуса больных с повторной обструкцией нижних дыхательных путей выявил признаки неадекватного клеточного ответа при незначительном нарушении гуморального звена и быстром истощении адаптационных резервов нейтрофилов.

При исследовании мукоцилиарного клиренса обнаружено: ВМЦТ у здоровых детей существенно не зависело от возраста и составило в среднем  $16,0 \pm 1,8$  мин. При обследовании ЧБД (исключались дети с гипертрофией небных миндалин, поскольку при аденоидах имеется значительное угнетение мукоцилиарного клиренса) показатель ВМЦТ был значительно выше, составив  $25,0 \pm 2,9$  мин при легкой и  $27,0 \pm 3,2$  мин — при среднетяжелой степени бронхиальной обструкции. Наиболее важными представляются данные о восстановлении ВМЦТ. На 5–7-й день пребывания в стационаре (время купирования бронхообструктивного синдрома) ВМЦТ несколько снижалось ( $22,0 \pm 3,5$  мин), достоверно превышая средние показатели у здоровых детей. На 14–16-й день (клиническое выздоровление) ВМЦТ только приближалось к нормальному уровню, составляя в среднем  $20,0 \pm 2,6$  мин. Полученные нами данные подтвердили необходимость назначения больным данной группы в качестве мукорегулятора препарата амброксола.

Результаты проведенного сравнительного исследования свидетельствуют о достоверно высокой терапевтической эффективности амброксола (Халиксол) при лечении детей раннего возраста с ОБ (рис. 3). Трансформация кашля во влажный продуктивный наблюдалась на 2–3-и сут, длительность бронхообструктивного синдрома составила в среднем 3,2 дня (в контрольной группе — 4,9 дня), физикальные изменения в легких сохранялись в среднем в течение 6,5 дней (в контрольной группе — 8,8 дня). Купирование кашля наблюдалось у большинства детей, получавших амброксол, на 6–7-й день терапии (в контрольной группе — на 9–10-й день). Кроме того, отмечалось более быстрое восстановление мукоцилиарного клиренса: ВМЦТ на 6-й день составило  $20,0 \pm 3,7$  мин, а на 10–12-й день —  $18,0 \pm 2,0$  мин (рис. 4).

Приведенные данные следует учитывать при составлении реабилитационных программ для детей с повторными эпизодами ОБ. Индивидуальный подбор энерготропной

Рис. 3. Эффективность терапии, включавшей амброксол, при обструктивном бронхите у детей

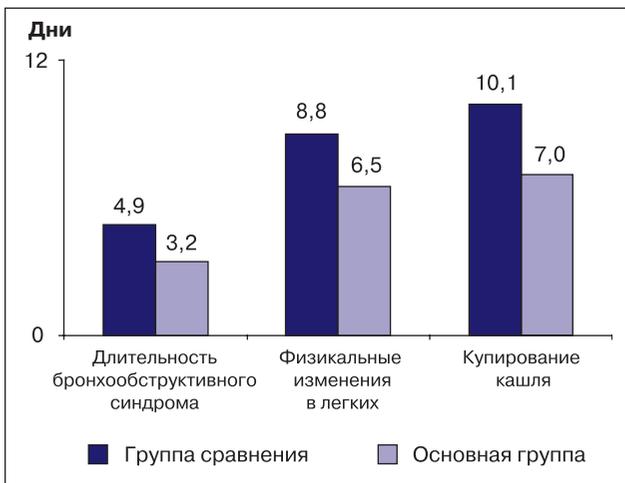
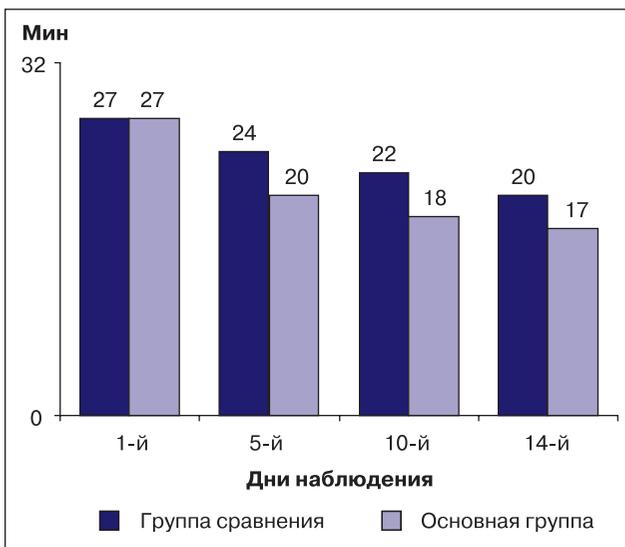


Рис. 4. Динамика показателей мукоцилиарного клиренса в результате терапии, включавшей амброксол



терапии, вегетокорректоров, а также более длительное (до 2–3 нед) применение мукорегуляторов позволит восстановить проходимость дыхательных путей, нормализовать систему неспецифической защиты и мукозального иммунитета, сократить число эпизодов ОБ, а значит, качественно изменить ситуацию в группе детей, с высоким риском развития хронической бронхолегочной патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Состояние пульмонологической помощи детям и ближайшие задачи Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — Вып. 3. — М., 2003. — С. 18–24.
- Маккаев Х.М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнений хронических заболеваний лимфоидного глоточного кольца у детей // Рос. вест. перинатол. и педиатр. — 2002. — № 1. — С. 28.
- Ключников С.О., Дёмин В.Ф., Князев Ю.А. и др. Экопатология детского возраста // Врач. — 1998. — № 5. — С. 20–21.

- Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2003. — № 6. — С. 31–34.
- Дорохов Р.Н., Губа В.П. Спортивная морфология: Учебное пособие. — М.: СпортАкадемПресс, 2002. — С. 236.
- Пискунов С.З., Завьялов С.Н., Ерофеева Л.Н. Исследование мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки носа у здоровых лиц // Российская ринология. — 1995. — № 3–4. — С. 60–62.
- Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Сборник тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети». — М.: ФАРМАРУС ПРИНТ. — 2006. — С. 3–31.

**Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Алексеева, Р.В. Денисова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Перспективы анти-ФНО-терапии в ревматологической практике

ОБЗОР ПОСВЯЩЕН ПРИМЕНЕНИЮ АНТИ-ФНО-ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОТДЕЛЬНЫХ ОТКРЫТЫХ, А ТАКЖЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНФЛИКСИМАБА, ЭТАНЕРЦЕПТА И АДАЛИМУМАБА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИ-ФНО-ТЕРАПИИ ВО ВЗРОСЛОЙ И ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНФЛИКСИМАБ, ЭТАНЕРЦЕПТ, АДАЛИМУМАБ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.**

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением ревматологии  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-14-94  
Статья поступила 28.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

56

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний взрослых и детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. В основе патогенеза РА лежит единовременная активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Предполагается, что на раннем этапе патогенеза РА происходит неспецифическая реакция воспаления, которая развивается после попадания в сустав некоего гипотетического экзогенного или эндогенного антигена, что в дальнейшем индуцирует aberrantную реакцию синовиальных клеток у генетически предрасположенных индивидуумов. После обработки макрофагами и дендритными клетками антиген, находясь на их поверхности в связи с молекулами главного комплекса гистосовместимости, презентуется CD4+ Т лимфоцитам. Активированные Т клетки путем прямых межклеточных взаимодействий и выработки цитокинов активируют макрофаги, фибробласты, продукцию регуляторных и провоспалительных цитокинов, стимулирующих рост и пролиферацию тех же Т лимфоцитов, а также моноцитов, синовиоцитов, хондроцитов и других эффекторных клеток, непосредственно участвующих в разрушении суставного хряща и кости [1].

На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухолей (ФНО) $\alpha$  и интерлейкин 1 (ИЛ 1), которые продуцируются в основном активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами. ФНО $\alpha$  и ИЛ 1 индуцируют выработку друг друга и обладают сходной биологической (провоспалительной) активностью. ИЛ 1, кроме собственного спектра действия, стимулирует продукцию серии провоспалительных (ИЛ 6, 8, 12, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.) и противовоспалительных (ИЛ 4, 10, растворимого рецептора ФНО, растворимых антагониста и рецептора ИЛ 1 и др.) цитокинов.

В результате в синовиальной оболочке преобладает потенциал провоспалительных цитокинов, ответственных за все последующие звенья патологического процесса: усиление ангиогенеза, экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и хемотаксис мононуклеаров, повышение активности циклооксигеназы-2 и продукцию простагландинов, экспрессию металлопротеиназ, высвобождение факторов комплемента, повышение функциональ-

**Ye.I. Alekseyeva, T.M. Bzarova, S.I. Valiyeva, A.M. Alekseyeva, R.V. Denisova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, Ye.G. Chistiakova**

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

### Anti-TNF therapy perspectives in rheumatologic practice

THE OVERVIEW IS DEDICATED TO THE APPLICATION OF ANTI-TNF MEDICATION TO TREAT RHEUMATOID DISEASES AMONG ADULTS AND CHILDREN. THE RESEARCHERS PROVIDED THE DATA ON THE INDIVIDUAL, OPEN AND MULTICENTERED, DOUBLE, BLIND, PLACEBO-CONTROLLED RESEARCH OF INFLIXIMAB, ETANERCEPT, ADALIMUMAB EFFICACY. THE RESEARCH FINDINGS WITNESSED HIGH EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-TNF THERAPY IN BOTH ADULT AND CHILDREN RHEUMATOLOGIC PRACTICE.

**KEY WORDS: INFLIXIMAB, ETANERCEPT, ADALIMUMAB, CHILDREN, TREATMENT, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS.**

ной активности нейтрофилов с образованием активных форм кислорода и высвобождением лизосомальных ферментов и т.д. В дальнейшем, по мере накопления в синовиальной оболочке генотоксических агентов (кислородные радикалы, продукты перекисидации липидов и белков, оксид азота и др.), происходят повреждение ДНК и генные мутации синовиоцитов, которые приводят к формированию клона неконтролируемо размножающихся, агрессивных синовиоцитов. В этих клетках выявляется, в частности, мутация гена *p53*, ответственного за подавление опухолевого роста. Активированные, в том числе мутированные, синовиоциты вместе с новообразованными сосудами формируют паннус, обладающий признаками опухолеподобного роста, который пенетрирует в подлежащие хрящ и кость.

Одной из центральных фигур в развитии событий при РА и ювенильном РА является ФНО $\alpha$  — цитокин, который, с одной стороны, играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [2–4].

Локальные эффекты ФНО $\alpha$  обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции. Локальный отек способствует дренажу патогена в регионарные лимфатические узлы, где в норме есть все условия для развития лимфоцитарного иммунного ответа [5].

Системные эффекты ФНО $\alpha$  проявляются при септическом заражении крови, когда доза микробных «раздражителей» настолько велика, что активирует огромную массу тканевых макрофагов (в первую очередь в печени), которые выбрасывают значительные количества ФНО $\alpha$  в кровь [5].

Системные эффекты ФНО $\alpha$  при септическом шоке или тяжелых генерализованных патологических процессах включают:

- системную вазодилатацию, коллапс;
- повышение проницаемости сосудов, экстравазацию плазмы из сосудов в ткани (отеки);
- ДВС-синдром и, как следствие, массивную потерю факторов коагуляции, а следовательно, повышенную кровопотерю при травматизации тканей;
- развитие органной недостаточности почек, печени, сердца и легких в результате нарушения их перфузии;
- высокую лихорадку;
- падение концентрации глюкозы в крови до уровня, не совместимого с нормальным метаболизмом в мозге.

ФНО $\alpha$  действует на костномозговую функцию таким образом, что «заставляет» выбросить в циркуляцию имеющиеся запасы нейтрофилов. Если процесс развивается остро и есть время для наблюдения, через несколько дней можно зарегистрировать признаки угнетения кроветворения. При подостром развитии процесса можно также выявить существенную потерю массы тела в результате повышенного и несбалансированного катаболизма жиров и белков в жировой и мышечной тканях.

ФНО $\alpha$  индуцирует биосинтез и секрецию в циркуляцию теми же макрофагами еще 2 цитокинов — ИЛ 1 и ИЛ 6, которые совместно с ФНО $\alpha$  индуцируют синтез белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), маннансвязывающего лектина и семейства коллектина, фибриногена и сывороточного амилоида.

ФНО $\alpha$  способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [6]. По данным экспериментальных исследований, подавление синтеза ФНО $\alpha$  ассоциируется с уменьшением признаков воспаления при различных формах эксперименталь-

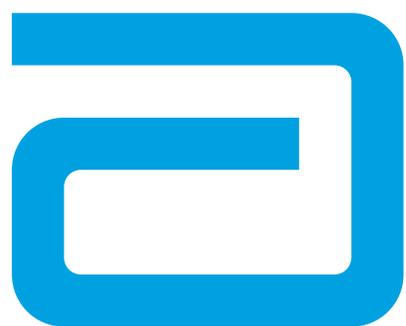
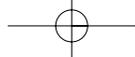
ного артрита [7–9]. У больных РА и ювенильным РА в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации (или экспрессии) ФНО $\alpha$  и растворимых ФНО $\alpha$ -рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [10, 11]. По данным Е.Л. Насонова повышение уровня рФНО $\alpha$ -55Р у больных с РА коррелирует с активностью заболевания (индекс DAS), функциональными индексами, выраженностью внесуставных проявлений, а также уровнем СОЭ и сывороточным уровнем СРБ. Показано, что при артритах «провоспалительное» действие ФНО $\alpha$  связано с активацией NF- $\kappa$ B, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, перемещению лейкоцитов в зону воспаления, синтезу других провоспалительных цитокинов и усилению RANKL-зависимого остеокластогенеза. ФНО $\alpha$  индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и E-селектина, что способствует дальнейшей инфильтрации синовиальной мембраны клетками иммунной системы [12, 13]. Кроме того, ФНО $\alpha$  индуцирует продукцию металлопротеиназы — фермента, участвующего в разрушении хряща и костной матрицы [14, 15].

Блокирование синтеза ФНО $\alpha$  приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и 8, оксида азота, простагландинов и др.). Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО $\alpha$  свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммуновоспалительного процесса при РА и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [16, 17].

Лечение РА и ювенильного РА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр средств: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, внутривенный иммуноглобулин, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммуносупрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоспорин). Показана эффективность комбинированной терапии базисными (болезньмодифицирующими) противовоспалительными лекарственными средствами при РА и ювенильном РА: циклоспином и метотрексатом, циклоспином и лефлуномидом, лефлуномидом и метотрексатом и другими сочетаниями [18, 19].

Все перечисленные разнообразие по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственные средства относятся к «патогенетическим». Их объединяет способность в большей или меньшей степени за счет различных механизмов подавлять иммуноагрессивный процесс при РА и ювенильном РА. Однако большинство из этих лекарственных препаратов разрабатывались для лечения не ревматических, а онкологических заболеваний или для нужд трансплантологии.

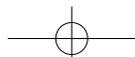
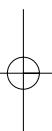
Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние у многих больных РА и ювенильным РА и качество их жизни [20]. Однако у части пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противовоспалительных препаратов по-прежнему остается маловероятной [21–25]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития ревматоидного воспаления.



# Легкость управления на всех этапах анестезии



Регистрационное свидетельство П №016015/01 от 25.11.04. Более подробную информацию можно получить в компании ООО "Эбботт Лабораториз" по адресу: 115114, Россия, Москва, Дербеневская наб., 11, корп. А  
Тел.: + 7 495 913 75 23, Факс: + 7 495 913 68 47





# СЕВОРАН

## СЕВОФЛУРАН

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ для врачей (не для пациентов)

Форма выпуска: флаконы 250 мл

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенированным препаратам, подтвержденная или подозреваемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяется при нарушении функции почек и при нейрохирургических вмешательствах

**БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ.** Беременность - категория В. Роды: В клиническом исследовании продемонстрирована безопасность севофлурана для матери и новорожденного при его применении для наркоза при кесаревом сечении. Безопасность севофлурана во время родовой деятельности и при обычных родах не установлена. Женщины, кормящие грудью: сведений о выведении севофлурана с грудным молоком нет

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Как и все мощные средства для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Основными нежелательными явлениями являются тошнота, рвота, усиление кашля, снижение или повышение артериального давления, ажитация, сонливость после выхода из общей анестезии, озноб, брадикардия, тахикардия, головокружение, повышенное слюноотделение, дыхательные нарушения (апноэ после интубации, ларингоспазм) и лихорадка. Описаны редкие случаи послеоперационного гепатита, злокачественной гипертермии, аллергические реакции и судороги. У детей наблюдались случаи самостоятельно проходящих дистонических движений. Большинство нежелательных реакций являются легкими или умеренными и преходящими

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Безопасность и эффективность севофлурана подтверждена при одновременном применении с различными препаратами, которые часто используются в хирургической практике, в том числе средствами, влияющими на функцию центральной и вегетативной нервной системы, миорелаксантами, антимикробными препаратами, включая аминогликозиды, гормонами и их синтетическими заменителями, препаратами крови и сердечно-сосудистыми средствами, включая адреналин. Севоран оказывает действие на интенсивность и длительность нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами

Смотри полную информацию о препарате в инструкции по применению

PR-RU-ABB-SEV13(08/07)

Прогресс в лечении ревматических заболеваний, наблюдающийся в последние годы, связан с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические агенты» [26]. В настоящее время к ним относят несколько препаратов, синтезированных с помощью методов генной инженерии: моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или «провоспалительных» цитокинов, «антивоспалительные» цитокины и ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты) и др.

Особый интерес вызывает применение моноклональных антител, максимальная избирательность которых обеспечивает селективное действие на иммунную систему, позволяющее устранить необходимое звено в патогенетической цепи [26–29]. Высокая специфичность антител исключает возможность их влияния на другие физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Это свойство позволяет существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для других противовоспалительных лекарственных средств — таких, как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты.

Одним из первых «биологических агентов», примененных в ревматологической практике, был инфликсимаб (Ремикейд, «Шеринг-Плау Централ Ист Аг», США), который представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие на 75% из человеческого и на 25% — из мышинового белка.

Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембранно-связанный ФНО $\alpha$  и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО $\alpha$  за счет клеточной цитотоксичности.

Первое назначение инфликсимаба больным РА в виде единственной внутривенной инъекции показало его значительный клинический эффект и дозозависимость. Применение препарата в дозе 10 мг/кг оказалось существенно более эффективным, чем в дозе 1 мг/кг. Кроме клинического улучшения, отмечалось также снижение сыровоточного уровня СРБ в течение 3 дней [30].

В последующем двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффект разных доз инфликсимаба (1, 3 и 10 мг/кг), назначавшегося в сроки 0, 2, 6, 10 и 14 нед в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед. Контролем служила группа пациентов с РА, получавших метотрексат и плацебо. По истечении 6 мес было установлено, что инфликсимаб в дозе 3 и 10 мг/кг показал высокий лечебный эффект как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Однако степень улучшения на фоне комбинированной терапии была несколько выше и эффект сохранялся дольше, чем при монотерапии [31].

Наиболее крупным испытанием инфликсимаба было длительное многоцентровое двойное слепое исследование — ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy), включавшее 428 больных активным и торпидным к стандартной противоревматической терапии РА [32]. Пациенты на фоне приема метотрексата получали инфликсимаб в дозе 3 или 10 мг/кг либо плацебо в сроки 0, 2 и 6 нед, а затем через каждые 4 или 8 нед в течение 1 года. Это исследование подтвердило не только высокий терапевтический, но и контролирующий эффект инфликсимаба на течение РА, что проявилось достоверным торможением прогрессирования костно-хрящевой деструкции суставов по рентгенологическим данным. Снижение активности болезни в 3 раза наблюдалось у 51,8% больных с РА при применении комбинации

инфликсимаба и метотрексата и лишь у 17% пациентов на фоне монотерапии метотрексатом. Прогрессирование рентгенологических изменений в суставах отмечалось только у пациентов, лечившихся метотрексатом. У больных, лечившихся инфликсимабом в комбинации с метотрексатом, прогрессирование суставной деструкции отсутствовало вне зависимости от клинического эффекта [33]. Данный факт быстрого положительного влияния инфликсимаба на процессы костно-хрящевой деструкции подтвердился уже через 6 нед, что сопровождалось нарастанием биохимических показателей костеобразования и снижением сыровоточного уровня маркера костной резорбции [34].

Кроме того, были проанализированы результаты 2-летнего лечения инфликсимабом в сочетании с метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом при «раннем» РА, длительностью не более 3 лет. Было показано, что на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей статистически достоверно тормозилось, по сравнению с динамикой у пациентов, получавших только метотрексат. Эти данные позволяют обосновать необходимость раннего назначения блокаторов ФНО $\alpha$  у больных РА, что предотвращает деструкцию суставов и тем самым надолго сохраняет их функцию [35].

Имеются результаты успешного внутрисуставного введения инфликсимаба при РА, подтверждающие уменьшение объективных признаков синовита, в том числе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [36, 37].

Материалы основных исследований послужили основанием для регистрации инфликсимаба для лечения РА. Препарат также зарегистрирован для лечения анкилозирующего спондилита, при котором он обеспечивал не только клиническое улучшение, но также исчезновение признаков сакроилеита и уменьшение симптомов спондилита по данным МРТ [38–43]. Показаниями для назначения инфликсимаба являются также псориаз и болезнь Крона [44–47].

Наряду с преобладанием в мировой литературе данных о высокой эффективности инфликсимаба, известны и более скромные результаты. Так, после лечения инфликсимабом 53 тяжелых больных РА отмечалось достоверное уменьшение лишь утренней скованности [48]. P. Storrs и соавт. также получили эффект у меньшего числа рефрактерных больных [49]. Claire E.St. указывает, что более 1/4 больных РА не отвечают на анти-ФНО-терапию [50].

Недостаточная эффективность инфликсимаба описана при других аутоиммунных болезнях. Так, у больных рефрактерным псориатическим артритом отмечались выраженные положительные изменения кожного процесса, но лишь умеренная динамика суставных проявлений. Кроме того, у этих пациентов наблюдалась большая частота серьезных осложнений, заставивших отменить препарат [51].

В детской ревматологической практике лечение инфликсимабом впервые было проведено в 1997 г. M. Elliot и соавт. у пациентки, 16 лет, с тяжелым рефрактерным системным вариантом ювенильного РА. После 2 инфузий препарата в дозе 10 мг/кг существенного улучшения со стороны суставного синдрома не наблюдалось, однако быстро уменьшилась выраженность таких проявлений, как лихорадка, анорексия и серозиты [52].

В открытых исследованиях продемонстрирована эффективность инфликсимаба в дозе от 3 до 5 мг/кг при рефрактерном ювенильном РА. Снижение клинических и лабораторных показателей активности наблюдалось уже после 1-го введения инфликсимаба [53–55].

В настоящее время имеются отдельные исследования эффективности инфликсимаба при ювенильном РА в дозе от

3 до 20 мг/кг [56–60]. В основном исследования проводились у детей с системным или полиартикулярным вариантами заболевания, рефрактерными к проводимой традиционной базисной терапии. Доступны результаты исследований по применению инфликсимаба при ревматоидном увеите [59, 61, 62].

Вместе с тем в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании у больных полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в течение 14 нед не было выявлено статистических различий между эффективностью инфликсимаба в дозе 3 мг/кг и плацебо [63]. О результатах длительного лечения инфликсимабом в данном исследовании говорить не представляется возможным в связи с его преждевременным завершением.

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, проводившемся в 34 центрах у 122 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного РА, не получено статистических различий между эффективностью инфликсимаба в дозе 3 и 6 мг/кг. Однако, при применении препарата в дозе 6 мг/кг побочные эффекты развивались достоверно реже, чем при введении его в дозе 3 мг/кг. Таким образом, авторы пришли к выводу, что понятие «риск/польза» оправдывает использование инфликсимаба в дозе 6 мг/кг [64].

Наш опыт применения инфликсимаба насчитывает 5 лет [65]. С ноября 2002 г. по ноябрь 2007 г. под нашим наблюдением находились 120 больных: 90 — с ювенильным РА и 30 — с ювенильным анкилозирующим спондилитом, получившие терапию инфликсимабом. Больные (57,5% — девочки и 42,5% — мальчики) были в возрасте от 1 года 4 мес до 17,5 лет (средний возраст —  $8,3 \pm 5,0$  года). Среди пациентов с ювенильным РА у 28 (31%) был системный вариант, у 36 (40%) — полиартикулярный и у 26 (29%) — олигоартикулярный. Длительность лечения составила от 6 нед до 2 лет. Инфликсимаб назначали по стандартной схеме: 0, 2, 6-я недели, и далее каждые 8 нед. Средняя доза препарата для пациентов с системным вариантом ювенильного РА составила  $6,2 \pm 2,4$  ( $3,1-14$ ) мг/кг на введение, полиартикулярным —  $7,3 \pm 2,3$  ( $2,1-18$ ) мг/кг, олигоартикулярным —  $7,3 \pm 2,2$  ( $3,3-12,5$ ) мг/кг. Больные ювенильным анкилозирующим спондилитом получали инфликсимаб в средней дозе  $6,2 \pm 1,9$  ( $2,2-12$ ) мг/кг на введение.

Результаты исследования продемонстрировали, что инфликсимаб обладает выраженным противовоспалительным эффектом, обеспечивает снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности уже после 1-го введения. В группе больных с системным ювенильным РА по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) — ACR-pedi (улучшение 30, 50 и 70%) 30%-е улучшение наблюдалось у 51,9% пациентов, 50%-е — у 40,7% детей. В группе с суставными вариантами заболевания 30%-е улучшение по ACR-pedi отмечалось у 19,2% пациентов с олиго- и у 33,3% — с полиартикулярным вариантом ювенильного РА, 50%-е — соответственно у 38,5 и 27,8% больных и 70%-е — у 26,9% пациентов с олиго- и у 13,9% — с полиартикулярным вариантом ювенильного РА. Однако в дальнейшем выяснились различия в эффекте инфликсимаба при разных вариантах заболевания. Нами показано, что инфликсимаб наиболее эффективен при суставных вариантах ювенильного РА: **препарат индуцировал развитие клинико-лабораторной ремиссии в среднем через 1–1,5 мес от начала лечения у 82,6% больных с олигоартикулярным и у 60,7% — с полиартикулярным вариантом ювенильного РА. У 90% детей с системным вариантом болезни после**

**4–5-го введения препарата развивалась вторичная неэффективность, что стало причиной прекращения лечения.**

В исследовании было показано, что применение инфликсимаба предотвращает прогрессирование костнохрящевой деструкции при всех вариантах болезни вне зависимости от клинического эффекта, а у больных с хорошим терапевтическим эффектом препарат обеспечивает полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни, устранение признаков инвалидизации.

В группе больных с юношеским анкилозирующим спондилитом также получен высокий терапевтический эффект уже после 1-го введения инфликсимаба. По критериям международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита 50%-е улучшение наблюдалось у 46,7% пациентов, 70%-е — у 16,7% больных. Через 1,5 мес лечения по тем же критериям 50 и 70%-е улучшение зафиксировано соответственно у 16,7 и 46,7% пациентов. Однако в дальнейшем наибольший терапевтический эффект наблюдался у пациентов, у которых отсутствовали тяжелое поражение позвоночника и выраженные деструктивные изменения в суставах. Ремиссия заболевания отмечалась у 50% детей с юношеским анкилозирующим спондилитом.

Лечение инфликсимабом может сопровождаться рядом побочных эффектов [66, 67]. Наиболее частые из них — трансфузионные реакции — озноб и повышение температуры тела (иногда до  $40^{\circ}\text{C}$ ), головная боль, головокружение, кожная сыпь (иногда с зудом), тошнота, рвота, одышка, боли в животе, ощущение стеснения в груди и горле, бронхоспазм. Большая часть этих побочных эффектов не требует отмены лечения. Описаны побочные эффекты у детей, в том числе анафилактическая реакция [53, 68–71]. Нередко на фоне лечения инфликсимабом повышается титр антинуклеарных антител [72]. В отдельных исследованиях показана высокая частота случаев развития туберкулеза, в том числе и внелегочные проявления болезни [73]. Поэтому до начала лечения инфликсимабом пациент должен тщательно и целенаправленно обследоваться для исключения туберкулеза; в дальнейшем на фоне анти-ФНО-терапии следует проводить его мониторинг.

Открытие растворимых рецепторов к ФНО $\alpha$  (рФНО $\alpha$ -Р) позволило использовать их для блокирования биологических эффектов этого цитокина в экспериментальных и клинических условиях. Известны 2 основных типа молекул ФНО $\alpha$ -Р: р75 и р55. Оба типа молекул существуют в мембранно-связанной и растворимой формах и являются естественными ингибиторами активности ФНО $\alpha$ . Клонирование генов ФНО $\alpha$ -Р позволило создать рекомбинантные формы обоих типов рецепторов для применения в клинической практике. Препарат был назван этанерцептом и зарегистрирован по показаниям: РА [74]. Официально для лечения ювенильного РА этанерцепт разрешен с 1999 г. Этанерцепт представляет собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75 рФНО $\alpha$ -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения данного препарата.

Этанерцепт на 100% состоит из человеческого белка, что отличает его от инфликсимаба, в составе которого содержится 25% мышинового белка. Этанерцепт отличается от инфликсимаба также способностью нейтрализовать не только ФНО $\alpha$ , но и ФНО $\beta$ . Однако неизвестно, обуславливает ли данное свойство какие-либо терапевтические преимущества. Следует также заметить, что этанерцепт может применяться при РА в качестве монотерапии, а инфликсимаб — только в сочетании с метотрексатом.

Выраженный терапевтический эффект этанерцепта был продемонстрирован в двойных слепых исследованиях с

большим числом включенных больных РА, резистентных к традиционным базисным противоревматическим препаратам. Этанерцепт вводили подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю. Успешным было и введение препарата 1 раз в неделю. Показано, что на фоне лечения этанерцептом удается снизить дозы метотрексата и глюкокортикостероидов у больных РА [75].

Оценка сравнительной эффективности монотерапии этанерцептом и метотрексатом показала достоверные преимущества этанерцепта по клиническим показателям и контролируемому влиянию на процесс костно-хрящевой деструкции суставов у больных РА. Установлено, что этанерцепт тормозил развитие костных эрозий [76–78].

В двойных слепых исследованиях показан терапевтический эффект этанерцепта при анкилозирующем спондилите [79–82]. Значительное клиническое улучшение было достигнуто у больных псориатическим артритом. Описаны случаи успешной терапии при резистентном гигантоклеточном артериите [83] и диффузной склеродермии [84].

Переносимость этанерцепта считается хорошей [85]. Наиболее частыми побочными эффектами являются умеренные воспалительные реакции в области подкожных инъекций, общее недомогание, нетяжелые инфекции дыхательных и мочевыводящих путей.

В 2-летнем открытом многоцентровом исследовании подтверждены высокая эффективность и безопасность препарата в разовой дозе 0,4 мг/кг у больных с полиартикулярным ювенильным РА, резистентных к метотрексату [86]. У 81% пациентов активность заболевания снизилась на 30%, у 79% — на 50% и у 67% — на 70%. У 81% пациентов удалось снизить дозу преднизолона. Через 1 год лечения 10 больных начали получать низкую дозу метотрексата. В этом исследовании лишь у 2 детей развились серьезные инфекции (асептический менингит и сепсис). Имеется также открытое исследование по лечению детей с ювенильным РА, где не получено статистической разницы в эффективности этанерцепта и инфликсимаба [87]. Была предпринята также попытка лечения самого тяжелого варианта болезни — системного ювенильного РА. Однако этанерцепт у этих детей оказался недостаточно эффективным [88]. Описан случай успешного лечения этанерцептом пациента с синдромом активации макрофагов [89]. В России на сегодняшний день этанерцепт не зарегистрирован, что не позволяет нам использовать его у взрослых и у детей с РА.

В настоящее время разработан новый препарат из группы биологических агентов — адалимумаб, который является препаратом человеческих моноклональных антител к ФНО $\alpha$ . Адалимумаб представляет собой IgG1-рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК технологии и соединяется с р55 и р75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО $\alpha$ . Адалимумаб может вызывать активацию компонента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО $\alpha$ . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО $\beta$ ), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводится подкожно 1 раз в неделю; период его полураспада составляет 2 нед.

В результате лечения антителами к ФНО $\alpha$  у пациентов с РА снижается сывороточная концентрация СРБ, ИЛ 6 и СОЭ. Зарегистрировано также снижение в сыворотке крови уровня металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3), которые способствуют разрушению хрящевой ткани.

Препарат зарегистрирован для лечения РА и псориатического артрита у взрослых в США и странах Европы; в контролируемых клинических испытаниях показана его

эффективность и безопасность у указанных пациентов при еженедельном подкожном введении [90–94]. Длительные исследования продемонстрировали продолжительную эффективность адалимумаба при лечении РА. Безопасность адалимумаба была сравнима с таковой других анти-ФНО-препаратов (инфликсимаб, этанерцепт) [33, 92, 95].

Первые результаты изучения эффективности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом были представлены в 2006 г. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании PREMIER сравнилась эффективность комбинации адалимумаба с метотрексатом с монотерапией адалимумабом и метотрексатом [96]. В исследовании участвовали 799 пациентов с ранним агрессивным РА (продолжительность болезни составила < 3 лет), ранее не получавших метотрексат. Больные еженедельно получали метотрексат и (или) подкожно адалимумаб в дозе 40 мг. Результаты исследования показали, что к концу 1-го года лечения 50%-е улучшение по педиатрическим критериям ACR было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинированную терапию, а также соответственно у 46 и 41% больных, получавших монотерапию метотрексатом и адалимумабом. По данным рентгенологического обследования к концу 1-го и 2-го года лечения в группе больных, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, зарегистрировано более медленное прогрессирование костно-хрящевой деструкции (индекс Шарпа составил 1,3 и 1,9 соответственно через 1 и 2 года) чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (индекс Шарпа составил 5,7 и 10,4) и адалимумабом (индекс Шарпа — 3,0 и 5,5). К концу 2-го года терапии у 49% пациентов, получавших адалимумаб в сочетании с метотрексатом, получена ремиссия заболевания. Таким образом, в популяции пациентов с ранним агрессивным РА комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом была более эффективной, чем монотерапия данными препаратами.

Результаты последнего самого большого открытого многоцентрового исследования (ReAct) эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами опубликованы в 2007 г. [97]. В исследование вошли 6610 пациентов с РА, которые получали монотерапию адалимумабом в дозе 40 мг/нед подкожно и комбинацию биологического агента с болезньюмодифицирующими препаратами в течение 12 нед. Серьезные инфекционные осложнения были зарегистрированы у 3,1% пациентов (включая активный туберкулез), демиелинизирующие заболевания — у 0,06%, системная красная волчанка — у 0,03%. К 12-й неделе терапии у 69% пациентов зарегистрировано 20%-е улучшение, у 42% больных — 50%-е и у 18,4% — 70%-е улучшение по критериям ACR-pedi. По критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) у 33% больных был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ.

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов, ранее получавших другие анти-ФНО-препараты. Так, из 899 больных РА, лечившихся ранее инфликсимабом и (или) этанерцептом, у 56,7% было зарегистрировано 20%-е улучшение, у 32,2% — 50%-е и у 12,5% — 70%-е (по критериям ACR-pedi). По критериям Европейской лиги против ревматизма, у 20,3% больных был зарегистрирован хороший, а у 73,8% — удовлетворительный ответ. Результаты данных исследований свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в эффективности и частоте возникновения побочных эффектов среди пациентов, ранее не получавших анти-ФНО-препараты, и теми, кто лечился инфликсимабом или этанерцептом [98–103].

Первые результаты лечения адалимумабом в детской ревматологической практике представлены в 2004 г. D. Lovell и соавт. Было проведено многоцентровое открытое исследование, в которое вошли 177 больных ювенильным РА в возрасте от 4 до 17 лет. Эффект оценивали у 155 пациентов, прошедших 16-недельный курс лечения адалимумабом. Все дети были с полиартикулярным суставным синдромом, число припухших суставов превышало 5, суставов с нарушением функции — 3. Критерием включения в исследование явилась неэффективность монотерапии метотрексатом или развитие толерантности к проводимой терапии. Всем детям делали подкожные инъекции адалимумаба в дозе 24 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела еженедельно; 52% больных продолжали получать метотрексат. Эффективность лечения оценивали через 2, 4, 8, 12 и 16 нед от начала терапии. Критериями эффективности служили число опухших и болезненных суставов, суставов с нарушением функции, качество жизни (по опроснику Childhood Health Assessment Questionnaire), сыровоточный уровень СРБ. Результаты исследования показали, что уже ко 2-й неделе лечения 30%-е улучшение по педиатрическим критериям ACR было зарегистрировано у 67% больных, к 4-й неделе — у 77%. Через 16 нед от начала терапии 30%-е улучшение по указанным критериям было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию адалимумабом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70%-е улучшение было зарегистрировано у 70% больных, включенных в исследование. Адалимумаб хорошо переносился детьми, тяжелых побочных эффектов не зарегистрировано.

Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность лечения адалимумабом [104]. В данное исследование вошли дети с ювенильным РА, участвовавшие в открытом испытании у которых было достигнуто 30%-ное улучшение по педиатрическим критериям ACR.

Во время двойной слепой фазы исследования больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводилась терапия адалимумабом в дозе 24 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, во 2-й больные получали плацебо. Далее пациентов наблюдали в течение 32 нед с целью мониторинга течения дальнейшего патологического процесса. Критериями обострения болезни служили: ухудшение более чем на 30% по 3 из 6 педиатрических критериев ACR, наличие не менее чем 2 активных суставов, улучшение более чем на 30% лишь по 1 из 6 критериев. Пациентам с обострением болезни было разрешено начать прием маркированного препарата адалимумаб открыто. Рандомизация проводилась по принципу наличия или отсутствия сопутствующего лечения метотрексатом. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали через определенные интервалы. К концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования показатели ответа по педиатрическим критериям ACR (улучшение 30, 50 и 70%) получены соответственно у 83%; 74% и 52% больных. Во вторую двойную слепую фазу были включены 133 пациента, 65% из них получали метотрексат в качестве сопутствующей терапии. В итоге 96% больных, включенных в двойную слепую стадию исследования, закончили 32-недельное лечение, 4% пациентов прекратили лечение по различным причинам (1 больной — из-за нарушения ведения протокола исследования, 1 — отозвал согласие на проведение исследования, 3 — по другим причинам). Обострение заболевания развилось у значительно меньшего числа пациентов, лечившихся адалимумабом, чем в группе плацебо, это касалось как пациен-

тов, не получавших метотрексат (43,3% против 71,4%), так и принимавших его (36,8% против 64,9%). У пациентов, лечившихся адалимумабом, соответствие педиатрическим критериям ACR (30, 50, 70%) на 48-й неделе (окончание двойной слепой фазы) было статистически значительно выше, чем в группе плацебо. Дети, у которых развилось обострение заболевания в двойную слепую фазу, рассматривались как не отвечающие на терапию. Однако даже у них отмечена положительная динамика на фоне лечения адалимумабом по педиатрическим критериям ACR — 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано соответственно у 73, 61 и 24% детей, что, вероятно, связано с очень строгими критериями обострения. Адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ювенильным РА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном острые респираторные вирусные). У 4 больных, получавших адалимумаб, и у 2 из группы плацебо отмечались серьезные побочные эффекты на протяжении слепой фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось. Таким образом, независимо от сопутствующей терапии метотрексатом прием адалимумаба обуславливал быстрое и существенное улучшение состояния детей с активным ювенильным РА, сохраняющееся в течение 1 года. Несмотря на строгие критерии обострения заболевания, у пациентов, лечившихся адалимумабом, было существенно меньше обострений (по сравнению с группой плацебо), у них отмечался положительный ответ на терапию согласно педиатрическим критериям ACR, даже когда периодически возникали обострения ревматоидного процесса. При ювенильном РА нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом. Необходимо отметить, что именно ревматоидный увеит составляет 15% всех случаев увеита в детском возрасте [105–107]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяется повышенный уровень ФНО $\alpha$ . Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах. При экспериментальном аутоиммунном увеите ингибирование ФНО $\alpha$  блокатором рецептора р55 ФНО $\alpha$  купировало воспаление. Однако в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании по изучению эффективности этанерцепта для лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом не отмечено достоверной разницы между эффектом блокатора ФНО $\alpha$  и плацебо.

В июне 2006 г. P. Tynjala были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у 21 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом, протекающим с передним увеитом [108]. Больные были в возрасте от 6 до 19 лет (средний возраст — 13,5 года). Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 года (в среднем — 10,1 года). На момент включения в исследование у 1/3 пациентов было только обострение увеита, у 1/3 — только артрита и у 1/3 — обострение как увеита, так и артрита. У 18 (86%) детей из 21 был выявлен двусторонний увеит. До начала исследования 18 из 21 ребенка получали лечение болезньюмодифицирующими препаратами, из них 12 (57%) лечились метотрексатом; 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились анти-ФНО $\alpha$ -препаратами (инфликсимабом — 8, этанерцептом — 2, обоими препаратами — 10 больных). Предшествующая антицитокиновая терапия проводилась в среднем за 38 мес до начала исследования (от 16 до 67 мес). Один пациент никогда не лечился биологическими агентами. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес (от 4,5 до 31,2 мес). Активность увеита оценивали по числу клеток передней камеры глаза в поле зрения. Улучшение регистрировали по редукции воспаления (по крайней мере на 1°, ухудше-

ние — по усилению воспаления по крайней мере на  $1^\circ$ , уменьшению остроты зрения, развитию осложнений. Результаты исследования показали у 11 (53%) пациентов снижение активности увеита, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики и у 6 (28%) больных активность увеита возросла. Среднее число обострений в год уменьшилось с 1,9 до 1,4 ( $p = 0,093$ ), особенно у девочек ( $p = 0,074$ ). Таким образом, положительная динамика в течении увеита наблюдалась у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. У 5 (24%) больных отмечалась локальная кожная реакция. Терапия адалимумабом была прекращена у 7 пациентов: у 6 — в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, у 1 — вследствие развития ремиссии увеита. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерного увеита.

L. Vazquez-Cobian и соавт., применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [109]. В исследование вошло 14 детей, из них — 11 девочек, в возрасте от 4 до 9 лет. У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. У 5 детей суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 4 — полиартрита. У 51% больных определялся повышенный сывороточный уровень антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию или у них были проявления активного артрита. Во всех случаях идиопатического увеита были исключены другие причины заболевания. Адалимумаб вводили подкожно в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в неделю, максимальная доза составила 40 мг/нед. Детям с поверхностью тела < 0,5 м<sup>2</sup> адалимумаб вводили в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Длительность лечения адалимумабом

составила  $18,1 \pm 2,3$  мес. Эффективность терапии оценивали ежемесячно по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Контролировали также побочные действия и токсичность препарата. Исследование показало, что у 80,8% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 (65,3%) из 26 пораженных глаз терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 (15,4%) пациентов не отмечено никаких изменений и лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита. Улучшение зрительной активности отмечено в 10 глазах из 26 (у 7 пациентов), острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная активность во время терапии ухудшилась ( $p < 0,0025$ ). У 11 (78,5%) из 14 детей удалось уменьшить дозу топических стероидов (капли). Полностью отказались от капель 4 (28,5%) из 14 больных. Кортикостероиды для перорального приема были отменены 2 из 3 детей, у 1 ребенка их доза была понижена. Серьезных побочных эффектов и токсических реакций не зарегистрировано. Единственной жалобой пациентов была боль в местах инъекций.

Таким образом, анализ результатов клинических исследований по изучению эффективности и безопасности анти-ФНО-препаратов свидетельствует о высокой эффективности инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при лечении взрослых больных с РА и детей с ювенильным РА. Появление биологических агентов в арсенале врача-ревматолога значительно изменило прогноз тяжелого инвалидизирующего заболевания. Биологическая анти-ФНО-терапия является перспективным направлением во взрослой и детской ревматологической практике.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R., eds. Textbook of paediatric rheumatology, 2<sup>nd</sup> ed // New York: Churchill Livingstone, 2002.
2. Tracey K.J. et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia // Nature. — 1987. — V. 330. — P. 662–664.
3. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
4. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis // A primer for clinicians. Third edition. — 2002. — Amgen Inc. — P. 351.
5. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М., «Медицина». — 2000. — С. 430.
6. Danks L., Sabokbar A., Gundle R., Athanasou N.A. Synovial mAmerican College of Rheumatologyphage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — P. 916–921.
7. Georgopoulos S., Plows D., Kollias G., 1996; Williams R.O., 1999; Williams R.O., Collagen-induce arthritis in mice: A major role for tumor necrosis factor-alpha 2006 // Methods Mol. Biol. — 2006. — V. 361. — P. 265–284.
8. Williams R.O., Feldmann M., Maini R.N. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — № 89. — P. 9784–9788.
9. Williams R.O. Collagen-induced arthritis in mice: a major role for tumor necrosis factor-alpha // Methods Mol. Biol. — 2006. — V. 361. — P. 265–284.
10. Chu C.Q., Field M., Feldman M., Maini R.N. Localisation of tumor necrosis factor  $\alpha$  in synovial tissues and at cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1991. — V. 34. — P. 1125–1132.
11. Heilig B., Wermann M., Gallati H. et al. Elevated TNF receptor plasma concentrations in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Invest. — 1992. — V. 70. — P. 22–27.
12. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Рус. мед. журнал. — 2000. — Т. 17. — С. 18–22.
13. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C. et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1996. — № 39. — P. 1077–1081.
14. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor-necrosis factor- $\alpha$  from cells // Nature. — 1997. — № 385. — P. 729–733.
15. Barksby H.E., Milner J.M., Patterson A.M. et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: implications for cartilage degradation in arthritis // Arthritis Rheum. — 2006. — № 54 — P. 3244–3253.
16. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — V. 14. — P. 397–440.
17. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Клин. фармакол. терапия. — 2001. — № 1. — С. 64–70.
18. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоsporином А и метотрексатом у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом. // Вопросы современной терапии. — 2006. — Т. 5, № 2 (Приложение Ревматические болезни). — С. 19–27.
19. Ruperto N., Nikishina I.P., Pachanov E.D. et al. A randomized double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results // Arthritis Rheum. — 2005. — № 52. — P. 563–572.
20. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия Аутоиммунные заболевания № 5. — М., 2002. — С. 127.
21. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // J. Rheumatol. — 2000. — № 27. — P. 491–496.
22. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2002. — № 46. — P. 2392–2401.

23. Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 767–775.
24. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? // *Arthritis Res.* — 2004. — 4 (Suppl. 2). — P. 297–301.
25. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL 6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — № 7. — P. 1281–1288.
26. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2004. — № 350. — P. 2167–2179.
27. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // *PMЖ* — 2001. — № 9. — С. 7–9.
28. Lorenz H.M., Kalden J.R. Perspectives for TNF $\alpha$  targeting therapies // *Arthritis Research.* — 2002. — № 4. — P. 17–S24.
29. Kalden J.R. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease // *Arthritis Res.* — 2002. — № 4. — P. 34–40.
30. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1994. — № 344. — P. 1105–1110.
31. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiplay intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — № 41. — P. 1552–1563.
32. Maini R.N., St. Clair E.W., Breedveld F.C. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial // *Lancet.* — 1999. — № 354. — P. 932–939.
33. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1602.
34. Vis M., Wolbink J., Soesbergen R. et al. Early changes in bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — № 61. — P. 51.
35. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 149–155.
36. Dreher R., Flaig W., Leitke D. Treatment of rheumatoid arthritis by intraarticular injections with TNF-alpha blockers // *Arthritis Rheum.* — 2001. — № 44. — P. 45.
37. Nicas S.N., Temekonidis T.I., Zikou A.K. et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 102–103.
38. Baeten D., Demetter P., Kruihof E. et al. Effect of TNF alpha blockade on synovial histology in spondyloarthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — № 43. — P. 404.
39. Bosh van den F., Baeten D., Kruihof E. et al. Treatment of active spondyloarthritis with infliximab the chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60. — P. 33.
40. Collantes-Estevez E., Munoz-Villanueva M.C., Canete-Crespillo J.D. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 1239–1240.
41. Brandt J., Listing J., Alten R. et al. Two year follow up results of the anti-TNF alpha antibody infliximab in active ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 172.
42. Brandt J., Listing J., Alten R. et al. Two-year-follow up data of infliximab therapy in patients with active ankylosing spondylitis: Socioeconomic consequences // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 173.
43. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 817–824.
44. Gottlieb A., Chadhari U., Mulcahy L. et al. Infliximab monotherapy is a remittive treatment for plaque-type psoriasis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 161.
45. Menter A., Evans R., Dooley L.T. et al. Infliximab improves signs of plaque psoriasis in patients with psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 167.
46. Baert F., Noman M., Vermeire S. et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease // *New Engl. J. Med.* — 2003. — № 348. — P. 601–608.
47. Hanauer S.B., Feagan B.J., Lichtenstein G.R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial // *Lancet.* — 2002. — № 359. — P. 1541–1549.
48. Yarici Y., Ercan D., Leff L. et al. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — № 61. — P. 380.
49. Storrs P., Hayes J., Scott G. et al. Drug-induced lupus and inductions of anti-nuclear antibodies from infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2002. — № 61. — P. 381.
50. St. Clair E.W., Infliximab treatment for rheumatic disease: clinical and radiological efficacy // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — № 61. — P. 67–69.
51. Feletar M., Brockbant J.E., E. Schentag C.T. et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 156–161.
52. Elliot M.J., Woo P., Charles P. et al. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$  (cA2) // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — № 36. — P. 589–593.
53. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — 60:ii17–ii52. Abstract P176.
54. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up [abstract]. American College of Rheumatology 66<sup>th</sup> // Annual Scientific Meeting. — October 24 — № 25. — 2002. — New Orleans, LA. — Abstract 1272.
55. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 245–247.
56. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // *J. Rheumatol.* — 2002. — № 29. — P. 1111–1114.
57. Kimura Y., Imundo L.F., Li S.C. High dose infliximab in the treatment of resistant systemic juvenile rheumatoid arthritis [abstract]. American College of Rheumatology 65<sup>th</sup> // Annual Scientific Meeting — November 11–16. — 2001. — San Francisco, CA. — Abstract 1316.
58. Tutar E., Ekici F., Nacar N. et al. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 674–675.
59. Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H-M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis // *Rheumatol. Int.* — 2003. — № 23. — P. 258–261.
60. Corona F., Scarazatti M., Dell'erra L., Beltramelli M., Carnelli V., Bardare M. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety // *Ital. J. Pediatr.* — 2004. — № 30. — P. 165–168.
61. Richards J.C., Tay-Kearney M.L., Murray K., Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* — 2005. — № 33. — P. 461–468.
62. Rajaraman R.T., Kimura Y., Li S., Haines K., Chu D.S. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab // *Ophthalmology.* — 2006. — № 113. — P. 308–314.
63. Lovell D.J., Ruperto N., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis [poster]. American College of Rheumatology 68<sup>th</sup> // Annual Scientific Meeting, October 16–21, 2004. San Antonio, TX. Poster 523.
64. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R., Wilkinson N., Woo P. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56. — P. 3096–3106.
65. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Афонина Е.Ю. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 20.
66. Baeten D., De Keyser F., Kruihof E. et al. Systemic review of serious and atypical infections in spondyloarthritis patients treated with anti-TNF // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 432.
67. Gottlieb A., Chadhari U., Mulcahy L. et al. Infliximab monotherapy is a remittive treatment for plaque-type psoriasis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 161.
68. Chaturvedi V.P. Pilot study of chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha anti-body (infliximab) with methotrexate in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [abstract] // American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24 — № 25. — 2002. — New Orleans, LA. Abstract LB12.
69. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 481.
70. Crandall W.V., Mackner L.M. Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and predictive model // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — № 17. — P. 75–84.

71. Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) in persistently active refractory juvenile idiopathic arthritis. Results of an open label prospective study // *Arthritis Rheum.* — 2005. — № 52. — P. 548–553.
72. Barr S.G., Steber W., Kindopp-Bugo K., Martin O.L. Infliximab therapy in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 196.
73. Keane J., Gershon S., Wise R. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  — neutralizing agent // *New Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — 1098–1104.
74. Moreland L.W., Margolies G., Heck L.W.Jr. et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1996. — № 23. — P. 1849–1855.
75. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Fleischmann R.M. et al. Etanercept (Enbrel) continues to maintain efficacy while allowing patients to decrease dosage of methotrexate and corticosteroids // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 183.
76. Genovese M.C., Bathon J.M., Martin R.W. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 1443–1450.
77. Genovese M.C., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. Etanercept (Enbrel) in early erosive rheumatoid arthritis (Era Trial): 4-year clinical and radiographic data // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 183.
78. Genovese M.C., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. Etanercept (Enbrel) in early erosive rheumatoid arthritis (Era Trial): 5-year clinical and radiographic data // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 48. — P. 122.
79. Brandt J., Kariouzov A., Listing J. et al. Six months results of a German double-blind placebo controlled, phase-III clinical trial of Etanercept in active ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — P. 429.
80. Calin A., Dijkmans B., Emery P. et al. Assessments of disease activating and functionality by Enbrel-treated ankylosing spondylitis patients in multicenter, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 172.
81. Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Etanercept (Enbrel) improves signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results of a phase 3 multicenter clinical trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 65.
82. Van der Heijde D., Dougados M., Davic J.C. et al. The effects of etanercept on patient-reported outcomes for subjects with ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 174.
83. Tan A.L., Holdsworth J., Pease C. et al. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 23. — P. 373–374.
84. Ellman M.N., MacDonald P.A., Hayes F.A. Etanercept treatment for diffuse scleroderma: a pilot study // *Arthritis Rheum.* — 2000. — № 43. — P. 392.
85. Moreland L.W., Cohen S.B., Klareskog L. et al. Global safety and efficacy of more than 5 year of etanercept (Enbrel) therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48. — P. 125.
86. Lovell D., Giannini E., Reiff et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // *New Engl. J. Med.* — 2003. — № 48. — P. 218–236.
87. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 245–247.
88. Kimura Y., Pinho P., Walco G., Higgins G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2005. — № 35. — P. 935–942.
89. Prahalad S., Bone K.E., Dickens D. et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome // *J. Rheumatol.* — 2001. — № 28. — P. 2120–2124.
90. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003. — № 30. — P. 2563–2571.
91. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 2003, 48 855] // *Arthritis Rheum.* — 2003 — № 48 — P. 35–45.
92. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T., Tannenbaum H., Hua Y. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis Rheum.* — 2004. — № 50 — P. 1400–1411.
93. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — № 63. — P. 508–516.
94. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchh C.T. et al. for the ADEPT Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — № 52. — P. 3279–3289.
95. Moreland L.W., Cohen S.B., Baumgartner S.W. et al Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2001. — № 28. — P. 1238–1244.
96. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54. — P. 26–37.
97. Burmester G.R., Manette X., Montecucco C.M. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial // *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First 20 March 2007 doi: 10.1136/ard. — 2006 066761.
98. Nicas S.N., Voulgan P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from Infliximab to adalimumab a comparative controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — № 65. — P. 257–260.
99. Bennett A.N., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure // *Rheumatology.* — 2005. — № 44. — P. 1026–1031.
100. Van der Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. Adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab [abstract SAT0062] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — № 64 (Suppl. III) 428.
101. Wick M.C., Ernestam S., Lmdblad S. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel) results from the STURE registry at Karolinska University Hospital Scand // *J. Rheumatol.* — 2005 — № 34. — P. 353–358.
102. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients // *Joint/ Bone Spine.* — 2004. — № 71. — P. 601–603.
103. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. // *Rheumatology Advance Access published May 15, 2007 doi:10.1093/rheumatology/kem091.*
104. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8<sup>th</sup> Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0195.
105. Dana M.R., Merayo-Lloves J., Schaumberg D.A. et al. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997. — № 104. — P. 236–244.
106. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current Opin Ophthalmol.* — 2003. — № 14. — P. 395–398.
107. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 89. — P. 444–448.
108. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis — A Pilot Study. Abstract presented at: 8<sup>th</sup> Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0483.
109. Liza B. Vazquez-cobian, MD, Thomas Flynn, MD, and Thomas J. A. Lehman, MD Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P. 572–575.

Т.Н. Сорвачева<sup>1</sup>, Е.А. Пырьева<sup>1</sup>, Е.Н. Кожевникова<sup>2</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва<sup>2</sup> Компания «Сэмпер АБ», Москва

## Об оптимальном содержании железа в заменителях женского молока

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ ПО ОБОСНОВАНИЮ ОПТИМАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА В СМЕСИ ДЛЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ НАМЕТИЛАСЬ ТЕНДЕНЦИЯ К СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА В АДАПТИРОВАННЫХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЯХ. ПРЕДПОСЫЛКАМИ ЭТОМУ ЯВИЛИСЬ НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И КРИТЕРИЯХ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ, А ТАКЖЕ РАЗРАБОТКА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ ЖЕНСКОГО МОЛОКА С ШИРОКИМ ДИАПАЗОНОМ СОДЕРЖАНИЯ ЖЕЛЕЗА В СМЕСЯХ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГРУДНЫЕ ДЕТИ, ПИТАНИЕ, ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА.

### Контактная информация:

Сорвачева Татьяна Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой питания детей  
и подростков Российской медицинской  
академии последипломного образования  
Адрес: 119049, Москва,  
4-й Добрынинский пер., д. 1/9,  
тел. (495) 230-16-72  
Статья поступила 02.10.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Обоснование оптимального содержания железа в современных адаптированных молочных смесях является важным компонентом такой глобальной и приоритетной проблемы, как профилактика железодефицитных состояний у детей раннего возраста. По данным ВОЗ, распространенность железодефицитных состояний у детей первых четырех лет жизни составляет 43–51% в развивающихся странах и до 12% — в развитых [1]. Факторами, определяющими степень риска возникновения дефицита железа у грудных детей, являются гестационный возраст и масса тела при рождении, состояние здоровья матери, особенности беременности и родов, время перевязывания пуповины и др. Связь между уровнем железа в организме плода и обеспеченностью железом матери в период беременности оценивается неоднозначно и является предметом исследований [2–4].

После рождения главным источником железа для ребенка является грудное молоко или его заменители при искусственном вскармливании. Следовательно, перспективными направлениями профилактики дефицита железа в этот период являются: обеспечение ребенка естественным вскармливанием или же обогащение заменителей женского молока и продуктов прикорма железом.

Обогащение железом искусственных молочных смесей началось в 50–60-х годах прошлого века, что способствовало существенному снижению частоты железодефицитной анемии (ЖДА) у детей раннего возраста в развитых странах [5–7]. В настоящее время необходимость обогащения железом современных адаптированных молочных смесей сохраняет свою актуальность. Тем не менее, накопившиеся новые данные об особенностях метаболизма железа и критериях диагностики ЖДА у грудных детей, появление нового поколения более совершенных смесей, широкий диапазон содержания железа в заменителях женского молока разных производителей поставили на повестку дня вопрос о наиболее адекватном уровне железа в начальной формуле. Это обусловлено возможными проблемами, возникающими как при недостаточном, так и при избыточном потреблении железа в раннем возрасте.

С недостаточной обеспеченностью железом на ранних этапах развития ребенка связывают ухудшение когнитивной и моторной функций [8–10]. Показано, что у 6-месячных детей с анемией в условиях дефицита железа происходит ухудшение миелинизации нейронов ЦНС [11]. Экспериментальные исследования показали ключевую роль железа в образовании миелина и развитии мозга [12, 13].

Т.Н. Sorvachiova<sup>1</sup>, Ye.A. Pyryeva<sup>1</sup>, Ye.N. Kozhevnikova<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow<sup>2</sup> Semper AB, Moscow

## Of the optimal iron content in the female milk substitutes

THE ARTICLE PROVIDES FOR THE LITERATURE-BASED DATA ON WHY THE OPTIMAL IRON CONTENT IN THE FORMULA TO FEED THE INFANTS IS ESSENTIAL. LATELY, THERE HAS BEEN A TREND TO REDUCE THE LEVEL OF IRON IN THE ADAPTED MILK FORMULAS. THE PREREQUISITES FOR THAT ARE THE NEW DATA ON IRON METABOLISM PECULIARITIES AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE IRON-DEFICIENT STATES AMONG INFANTS, AS WELL AS THE DEVELOPMENT OF THE NEW GENERATION OF THE FEMALE MILK SUBSTITUTES WITH A WIDER RANGE OF THE IRON CONTENT IN THE FORMULAS OFFERED BY DIFFERENT PRODUCERS.

**KEY WORDS:** INFANTS, FEEDING, IRON DEFICIENCY.

Ряд ученых отмечают, что эту связь трудно доказать, так как интерпретация психоневрологических тестов у грудных детей очень сложна [14–17]. Однако, несмотря на то, что эта связь трудно доказуема, сбрасывать со счетов возможные нарушения со стороны ЦНС нельзя.

Избыточное потребление железа за счет его прооксидантной способности также может иметь неблагоприятные последствия. Известен факт неблагоприятного влияния избыточного потребления железа на состояние кишечной микрофлоры и абсорбцию цинка, меди [18–20].

При обосновании адекватного уровня железа в начальных формулах должны учитываться особенности постнатального эритропоэза, рекомендуемые нормы потребности и как «золотой стандарт» — содержание и усвоение железа из женского молока.

Установлено, что у ребенка первых месяцев жизни в 2 раза увеличивается масса тела, бывшая при рождении, без истощения резервов железа при отсутствии его поступления извне — вследствие снижения концентрации гемоглобина (Hb) и перераспределения железа в депо [2, 19, 20]. После 5–6 мес жизни получение железа с питанием становится критически необходимым [21, 22].

Рекомендуемые нормы потребления железа для детей первых 6 мес жизни в разных странах существенно различаются. Так, для детей в возрасте от 0 до 3 мес в Англии рекомендуется 1,7 мг/сут элементарного железа, в США — 6,0, в России — 4 мг/сут; в возрасте 4–6 мес — соответственно 4,3; 6,0 и 7,0 мг/сут [23].

Содержание железа в грудном молоке в среднем составляет 0,2–0,3 мг/л. Традиционно считалось, что усвоение железа из грудного молока достигает 50%, а из детской смеси — около 10% [24, 25]. В последнее время с использованием метода стабильных изотопов доказано, что усвоение железа из грудного молока составляет 20%, а из детской смеси — только 6% [26, 27]. Исходя из этих данных, теоретически уровень железа в заменителе женского молока (начальная формула) должен быть в 5 или только в 3,5 раза больше, чем в грудном молоке (т.е. составлять 1,0–1,5 или 0,6–1,0 мг/л). На самом деле в заменителях женского молока железа содержится от 3 до 11 мг/л.

Оптимальная биодоступность железа из грудного молока обусловлена как высокой активностью лактоферрина, так и особенностями его состава: низким содержанием белка, оптимальным содержанием цинка, меди, лактозы, низким уровнем фосфатов [28, 29]. Именно в этом направлении идет оптимизация состава заменителей женского молока в последние годы; безусловно, это может улучшить абсорбцию железа из искусственных смесей.

Следует отметить, что подходы к оптимизации смесей по содержанию железа имеют давнюю историю. С этой целью использовались различные уровни и формы вводимого железа; включались компоненты, которые могли бы улучшить его абсорбцию. В отечественной практике изучалась клиническая эффективность формул с различным уровнем железа — 5, 8, 10 и 12 мг/л в виде сульфата или глицерофосфата. Применялась казеиновая, недостаточно адаптированная с современных позиций, формула. Обеспеченность детей железом оценивали на основании следующих показателей: уровень Hb, гематокрита, цветного показателя, уровень трансферрина, сывороточного железа, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, содержание ферритина, церулоплазмينا и гаптоглобина, число эритроцитов и ретикулоцитов. Оптимальные показатели обеспеченности железом получены при уровне его в смеси 10 мг/л [30, 31].

Аналогичные исследования проводились U. Saarinen и соавт. В результате оценки эффективности применения смесей с различным уровнем железа (0,8; 6,8 и 12,6 мг/л) оптимальным было признано его содержание 6,8 мг/л [29, 32].

S. Fomon и соавт. анализировали смеси с содержанием железа 8 и 12 мг/л [27]; наряду с общепринятыми показателями обеспеченности железом оценивали уровень инкорпорированного железа в эритроците. В результате был сделан вывод: предпочтительное содержание железа в смеси — 8 мг/л. Особого внимания заслуживают исследования, проводившиеся с применением более совершенных смесей и новых методов оценки обеспеченности железом грудных детей. Так, B. Lonnerdall и O. Hernell изучали обеспеченность железом детей, получавших сывороткопреобладающие смеси с уровнем белка 13 г/л [33]. При этом 1-й вариант смеси содержал 4 мг железа в форме сульфата, 2-й — 4 мг сульфата железа и 10 мг селена, 3-й — 4 мг железа (1,4 мг в виде бычьего лактоферрина и 2,6 мг в виде сульфата) и 10 мг селена, 4-й — 4 мг сульфата железа и 4 мг меди, 5-й — 7 мг железа в виде сульфата. В контрольной группе дети, находившиеся на естественном вскармливании. В 6 мес различий между группами в уровне Hb не было; у всех младенцев отмечали удовлетворительный показатель содержания сывороточного железа. Уровень рецепторов сывороточного трансферрина (новый индикатор статуса железа) был наиболее высоким у младенцев на грудном вскармливании, а самым низким — у детей, получавших смесь с содержанием железа 7 мг/л. В этой же группе искусственно вскармливаемых детей был самый низкий уровень глутатионпероксидазы и концентрации меди в сыворотке крови. На основании этого авторы сделали вывод, что содержание железа 4 мг/л адекватно потребностям младенцев до 6 мес, а большее его количество может вызвать неблагоприятные последствия.

Безусловно, полученные исследователями данные стали пионерскими — предлагалось в 1,5–2 раза снизить уровень железа в начальной формуле. Более поздняя работа этих ученых явилась еще большим поводом для дискуссии [34]. Исследователи сравнивали показатели обеспеченности железом у детей, получавших грудное молоко и смеси с содержанием железа 2 и 4 мг/л. В работе также изучался эффект усиления вазисывания железа за счет добавления бычьего лактоферрина и включения нуклеотидов.

Под наблюдением находились доношенные здоровые дети. Исследования выполнены в Швеции. Базовой смесью для искусственного вскармливания служила смесь «Baby Semp 1» (Сэмпер АБ, Швеция) с содержанием белка 13 г/л, цинка — 4 мг/л, меди — 0,45 мг/л. Контрольная смесь содержала 4 мг/л железа в виде сульфата. Три экспериментальные формулы включали 2 мг/л железа, 2 — железо в виде сульфата и 1 — в виде бычьего лактоферрина. В одну из них добавляли нуклеотиды в виде монофосфатов в такой же, как в грудном молоке, концентрации [35, 36]. Критериями оценки служили: антропометрические данные (динамика массы и роста тела), гематологические показатели (Hb, средний объем эритроцита, содержание сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, сывороточные ферритин и трансферриновый рецептор). Определяли содержание цинка и меди в сыворотке крови, а также жирнокислотный состав мембраны эритроцитов. В результате не было выявлено существенных различий в анализируемых показателях у детей в возрасте 4 и 6 мес жизни. Хотя у 34% детей уровень Hb был < 110 г/л при отсутствии железодефицита и нарушенной эритропоэза. Авторы предполагают, что используемые в качестве стандарта уровни Hb (> 110 г/л) высоки для этой возрастной группы. Исследователями не установлено влияние нуклеотидов и бычьего лактоферрина на уровень сывороточного железа и жирнокислотный состав эритроцита. Полученные данные позволили авторам заключить, что содержание железа в смеси 1,6 мг/л отвечает потребностям здоровых доношенных младенцев до 6 мес и добавление большего количества железа не оказывает положительного влияния на его запасы. Необходимы дополнительные исследования для

# МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



**Белок**  
13 г/л

## Адаптация белкового компонента

- Белок снижен до 13 г/л
- Введен  $\alpha$ -лактальбумин
- Аминокислотный состав максимально приближен к составу грудного молока

### Это позволяет:

- уменьшить метаболическую нагрузку на печень и почки
- снизить риск развития ожирения и сахарного диабета
- стимулировать рост бифидофлоры в кишечнике ребенка
- улучшить всасывание кальция и цинка

## Адаптация жирового компонента

- Введены ДЦПНЖК –  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 классов: DHA (0,3%) и ARA (0,5%)
- Оптимизировано соотношение уровней линолевой кислоты/ $\alpha$ -линоленовой = 7,6:1

### Это позволяет:

- обеспечить благоприятное развитие зрительного анализатора
- улучшить психомоторное развитие и иммунный статус
- осуществить первичную профилактику гипертонии

## Адаптация микроэлементного состава

- Оптимизирован уровень железа
- Снижено содержание фосфора
- Достигнуто соотношение Ca:P = 2:1
- Обеспечено адекватное состояние антиоксидантной системы

### Это позволяет:

- улучшить усвоение Ca, Fe, Zn и др.
- увеличить рост бифидобактерий

$\alpha$   
лакт-  
альбумин

ARA  
DHA

Fe  
4 мг/л

P  
210 мг/л

**Semper®**

обоснования величины показателей, позволяющих констатировать дефицит железа для соответствующего возраста.

Отметим, что смесь «Baby Semr 1» оптимизированная по белковому, липидному, минеральному составу, с уровнем железа 4 мг/л зарегистрирована в нашей стране. Это позволяет оценить ее эффективность с позиции профилактики дефицита железа в первые месяцы жизни в отечественной педиатрической практике.

Таким образом, в последние годы наметилась тенденция к снижению уровня железа в начальных смесях. Предпосылками для этого служат новые подходы в совершенствовании заменителей женского молока, повышающие биодоступность железа. Результаты зарубежных исследований, основывающихся на наиболее современных методах оценки метаболизма железа, показали, что содержание железа в начальной смеси 4 мг/л и даже 2 мг/л адекватно потребностям в нем здоровых доношенных детей в первые 6 мес жизни.

Тем не менее имеющиеся данные пока не позволяют однозначно ответить на следующие вопросы:

- до какого уровня безопасно снижать железо в начальной формуле;
- каким должно быть индивидуализированное содержание железа в зависимости от состава смеси;
- каков оптимальный уровень железа в смеси, какова норма его потребности (при снижении содержания железа в смесях они не могут быть обеспечены);
- каковы национальные особенности потребления железа и, соответственно, его содержание в смеси (с учетом значительной разницы в распространенности дефицита железа в европейских и развивающихся странах).

С учетом изложенного выше, проблема адекватного уровня железа в начальной смеси требует широкого обсуждения и дальнейшего исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization (WHO). Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. — Geneva: WHO, 2001.
2. Lukens J. Iron metabolism and iron deficiency. In: Miller D.R., Baenher R.L., eds. Blood diseases of infancy and childhood. St. Louis: Mosby. — 1995. — P. 193–219.
3. Allen L. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — V. 71, № 5. — P. 1280–1284.
4. Andrews N., Bridges K. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood Philadelphia, PA: WB Saunders. — 1998. — P. 423–461.
5. Zuelzer W. Pediatric hematology in historical perspective. In: Nathan D.G., Orkin S.H., eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood Philadelphia, PA: WB Saunders. — 1998. — P. 3–16.
6. Barness L. History of infant feeding practices // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1987. — № 46. — P. 168–170.
7. Andelman M., Sered B. Utilization of dietary iron by term infants. A study of 1,048 infants from a low socioeconomic population // *Am. J. Dis. Child.* — 1966. — № 111. — P. 45–55.
8. Grantham-McGregor S., Ani C. The role of micronutrients in psychomotor and cognitive development // *Br. Med. Bull.* — 1999. — № 55. — P. 511–527.
9. Nokes C., Bosch van den C., Bundy D. The effects of iron deficiency and anemia on mental and motor performance, educational achievement and behaviour in children: an annotated bibliography. Washington, DC: International Nutritional Anemia Consultative Group (ICNAG). — 1998.
10. Bruner A., Joffe A., Duggan A. et al. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls // *Lancet.* — 1996. — № 348. — P. 992–996.
11. Roncagliolo M., Garrido M., Walter T. et al. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — № 68. — P. 683–690.
12. Yu G., Steinkirchner T., Rao G. et al. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups // *Am. J. Pathol.* — 1986. — № 125. — P. 620–624.
13. Aggett P.J., Agostoni C., Axelsson I. et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34, № 4. — P. 337–345.
14. Moffatt M., Longstaffe S., Besant J. et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial // *J. Pediatr.* — 1994. — V. 125, № 4. — P. 527–534.
15. Williams J., Wolff A., Daly A. et al. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study // *Br. Med. J.* — 1999. — № 318. — P. 693–697.
16. Aukett M., Parks Y., Scott P. et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development // *Arch. Dis. Child.* — 1986. — № 61. — P. 849–857.
17. Walter T., deAndraca I., Chadud P. et al. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development // *Pediatrics.* — 1989. — № 84. — P. 7–17.
18. Lonnerdal B. Effects of milk and milk components on calcium, magnesium, and trace element absorption during infancy // *Physiol. Rev.* — 1997. — № 77. — P. 643–669.
19. Scariati P., Grummer S., Fein S. et al. Risk of diarrhea related to iron content of infant formula: lack of evidence to support the use of low-iron formula as a supplement for breastfed infants // *Pediatrics.* — 1997. — № 99. — E2.
20. World Health Organization (WHO). Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. — Geneva: WHO, 1998.
21. Domellof M., Cohen R., Dewey K. et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age // *J. Pediatr.* — 2001. — № 138. — P. 679–687.
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy // *Pediatrics.* — 1992. — № 89. — P. 1105–1109.
23. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР (Утв. главным санитарным врачом СССР 28.05.1991 № 5786-91).
24. Saarinen U., Siimes M., Dallman P. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin // *J. Pediatr.* — 1977. — № 91. — P. 36–39.
25. Domellof M., Lonnerdal B., Abrams S. et al. Iron absorption in breast-fed infants: Effect of age, iron status, iron supplements and complementary foods // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 76, № 1. — P. 198–204.
26. Davidsson L., Kastenmayer P., Yuen M. et al. Influence of lactoferrin on iron absorption from human milk in infants // *Pediatr. Res.* — 1994. — № 35. — P. 117–124.
27. Fomon S., Ziegler E., Serfass R. et al. Erythrocyte incorporation of iron is similar in infants fed formulas fortified with 12 mg/L or 8 mg/L of iron // *J. Nutr.* — 1997. — № 127. — P. 83–88.
28. Lonnerdal B., Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula // *Acta Paediatr.* — 1994. — № 83. — P. 367–373.
29. Saarinen U., Siimes A. Iron absorption from infant milk formula and the optimal level of iron supplementation // *Acta Paediatr. Scand.* — 1977. — № 66. — P. 719–722.
30. Сорвачева Т.Н., Касперская З.А. Значение алиментарного фактора в профилактике железодефицитных состояний у детей // Вопросы питания. — 1986. — № 4. — С. 30–33.
31. Сорвачева Т.Н. Метаболические основы оптимизации искусственного вскармливания детей грудного возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — С. 40.
32. Saarinen U., Siimes M., Dallman P. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the intrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin // *J. Pediatr.* — 1977. — № 91. — P. 36–39.
33. Lonnerdal B., Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula // *Acta Ped.* — 1994. — № 83. — P. 367–373.
34. Hernell O., Lonnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — № 76. — P. 858–864.
35. Janas L., Picciano M. The nucleotide profile of human milk // *Pediatr. Res.* — 1982. — № 16. — P. 659–662.
36. Thorell L., Sjoberg L.-B., Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant // *Pediatr. Res.* — 1996. — № 40. — P. 845–852.

**О.А. Маталыгина**

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

## Лечебные и профилактические возможности новых продуктов питания для детей на основе козьего молока

В СТАТЬЕ ПРИВОДИТСЯ ХИМИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЗЬЕГО МОЛОКА И АДАПТИРОВАННЫХ СМЕСЕЙ НА ЕГО ОСНОВЕ («MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2»), ОБСУЖДАЮТСЯ ИХ ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МОЛОКО КОЗЬЕ, ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ.

**Контактная информация:**

Маталыгина Ольга Александровна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент Санкт-Петербургской академии  
последипломного образования  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург,  
Кирочная ул., д. 41,  
тел. (812) 710-32-23  
Статья поступила 09.10.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

На Земле насчитывается около 6 тыс. видов млекопитающих животных. Люди употребляют в пищу молоко коров, коз, буйволиц, самок яка, кобылиц, верблюдиц, оленух, самок зебу, ослиц, но самое большое распространение получило коровье и козье молоко. По распространенности среди домашних животных, используемых человеком для питания, поголовье коз занимает 2-е место (а во многих странах и 1-е) после крупного рогатого скота. В последние годы отмечается явная тенденция к увеличению числа и мощности хозяйств, занимающихся разведением коз. Это становится весомой аргументацией в пользу увеличения продуктов, приготовленных из козьего молока. Причем это связано не только с экономическим эффектом, но и с новой оценкой пищевой ценности козьего молока, обладающего уникальными метаболическими и физиологическими характеристиками. Его определенные достоинства уже признаны диетологами и педиатрами.

У коз имеется гораздо большая, чем у коров, генетическая вариабельность. Это обуславливает значительное разнообразие состава их молока по концентрации и физико-химическим свойствам белка, буферности, содержанию минеральных веществ и т.д. Плотность питательных веществ колеблется от весьма небольшой до очень высокой, что может быть выгодно использовано при построении различных диетических программ для детей [1]. Однако несмотря на значительную вариабельность состава, правомерно говорить об определенных характеристиках козьего молока как диетического продукта. Табл. 1–3 иллюстрируют количественные аспекты его состава. В целом козье молоко является источником высококачественного белка, жира, витаминов и минеральных веществ. По сравнению с коровьим молоком в нем примерно на 13% больше кальция, на 25% — витамина B<sub>6</sub>, на 47% — витамина A; оно в 1,5 раза богаче калием, в 3 раза — ниацином, в 4 раза — медью и на 1/3 — селеном.

Белки козьего молока существенно отличаются от белков коровьего молока как по фракционному составу, так и пространственной конфигурацией. В результате структура образующегося в желудке сгустка способствует эф-

**O.A. Matalygina**

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

**Medical and preventive opportunities of the new goat milk-based foodstuffs for children**

THE ARTICLE GIVES CHEMICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GOAT MILK AND ADAPTED FORMULAS BASED THEREUPON (MD mil Kozochka 1 AND MD mil Kozochka 2). THE AUTHOR ALSO CONSIDERS THEIR MEDICAL AND PREVENTIVE OPPORTUNITIES.

**KEY WORDS:** GOAT MILK, CHILDREN'S FEEDING, FOOD ALLERGY.

**Таблица 1.** Состав козьего молока (усредненный с учетом данных последних лет)

Нутриент	Содержание в 100 мл
Энергия, ккал	68,4
Белок, г	3,56
Аланин, г	0,119
Аргинин, г	0,119
Аспарат, г	0,209
Цистин, г	0,045
Глютамат, г	0,627
Глицин, г	0,049
Гистидин, г	0,090
Изолейцин, г	0,209
Лейцин, г	0,315
Лизин, г	0,291
Метионин, г	0,082
Фенилаланин, г	0,156
Пролин, г	0,369
Серин, г	0,180
Треонин, г	0,164
Триптофан, г	0,045
Тирозин, г	0,180
Валин, г	0,242
Жир всего, г	4,24
Жиры насыщенные, г	2,67
Жиры мононенасыщенные, г	1,11
Жиры полиненасыщенные, г	0,15
Омега-6-жирные кислоты, г	0,11
Омега-3-жирные кислоты, г	0,04
Транс-жирные кислоты, г	0,12
Холестерин, мг	11,40
Углеводы (лактоза), г	4,3
Органические кислоты, мг	130,0
Сухой остаток, г	0,82

**Таблица 1 (Продолжение).** Состав козьего молока (усредненный с учетом данных последних лет)

Нутриент	Содержание в 100 мл
Кальций, мг	133,5
Фосфор, мг	110,7
Магний, мг	13,97
Калий, мг	204,4
Натрий, мг	49,8
Хлориды, мг	127,0
Железо, мг	0,049
Цинк, мг	0,299
Медь, мг	0,045
Селен, мкг	1,40
Марганец, мг	0,016
Витамин А, МЕ	185
Витамин А, р.ед.	56
А-ретинол, р.ед.	56
Тиамин, мг	0,049
Рибофлавин, мг	0,139
Ниацин, мг	0,278
Ниацин, н.экв.	1,008
Пиридоксин, мг	0,045
Витамин В <sub>12</sub> , мкг	0,065
Биотин, мкг	3,00
Витамин С, мг	1,29
Витамин D, МЕ	12,00
Витамин D, мкг	0,3
Витамин E, α-экв	0,09
Витамин E, МЕ	0,135
Витамин E, мг	0,09
Фолат, мкг	0,598
Пантотеновая кислота, мг	0,311
Холин, мг	15,0
Инозитол, мг	21,0

фективной ферментации и более легкому усвоению белка. Относительно высокое содержание белка с адекватным аминокислотным составом и хорошей усвояемостью может быть основанием для применения козьего молока у детей с недостаточностью питания и неустойчивым стулом, а также в реабилитационном периоде после перенесенных инфекций и заболеваний, сопряженных с дистрофическими изменениями. Однако главное преимущество, привлекающее внимание педиатров, лежит в сфере иммунологической несхожести козьих и коровьих белков, которая обусловлена прежде всего композиционными различиями казеиновой фракции. На долю казеинов как в коровьем, так и в козьем молоке приходится примерно 80%, а на долю сывороточных белков — около 20%. Среди разнообразных казеинов коровьего молока (α-, β-, γ- и χ-казеины) самым представительным и одновременно самым аллергенным является 1S-α-казеин. В составе белков сыворотки коровьего молока (β-лактоглобулины,

α-лактоальбумины, протеозопептоны и белки крови — сывороточный альбумин и иммунный глобулин) также содержится очень активный аллерген — β-лактоглобулин. В казеиновой фракции козьего молока нет 1S-α-казеина, а в альбуминовой фракции α-лактоальбумин доминирует над β-лактоглобулином. Эти различия объясняют существенно меньшую сенсибилизирующую активность белков козьего молока и отсутствие у большинства детей с молочной аллергией перекрестных реакций с белками коровьего молока. Около 40% пациентов, сенсибилизированных к белкам коровьего молока, толерантны к белкам козьего молока [2]. Таким образом, использование козьего молока может помочь решить проблему питания детей с аллергической непереносимостью белков коровьего молока. Высокая оценка качества белка козьего молока связана со значительным содержанием α-лактоальбумина (14,5% от общего содержания белка), что выгодно отли-

**Таблица 2.** Витаминный состав козьего молока (в 1 литре) в сравнении с коровьим и женским молоком (в скобках — данные USDA, департамента сельского хозяйства США)

Нутриент	Козье молоко	Коровье молоко	Женское молоко
Витамин А, МЕ	1560 (1380)	2074 (1850)	1898 (2410)
Витамин D, МЕ	33,0	23,7	22,0
Тиамин, мг	0,44 (0,38)	0,40 (0,48)	0,16 (0,14)
Рибофлавин, мг	1,75 (1,61)	1,84 (1,38)	0,36 (0,36)
Никотиновая кислота, мг	0,94 (0,84)	1,87 (2,70)	1,47 (1,77)
Пиридоксин, мг	0,64 (0,42)	0,07 (0,46)	0,10 (0,11)
Пантотеин, мг	3,46 (3,13)	3,44 (3,10)	1,84 (2,23)
Биотин, мг	0,031	0,039	0,008
Фолиевая кислота, мг	0,0028 (0,005)	0,0024 (0,001)	0,0020 (0,005)
Витамин В <sub>12</sub> , мг	0,0043 (0,0036)	0,0006 (0,00065)	0,0003 (0,00045)
Аскорбиновая кислота, мг	21,1 (14,7)	15,0 (13,0)	43,0 (50,0)
Холин, мг	121,0	150,0	90,0
Инозитол, мг	110,0	210,0	330,0

**Таблица 3.** Соотношение жирных кислот (в %) в составе козьего, коровьего и женского молока

Кислота	Козье молоко	Коровье молоко	Женское молоко
С 4–0 (масляная)	3	3	Следы
С 6–0 (капроновая)	2	1	Следы
С 8–0 (каприловая)	3	1	Следы
С 10–0 (каприновая)	10	3	2
С 12–0 (лауриновая)	7	2	6
С 14–0 (миристиновая)	13	10	9
Сумма С4–С 14	38	20	17
С 14–1 (миристолеиновая)	1	1	Следы
С 16–0 (пальмитиновая)	28	26	23
С 16–1 (пальмитолеиновая)	3	3	3
С 18–0 (стеариновая)	6	13	7
С 18–1 (олеиновая)	21	32	37
С 18–2 (линолевая)	4	3	8

чает его от коровьего молока (2,5%). О значении этого сывороточного белка можно судить уже на основании того, что это — основной белок грудного молока (25–35% от общего белка). Он содержит большое количество таких важных для ребенка аминокислот, как триптофан, лизин, цистеин, а также улучшает всасывание кальция и цинка. В результате переваривания  $\alpha$ -лактоальбумина образуются пептиды, обладающие антибактериальными и иммуностимулирующими свойствами [3].

Значительным своеобразием отличаются и козы жиры. Козье молоко — природный гомогенизированный продукт. Его жировые глобулы мельче коровьих и лучше защищены от слипания, что обеспечивает большую поверхность соприкосновения жира с ферментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и лучшую перевариваемость. Структура жирнокислотного состава козьего молока представлена более высоким, чем в коровьем молоке, содержанием эссенциальных жирных кислот, прежде

всего линолевой и арахидоновой и, что наиболее существенно — выраженным превышением (соответственно 35 и 17%) концентрации среднецепочечных жиров (С6–С14). Относительное содержание собственно «козьих» жирных кислот (в их названии имеется приставка «капр») — капроновой (С6), каприловой (С8) и каприновой (С10) — почти в 3 раза выше, чем в коровьем молоке. Эти кислоты, как известно, усваиваются без предварительного расщепления желчными кислотами и способны проникать из кишечника непосредственно в сосудистое русло, минуя лимфатическую систему. Эти их свойства с успехом используются при различных метаболических заболеваниях человека [4]. Среднецепочечные жирные кислоты обладают уникальными метаболическими способностями по снабжению энергией, рассасыванию камней в желчных путях, снижению уровня холестерина и атеросклеротических бляшек в сосудах. Их гипохолестеринемические свойства хорошо продемонстрированы на

экспериментальных моделях. Показано, что козье молоко оказывает подобное оливковому маслу действие — вызывает увеличение билиарной секреции холестерина с одновременным снижением концентрации холестерина и триглицеридов в крови [5]. Жиры козьего молока успешно усваиваются и маловесными новорожденными, и детьми с разными формами мальабсорбции, кистозно-фиброзом поджелудочной железы, при холестазах. Сравнительно недавно продукты из козьего молока начали использовать в качестве компонента здорового питания у взрослых для предупреждения и лечения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы — коронарной недостаточности, атеросклероза, гипертонии. Особенно выгодными оказались малое содержание в этих продуктах насыщенных жиров, а также высокий уровень в них калия и микронутриентов, поддерживающих трофику тканей и реологию микроциркуляции.

В последние годы появился особый интерес к такому жировому компоненту, как конъюгированные линолевые кислоты. Они образуются в кишечнике коз под действием микрофлоры и проникают из него в молоко и мышечную ткань. Молоко животных может быть богатейшим источником конъюгированных линолевых кислот. Их профилактическое и лечебное действие направлено и на оптимальное соотношение жировой и тощей массы тела, что очень важно при профилактике ожирения, а также на снижение риска прогрессирования атеросклероза и возникновения канцерогенеза. Они являются также эффективными стимуляторами иммунитета и обладают противоаллергическими свойствами.

Еще одним очень важным для диетологии свойством козьего молока является совокупный эффект его макронутриентов, в частности цистеина и лизина, направленный на повышение усвоения микронутриентов. Показана высокая усвояемость из козьего молока железа и меди, что может быть использовано при лечении анемии. Хорошо усваиваются также кальций и фосфор. С одной чашкой молока ребенок старшего возраста и взрослый могут получить более 30% суточной нормы кальция и немногим меньше фосфора. Как хороший источник кальция козье молоко с успехом используется в диетотерапии остеопороза.

Одно из свойств козьего молока, которое с полным основанием можно назвать лечебным, связано с его противовоспалительным действием и способностью восстанавливать целостность кишечного эпителия при разных формах патологии [6]. Этот эффект приписывают совместному действию короткоцепочечных жирных кислот и эссенциальных аминокислот; он подтвержден экспериментально — при индометационовом токсическом энтероколите и тепловом стрессе у животных.

Несмотря на высокую пищевую ценность, нативное козье молоко, безусловно, не может быть использовано как основной продукт питания для грудного ребенка и представляет даже некоторую опасность для маленьких детей: вследствие относительно высокого содержания в нем белка, калия, хлоридов при явной недостаточности фолата и витамина В<sub>12</sub> может очень быстро развиться гипогидратация, а при систематическом употреблении козье молоко может стать даже причиной мегалобластической анемии. Нельзя сбрасывать со счетов и очень высокий риск инфицирования, возникающий при несоблюдении гигиены при сборе молока и его первичной тепловой об-

работке. Инфекционная контаминация обусловлена высокой распространенностью бруцеллеза и ряда других свойственных козам инфекций. Вместе с тем, козье молоко может стать базисным продуктом питания для детей путем создания адаптированных формул. В настоящее время происходит интенсивное становление их промышленного производства, что создает новые возможности для поддержания здоровья разных групп детей, обогащает арсенал профилактических и лечебных технологий. В связи с этим, следует приветствовать появление на отечественном рынке формул детского питания таких, как «Нэнни», предназначенной для вскармливания детей на протяжении первого года жизни, «Нэнни Золотая козочка» — для детей от 1 года до 3 лет (Новая Зеландия). Специалисты компании Энфагрупп-Нутришнал совместно с голландскими производителями представили на отечественный рынок новейшие формулы, предназначенные для питания отдельно детей 1-го и 2-го полугодия жизни — «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» (табл. 4). Эти ориентированные на возраст формулы создают дополнительные гарантии успешного развития ребенка, поскольку обеспечивают соответствие между химической структурой вводимой пищи и состоянием ферментных систем организма. Каждый возрастной период развития ребенка характеризуется определенным уровнем обменных процессов, физиологическими особенностями ЖКТ, а также его адаптационными возможностями. В процессе роста и созревания эти величины постоянно меняются.

Новые смеси «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» вбирают в себя все полезные свойства козьего молока и могут быть использованы в качестве как физиологических, так и лечебных продуктов.

Адаптация белкового компонента этих формул проведена в соответствии с основными требованиями утвержденными ВОЗ-FAO/WHO (Codex Alimentarius Commission) и Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии (ESPGHAN). Среди этих требований — снижение содержания белка, обогащение смеси сывороточными белками, добавление нуклеотидов и коррекция аминокислотного состава, в частности, по таурину.

Необходимость в уменьшении содержания белка (в начальных вариантах молочных смесей его уровень доходил до 30 г/л) очевидна и продиктована выявленной связью между избыточной белковой нагрузкой на организм, нежелательным ускорением процессов роста, а также повышением риска развития резистентности к инсулину и созданием дополнительных нагрузок на метаболические системы почек и печени. По рекомендации ESPGHAN, в стандартных Формулах-1 и смесях, предназначенных для вскармливания детей от 0 до 12 мес, должно содержаться 12–19 г белка в 1 л готовой смеси. Смеси Формулы-1, присутствующие на нашем рынке, обычно содержат его в концентрации 14–16 г/л (минимальное количество белка в смеси «НАН 1»: 12 г/л). Смесь «MD мил Козочка 1», содержащая его в количестве 15,2 г/л, занимает среднее положение. В смесях Формулы-2 (для 2-го полугодия жизни) количество белка увеличивается до 18–22 г/л. На практике же их концентрация колеблется от 18 до 25,7 г/л (максимальное количество белка — в смесях «МАМЕКС 2 ПЛЮС» — 25,7 г/л, «Галлия 2» — 25 г/л, «ХИПП 2» — 23 г/л). В 1 л готовой смеси «MD мил Козочка 2» содержится 18,9 г белка.



## Новое поколение смесей на основе козьего молока



профилактика аллергии у детей группы риска по ее возникновению



альтернатива продуктам на основе гидролизатов белка коровьего молока и изолятов соевого белка



содержит нуклеотиды формирование естественного иммунитета



профилактика дисбактериоза оптимальный состав микрофлоры кишечника



входят незаменимые жирные кислоты, участвующие в развитии головного мозга, памяти и интеллекта ребенка



обогащена антиоксидантным комплексом, защищающим организм от вредного воздействия факторов окружающей среды

"MD мил Козочка 2" содержит уникальный белковый компонент. Белки коровьего и козьего молока различаются по структуре и иммунологическим свойствам, вследствие чего дети с непереносимостью белков коровьего молока могут усваивать белок козьего молока. Кроме того, казеин козьего молока створаживается в процессе переваривания нежными хлопьями и лучше усваивается малышом.

"MD мил Козочка 2" содержит больше аминокислот - лизина и цистеина, которые способствуют лучшему усвоению минеральных веществ - кальция, фосфора, железа, меди.

"MD мил Козочка 2" содержит нуклеотиды - формирование естественного иммунитета.

"MD мил Козочка 2" содержит пребиотики (фруктоолигосахариды) - профилактика дисбактериоза, поддержание оптимального состава микрофлоры кишечника. Жировой компонент легко переваривается, стул ребенка становится таким же, как у детей на грудном вскармливании.

В состав "MD мил Козочка 2" входят незаменимые жирные кислоты - линолевая, а-линоленовая, докозоексаеновая, которые участвуют в развитии головного мозга, памяти и интеллекта ребенка.

"MD мил Козочка 2" обогащена антиоксидантным комплексом (селеном, бета каротинами, витамином Д3), защищающим организм от вредного воздействия факторов окружающей среды.

"MD мил Козочка 2" обогащена таурином, холином, инозитолом, карнитином (участвуют в строительстве клеток организма, особенно головного мозга, жировом обмене).



ООО "Энфагрупп Нутрицинал".  
Телефон горячей линии:  
(495) 781 73 98,  
факс (495) 781 73 99  
www.enfagroupp.ru, e-mail:  
enfagroupp@rosmail.ru

Таблица 4. Составы формул «МДмил Козочка 1» и «МДмил Козочка 2»

Основные компоненты	МДмил Козочка 1		МДмил Козочка 2	
	на 100 г сухого порошка	на 100 мл готовой смеси	на 100 г сухого порошка	на 100 мл готовой смеси
<b>Белки, г</b>	11,1	1,52	13	1,89
Сывороточные белки, г	6,7	0,92	5,2	0,75
Казеин, г	4,4	0,6	7,8	1,13
Таурин, мг	33	4,52	25	3,63
<b>Жиры, г</b>	23,3	3,19	18,1	2,62
Линолевая кислота, г	2,8	0,4	2,2	0,32
α-линоленовая кислота, мг	240	32,9	220	31,9
Докозогексаеновая кислота, мг	20	2,74	20	2,9
<b>Углеводы, г</b>	59,4	8	61	8,85
Лактоза, г	38,5	5,3	34,6	5,02
Мальтодекстрин, г	19,9	2,7	25,4	3,68
Фруктоолигосахариды, г	1	0,14	1	0,15
<b>Витамины</b>				
Витамин А, мкг RE	540	73,98	540	78,3
β-каротин, мкг	200	27,4	100	14,5
Витамин D <sub>3</sub> , мкг	7,5	1,03	7,5	1,09
Витамин E, мг α-TE	7	0,96	7	1,02
Витамин K <sub>1</sub> , мкг	35	4,8	40	5,8
Витамин C, мг	60	8,22	60	8,7
Витамин B <sub>1</sub> , мг	0,5	0,07	0,5	0,07
Витамин B <sub>2</sub> , мг	0,5	0,07	1	0,15
Витамин B <sub>3</sub> , мг	5	0,69	5	0,73
Витамин B <sub>5</sub> , мг	3	0,41	3	0,44
Витамин B <sub>6</sub> , мг	0,3	0,04	0,7	0,1
Витамин B <sub>12</sub> , мкг	1,8	0,25	1	0,15
Фолиевая кислота, мкг	65	8,91	65	9,43
Биотин, мкг	11	1,51	30	4,35
Холин, мг	50	6,85	50	7,25
Мезоинозитол, мг	35	4,8	30	4,35
L-карнитин	12	1,64	10	1,45
<b>Минеральные вещества</b>				
Кальций, мг	440	60,28	500	72,5
Фосфор, мг	250	34,25	345	50,03
Натрий, мг	200	27,4	200	29
Калий, мг	660	90,42	730	105,85
Хлориды, мг	570	78,09	570	82,65
Магний, мг	55	7,54	60	8,7
Медь, мкг	310	42,47	320	46,4
Йод, мкг	45	6,17	50	7,25
Марганец, мкг	25	3,43	40	5,8
Железо, мг	5	0,69	6,5	0,94
Цинк, мг	2,8	0,38	2,8	0,41
Селен, мкг	14	1,92	14	2,03
<b>Нуклеотиды</b>				
AMP, мг	2,2	0,3	2,2	0,32
UMP, мг	2,6	0,36	2,6	0,38
GMP, мг	0,73	0,1	0,73	0,11
IMP, мг	1,46	0,2	1,46	0,2
<b>Энергетическая ценность, кДж</b>	2052	281,4	1910	277

Задача создания оптимального белкового компонента связана с немалыми трудностями для разработчиков адаптированных смесей. С 60-х годов прошлого века не прекращаются попытки направленного изменения соотношения сывороточных белков и казеина. В грудном молоке это соотношение меняется на протяжении всей лактации — от 80:20% в начале до 50:50% — к концу лактационного периода [7]. Изменить пропорцию сывороточные белки/казеин, доведя ее до 60:40–70:30 удается за счет дополнительного внесения сывороточных белков. Преобладание их улучшает характеристики белкового компонента, в частности придает смесям способность снижать в крови детей уровень фенилаланина, тирозина и ароматических аминокислот, проявляющих токсичность в отношении развивающегося мозга. Однако, есть и негативные последствия таких изменений, связанные с нежелательным ростом концентрации треонина [8]. За счет присутствия в сывороточных белках коровьего молока богатого треонином казеингликомакропептида. Для этого белка характерно также низкое содержание триптофана — чрезвычайно важной для развития ребенка аминокислоты [9]. Согласно современным требованиям, в смеси должно быть не меньше триптофана, чем в зрелом женском молоке (180 мг/л), так как от него зависит синтез серотонина — биогенного амина, проявляющего высокую активность по отношению к нервной системе [10]. В определенной степени решить задачу сохранения баланса аминокислот при снижении уровня белка удалось специалистам компании Nestle. Они предложили технологию удаления казеингликомакропептида с одновременным добавлением  $\alpha$ -лактоальбумина, в результате чего получили сывороточный белок, обогащенный триптофаном. Но в целом особенности состава коровьего молока создают при изготовлении адаптированных смесей большие трудности — пока ни в одном из вариантов современных детских смесей на его основе не достигнут оптимальный аминокислотный состав. Козье молоко вследствие более адекватного аминокислотного состава предоставляет в этом отношении гораздо лучшие возможности.

Несмотря на уже достаточную изученность молочных белков, вопрос о том, каким должно быть соотношение сывороточных белков и казеина в адаптированных смесях, не имеет однозначного решения. Следуя за изменением этого соотношения в грудном молоке по мере увеличения срока лактации, логично предположить, что в смесях Формулы-1 должны преобладать сывороточные белки, а в смесях Формулы-2 казеиновая и сывороточная фракции должны как минимум сравняться. На практике потребителю предлагаются разные варианты. Есть смеси с равным соотношением сывороточных белков и казеина — 50:50. Существует также убеждение в приемлемости «казеиновой» направленности белкового компонента при определенном усовершенствовании казеиновой фракции. Компания Нестле выпускает смесь «Нестожен», характеризующуюся соотношением сывороточные белки/казеин — 23:77. В смеси «Симилак» (Эбботт Лэбораториз, Дания), предназначенной для вскармливания детей с рождения до года, это соотношение составляет 18:82, но при этом применена специальная обработка казеина, улучшающая усвоение и уменьшающая его аллергенность. Тем не менее большинство исследователей склоняются к тому, что в Формулах-1 предпочтительнее повышенное содержание сывороточных белков, а в

Формулах-2, для детей 2-го полугодия жизни, когда уже хорошо развита способность переваривать казеин, вполне допустима «казеиновая» направленность белкового состава. Данный подход прослеживается в формулах «МД мил Козочка 1» и «МД мил Козочка 2» (соотношение сывороточные белки/казеин изменяется от 60:40 в 1-й формуле до 40:60% во 2-й, что практически аналогично изменениям в грудном молоке). Указанные соотношения получены в результате дополнительного введения деминерализованной сыворотки козьего молока. Для сравнения, в смеси из козьего молока «Нэнни», рекомендуемой детям на протяжении всего первого года жизни, соотношение альбумина и казеина составляет 20:80%, поскольку ее основой является сухое цельное козье молоко, не обогащенное дополнительно молочной сывороткой. Таким образом, в арсенале формул из козьего молока имеется как «альбуминовый» вариант продукта, так и «казеиновый».

При назначении питания детям младшего возраста контроль за поступлением пищевых веществ должен осуществляться по максимально широкому спектру. В диетологии хорошо известны пагубные последствия даже очень небольшого дефицита не только макро-, но и микронутриентов. Скрытое, или качественное, голодание закономерно приводит к аномальному построению новых тканей, нарушению обмена веществ и недостаточности многих систем. Чем моложе ребенок, тем негативнее сказывается на нем несбалансированное питание. Именно поэтому все более пристальное внимание направляется на нутриенты, которые недавно даже не обсуждались.

В последние годы особое внимание нутрициологов и разработчиков детских молочных формул привлекли низкомолекулярные азотсодержащие соединения — нуклеотиды и таурин.

Биологическая роль нуклеотидов разнообразна [11, 12]. Нуклеотиды грудного молока представляют собой универсальный источник энергии, ускоряют рост и созревание клеток, способствуют созреванию иммунной системы ребенка и непосредственно участвуют в иммунном ответе [13]. Под их влиянием увеличивается активность Т лимфоцитов-киллеров, В клеток, макрофагов, активируется синтез интерлейкина 2, улучшается пролиферация лимфоцитов [14]. Подтверждено их благотворное влияние на развитие ЖКТ и поддержание нормального микробиоценоза [15]. Синтез нуклеотидов в организме ребенка затруднен, и поэтому требуется их дополнительный приток с пищей. Ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает в составе материнского молока около 13 нуклеотидов. Наибольшей биологической активностью обладают аденозинмонофосфат (АМФ), цитидинмонофосфат (ЦМФ), гуанозинмонофосфат (ГМФ), инозинмонофосфат (ИМФ) и уридинмонофосфат (УМФ). Самая представительная фракция — АМФ: ее концентрация в грудном молоке составляет 1,1 мг/100 ккал. Далее следуют ЦМФ (1,0 мг/100 ккал) и УМФ (0,7 мг/100 ккал). В молоке коров и коз тоже есть нуклеотиды, но они количественно и качественно отличаются от нуклеотидов грудного молока и в организме ребенка не проявляют адекватную биологическую активность, что обуславливает необходимость в дополнительном введении основных нуклеотидов в адаптированные молочные смеси. Это требование учтено при производстве формул «МД мил Козочка 1» и «МД мил Козочка 2».

Детские молочные смеси должны быть обязательно обогащены таурином, поскольку его нет ни в коровьем, ни в козьем молоке. Эта серосодержащая аминокислота присутствует в грудном молоке и выполняет важнейшие биологические функции. Таурин стимулирует рост, развитие и дифференцировку сетчатки глаза, нейронов слухового нерва, надпочечников, эпифиза, гипофиза. Он принимает участие в конъюгации желчных кислот, известны его антиоксидантный эффект и участие в осморегуляции. Здоровый ребенок может сам синтезировать таурин из метионина и цистеина. Однако при незрелости ферментных систем у детей первых месяцев жизни, особенно у недоношенных, этот синтез невозможен. В этой связи таурин считают условно эссенциальной аминокислотой. Все формулы из козьего молока, предназначенные для детей до года, обогащены таурином («MD мил Козочка 1» содержит его в количестве 4,52 мг/100 мл смеси, «MD мил Козочка 2» — 3,63 мг/100 мл, «Нэнни» — 6,2 мг/100 мл).

Энергетическая потребность ребенка первого года жизни на 40–55% должна обеспечиваться жирами, но это возможно лишь при хорошем их усвоении. При грудном вскармливании усвоению жира помогают присутствующие в женском молоке липолитические ферменты и L-карнитин, облегчающий внутриклеточный транспорт и окисление жирных кислот. Если же ребенок находится на искусственном вскармливании, он лишен этой поддержки. Транспорт жиров с длинной углеводной цепью из кишечника в кровь осуществляют переносчики — липопротеиды и желчные кислоты. При незрелости ферментных систем поджелудочной железы и печени у маленьких детей возникают трудности с усвоением жира из молочных смесей. Выходом из этого положения может стать увеличение в молочной смеси доли среднецепочечных жирных кислот (до 40%). Козье молоко предоставляет для этого прекрасные возможности, поскольку содержит их в значительном количестве (в 3 раза больше, чем в коровьем). Дополнительное обогащение жировой основы козьего молока L-карнитином, как это сделали разработчики формул «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2», позволяет добиться еще лучшего усвоения жира.

Важным фактором адаптации жирового компонента детских формул является нормирование содержания насыщенных и ненасыщенных жиров. Особое внимание уделяется полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), в частности линолевой и  $\alpha$ -линоленовой, которые не могут синтезироваться в организме ребенка и должны поступать с пищей. Эти кислоты содержатся в грудном молоке и являются источником очень важных в физиологическом отношении длинноцепочечных (ДЦ) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейств  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6. Они способствуют развитию и функционированию ЦНС, сенсорных, моторных и поведенческих функций [16–18]. Докозгексаеновая кислота (ДГК) из семейства  $\omega$ -3, составляет 25%, а арахидоновая кислота (АК), главный метаболит линолевой кислоты, — 15% фосфолипидов серого вещества головного мозга. Жирные кислоты палочек в мембранах фоторецепторов на 50% представлены ДГК. ДЦ ПНЖК необходимы для нормального функционирования клеточных мембран и образования биологически активных веществ — эйкозаноидов, участвующих в воспалительном и иммунном ответе. Согласно рекомендации ESPGHAN, в детских молочных смесях уро-

вень ДГК должен составлять 0,2–1%, а АК — 0,35–2% от суммы жирных кислот. Дополнительное обогащение детских молочных формул ДЦ ПНЖК необходимо в связи с тем, что активность ферментов, превращающих жирные кислоты в ДЦ ПНЖК, в организме ребенка грудного возраста недостаточна. Однако, несмотря на чрезвычайно важные биологические свойства кислот этого класса, их потребление может иметь и негативные эффекты, связанные со способностью активировать перекисное окисление. Поэтому введение ДЦ ПНЖК в базисный продукт детского питания должно сопровождаться достаточными уровнями различных антиоксидантов. Много фактов подтверждают высокую частоту дефицита этих нутриентов, тем не менее далеко не все современные формулы имеют в своем составе ДГК. В формулах «MD мил Козочка 1», «MD мил Козочка 2» она присутствует. Источником ДГК является рыбий жир. Для оптимизации жирового компонента, в частности создания соотношения линолевой и  $\alpha$ -линоленовой кислот, близкого к таковому в грудном молоке, в этих формулах использована смесь растительных масел (пальмового, кокосового, рапсового, кукурузного). Во всех «козьих» формулах присутствуют такие антиоксиданты, как селен и холин, а в «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» антиоксидантный комплекс дополнен  $\beta$ -каротином и инозитолом.

С целью адаптации углеводного компонента детских молочных формул разработчики используют лактозу, мальтодекстрин, мальтозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, кукурузную патоку. Поскольку главным углеводом молока является лактоза, ее присутствие считается наиболее физиологичным. В одних формулах на основе коровьего молока («Бэби», «НАН», «Туттели», «ДАМИЛ») углеводный компонент полностью представлен лактозой, в других лактоза сочетается с мальтодекстрином («Нутрилак 0–6»), который снижает осмолярность смеси, хорошо усваивается и благоприятно влияет на микрофлору кишечника. Это сочетание используется даже в смесях для недоношенных детей («Алпрем», «Фрисопре», «Хумана ГА-0»). Оба указанных компонента присутствуют в формулах на основе козьего молока («MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2»).

Углеводный компонент рациона ребенка давно обсуждается с позиции наличия в нем веществ, способных положительно влиять на кишечную флору. Такими веществами, получившими название пребиотиков, являются углеводы пищи, частично или полностью неперевариваемые в тонкой кишке. Микроорганизмы, населяющие толстую кишку, прежде всего бифидобактерии и лактобациллы, ферментируют их и используют для энергетических и пластических нужд. Избирательная поддержка роста и метаболизма полезных микроорганизмов обеспечивает устойчивое постоянство уровня нормальной кишечной микрофлоры [19]. Бифидогенное действие грудного молока связывают с олигосахаридами, на долю которых приходится до 15% всех углеводов (12–14 г/л). В коровьем и козьем молоке их значительно меньше (0,5–1 г/л), поэтому все молочные формулы нуждаются в обогащении пребиотиками. Существует точка зрения, что для коррекции дисбиоза пребиотики более эффективны, чем пробиотики (полезные бактерии, непосредственно добавляемые в продукт), которые в смесях находятся в состоянии анабиоза. Большая их часть не успевает активироваться и проходит ЖКТ транзитно, особенно при диарее.

Для воспроизведения пребиотического эффекта в заменителях грудного молока применяют фруктоолигосахариды (ФОС), галактоолигосахариды (ГОС), а также лактулозу. В детских молочных формулах используют синтетические ФОС либо инулин и продукты его гидролиза. Их с успехом утилизируют как бифидо-, так и лактобактерии. ГОС, входящие в состав аналогичных продуктов, практически всегда синтетические. Эти олигосахариды являются питательным субстратом для всех линий бифидобактерий, но не для всех линий лактобактерий. Для усиления пребиотического эффекта применяют смесь ГОС и ФОС в соотношении 9:1. Впервые такой пребиотический комплекс был использован в формулах семейства «Нутрилон» (Нутриция, Голландия). Из формул на основе козьего молока пребиотическая добавка в виде ФОС внесена в «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2». Положительное воздействие на микрофлору кишечника ФОС убедительно доказано [20].

Новое поколение молочных формул на основе козьего молока включает витаминный и минеральный комплексы, приближенные к женскому молоку. По сравнению с козьим молоком в них увеличено содержание витаминов Е, В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, К<sub>1</sub>, фолиевой кислоты. В формулах «М Дмил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» витамины А, D<sub>3</sub>, Е, К<sub>1</sub>, С, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота и биотин представлены в нарастающих концентрациях с учетом возрастных потребностей ребенка. Витамины В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub> и фолиевой кислоты в них больше, чем в смеси «Нэнни». Некоторым витаминам и витаминоподобным веществам разработчики формул «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» уделили особое внимание: в частности, ввели в эти формулы β-каротин, мезоинозитол и почти вдвое увеличили содержание L-карнитина. И это не случайно.

β-каротин обладает наибольшей среди каротиноидов антиоксидантной активностью. В свою очередь, L-карнитин имеет непосредственное отношение к процессу выработки энергии из жиров [21]. Он переносит жирные кислоты из цитоплазмы клетки в митохондрии, где происходит выработка энергии и ее концентрация в молекулах АТФ. Образующиеся продукты, в частности высокорекреационная уксусная кислота, удаляются из митохондрий тем же L-карнитином, что создает условия для бесперебойного процесса выработки энергии. Свою «очистительную» функцию L-карнитин выполняет также в нервных клетках, защищая их от метаболического яда — аммиака, и в эритроцитах, освобождая их от конечных продуктов обмена. Существенную помощь оказывает L-карнитин иммунной системе, обеспечивая макрофаги энергией и поддерживая их способность захватывать бактерии и вирусы. Процесс выработки L-карнитина в организме сопряжен с рядом дополнительных условий — присутствием в достаточных количествах 2 незаменимых аминокислот (лизина и метионина), витаминов С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, ниацина, фолиевой кислоты, железа и 5 ферментов. При дефиците хотя бы одного из них синтез карнитина резко понижается. Это особенно опасно в детском возрасте, так как способность выработки L-карнитина формируется только к 15 годам. В организме детей младшего возраста он вообще не может вырабатываться и полностью зависит от поступления извне.

В составе формулы «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» содержится мезоинозитол — углевод, близкий по химической структуре к глюкозе. Богатейшим источником инозита является грудное молоко, что указывает на его биоло-

гическую важность — он крайне необходим ребенку для роста нервной ткани и формирования зрения.

Во все детские формулы на основе козьего молока введен также холин, доказательством полезности которого служит его присутствие в грудном молоке. С участием холина образуются оболочки нервных волокон; он входит в состав ацетилхолина и клеточных мембран, обладает способностью регулировать фракционный состав холестерина. В 1998 г. Национальный институт здоровья США принял решение о включении холина в число незаменимых пищевых веществ для человека.

Полноценной может считаться только смесь, хорошо сбалансированная по минеральным веществам. Особому контролю при разработке рецептур детских молочных формул подлежат такие эссенциальные микроэлементы, как железо, йод, цинк, медь, селен. В составе как формулы «Нэнни», так и «MD мил Козочка 1» и «MD мил Козочка 2» содержится 12 минеральных элементов. Содержание железа во всех «козьих» формулах соответствует современным стандартам (5–7 мг/л для стартовых формул и 10–12 мг/л — для последующих) и рассчитано на детей без проблем с дефицитом железа. Коррекция детских молочных формул медью обязательна, поскольку коровье молоко содержит ее в очень низких концентрациях (12 мкг/100 мл), поэтому, когда коровье молоко является базисным продуктом питания ребенка, возникает риск дефицита этого микроэлемента. В то же время медь исключительно важна для ассимиляции железа. Она участвует в процессах образования гемоглобина и формирования эритроцитов. В козьем молоке меди в 4 раза больше, чем в коровьем (45 мкг/100 мл), тем не менее Формулы-2 на его основе также требуют некоторого обогащения медью. Согласно отечественным нормативам, заменители женского молока должны содержать в своем составе от 30 до 60 мкг меди в 100 мл [22]. В 100 мл в формуле «MD мил Козочка 1» содержится 42,47 мкг меди, в «MD мил Козочка 2» — 46,4 мкг, «Нэнни» — 48 мкг. Рекомендуемое содержание йода в Формулах-1 составляет 35 мкг/л, однако многие современные смеси содержат его в больших количествах (до 120 мкг/л). Есть мнение, что в первые 5 мес жизни полное обеспечение ребенка йодом возможно при его содержании в смеси 120 мкг/л и более [23]. Формулы на основе козьего молока содержат йод в количестве соответственно 61,7 г/л («MD мил Козочка 1»), 72,5 г/л («MD мил Козочка 2») и 67 г/л («Нэнни»). Актуальной проблемой детского питания является присутствие в нем недостаточного количества антиоксидантов. Среди минеральных веществ пищи это прежде всего селен. Он является компонентом фермента глутатионпероксидазы, которая разрушает перекиси, образующиеся при окислении липидов [24]. Предполагается, что селен проявляет антагонистические свойства по отношению к токсическим металлам (ртути, кадмию, свинцу, платине, таллию). Выявлена его способность улучшать иммунитет в связи со стимуляцией выработки антител. Особенностью селена является его способность предупреждать развитие раковых заболеваний [25]. Известно также положительное влияние селена на эндокринную функцию поджелудочной железы и метаболизм гема. В заменителях женского молока оптимальной считается его концентрация 19,2 мкг/л. Именно такое количество селена содержится в «MD мил Козочка 1», а в «MD мил Козочка 2» его еще больше (20,3 мкг/л); в формуле из козьего молока

«Нэнни» содержится 13 мкг селена (в 1 л готовой смеси). Как и в отношении витаминного комплекса, в линии «MD мил Козочка» увеличивается концентрация некоторых минералов (кальция, фосфора, калия, хлоридов, магния, йода, железа, цинка, селена) при продвижении от Формулы-1 к Формуле-2.

Привлечение козьего молока в качестве источника молочных продуктов существенно обогащает арсенал средств лечебной и профилактической диетологии. Особым показанием к применению детских формул на основе козьего молока являются патологические состояния, при которых без специальной диеты любые терапевтические воздействия оказываются несостоятельными (например, пищевая аллергия).

Выбор продуктов, позволяющих конструировать рационы маленьких детей с пищевой аллергией, достаточно широк; с дальнейшим расширением их ассортимента закономерно возникает вопрос о преимущественном выборе базисной формулы. Оптимальным мог бы быть продукт, сочетающий в себе низкую аллергенность и адекватный возрасту набор пищевых нутриентов. Наибольшей аллергенностью обладают пищевые белки с молекулярной массой 10–60 кД. Применяя определенные виды воздействий (ультрафильтрацию, ферментативный гидролиз, тепловую обработку), можно уменьшить длину молекулы и снизить молекулярную массу пептида. У модифицированных таким образом белков в значительной мере теряется способность распознавать антитела и связываться с ними, т.е. снижается их сенсибилизирующая активность [26]. В 1996 г. в соответствии с директивой ЕС 96/4/ЕС «Снижение аллергенности смесей на основе белков коровьего молока», смеси с такими белками были названы гипоаллергенными. Свойства этих смесей связаны с глубиной белкового гидролиза. Наименьшая аллергенность присуща смесям, содержащим высокогидролизированный белок. Например, белковый компонент сывороточного гидролизата «Нутрилон Пепти ТСЦ» состоит на 15–20% из свободных аминокислот и на 80–85% — из пептидных фракций со средней длиной цепи в 4–5 аминокислот. Содержание в нем  $\beta$ -лактоглобулина в 4 млн раз ниже, чем в коровьем молоке [27]. Подобные формулы относятся к сугубо лечебным и имеют к тому же значительно модифицированные жировой и углеводный компоненты. Для всасывания их в кишечнике не требуется высокая ферментативная активность, поэтому они с успехом применяются при целиакии, муковисцидозе, синдроме короткой кишки, лактазной недостаточности (безлактозные варианты формул). Нередко их используют в качестве элиминационных диет, назначаемых для подтверждения пищевой непереносимости. Гипоаллергенные смеси с меньшей степенью гидролиза сохраняют остаточную антигенность на уровне 0,006% от антигенности негидролизованного белка. Полагают, что неполностью расщепленные белки способны индуцировать пищевую толерантность, поэтому при нетяжелых формах пищевой аллергии оказывают не только лечебный, но и профилактический эффект [28].

Альтернативой белковым гидролизатам являются формулы на основе изолята соевого белка. Их применение при аллергической непереносимости коровьего молока стало традиционным. Увлеченность соевыми формулами связана как с возможностью использовать белок, отличающийся по структуре от белка коровьего молока, так и

с некоторыми особенностями нутриентного состава сои. В частности, положительно оценивается присутствие таких изофлавоноидов сои, как дайдзеин и женистеин, обладающих антиоксидантной активностью, способностью снижать уровень липидов крови, оказывать эстрогеноподобное действие [29]. В детских молочных соевых формулах они составляют более 65% всех изофлавоноидов сои и хорошо всасываются в ЖКТ ребенка [30]. Однако существует и более осторожный подход к применению соевых формул, основанный на признании высокой аллергенности самих соевых белков. 65–85% всего белка сои составляют глобулины. Некоторые фракции основных глобулинов — глицинина и  $\beta$ -конглицинина проявляют аллергенную активность. По данным разных авторов, у 15–50% детей, вскармливаемых соевыми формулами, развивается аллергия на них [27, 31]. Некоторые исследователи не рекомендуют применять соевые смеси у детей 1-го полугодия жизни, в остром периоде аллергического заболевания, при тяжелых проявлениях гастроинтестинальной аллергии, а также в случае непереносимости сои в семье [32]. Комитет по питанию при Американской академии педиатрии, считая соевые белки столь же аллергенными, как и белки коровьего молока, выступает против использования соевых формул для лечения и профилактики пищевой аллергии. Нет также убедительных данных по безопасности эстрогенного влияния сои.

Смеси-гидролизаты и соевые формулы, несмотря на определенные недостатки, до настоящего времени использовались как базисные в диетотерапии детей с пищевой аллергией. Составят ли формулы на основе козьего молока им конкуренцию? Формулы «Нэнни» и «Нэнни Золотая козочка» (для детей старше 1 года) доказали свою эффективность у детей с аллергической непереносимостью белков коровьего молока [33–35]. Есть мнение, что они могут использоваться в профилактических целях у детей из группы риска развития пищевой аллергии [32]. Определенные выводы можно сделать также на основании сравнительного исследования, проведенного в Научном центре здоровья детей РАМН [33]. У детей первого года жизни с проявлениями пищевой аллергии (от легкой до тяжелой степени) проводилась диетотерапия с отдельным использованием смеси «Нэнни», белковых гидролизатов и соевых смесей. Клиническая эффективность диетотерапии на основе «козьей» формулы оказалась в среднем на 20% выше, чем при использовании гидролизатов и соевых смесей. Причем у некоторых детей предшествующая диетотерапия гидролизатами и соевыми формулами не привела к улучшению состояния. В ходе лабораторного мониторинга было выявлено также разное влияние испытываемых формул на иммунологические показатели. У детей, употреблявших смесь «Нэнни», проявилась отчетливая тенденция к снижению концентрации аллергенспецифических IgG и IgE к белку коровьего молока и его фракциям — казеину и  $\beta$ -лактоглобулину, в то время как при употреблении гидролизатов наблюдалось лишь снижение уровня общего IgE и IgG к  $\beta$ -лактоглобулину, а при использовании соевых смесей положительная динамика проявлялась только со стороны IgG-специфических антител.

Эти результаты убеждают в том, что использование формул на основе козьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста возможно, хотя, строго говоря, они не относятся к разряду гипоаллергенных продуктов

питания. Само козье молоко и созданные на его основе детские молочные смеси можно рассматривать как полноценный диетический резерв для детей с атопической аномалией конституции, атопическим дерматитом и пищевой сенсibilизацией, дебютировавшей в раннем возрасте. Противопоказанием к применению этих смесей служат индивидуальная непереносимость белков козьего молока и лактазная недостаточность. Одной из причин относительной редкости аллергической непереносимости белков козьего молока (около 1%), возможно, является невысокая частота его использования в детском питании.

Анализ нового поколения смесей для детей первого года жизни, созданных на основе козьего молока, показывает, что это высококачественные продукты, которые могут создать достойную конкуренцию традиционным смесям на основе коровьего молока. В детской диетологии современные формулы из козьего молока не просто увеличивают выбор питания здоровых детей, но и занимают положение «промежуточных» продуктов, приближенных к лечебному питанию. Сказанное выше является важным основанием для привлечения внимания диетологов и педиатров к альтернативному источнику питания — козьему молоку и формулам, созданным на его основе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mach P. A preliminary nutrition study of the value of goat milk in the diet of children // Amer. Goat. Soc. Inc., Mena, Arkansas, Year Book. — 1952–1953. — P. 112–132.
- Zeman F. Clinical nutrition and dietetics. Callamore Press. D.C. — Health & Co., 1982, Lexington, Massachusetts.
- Нетребенко О.К. Питание и защита: Новые открытия и достижения детской нутрициологии // Nestle Nutrition. — 2004. — № 17 — С. 3–5.
- Babayn V. Medium chain length fatty acid esters and their medical nutritional applications // J. Amer. Oil Chem. Soc. — 1981. — № 59. — P. 49–51.
- Lopez-Aliaga I., Alferez M., Nestares M. et al. // J. Dairy Sci. — 2005. — V. 88, № 3. — P. 1024–1030.
- Daddaona A., Puerta V. et al. // J. Nutr. — 2006. — V. 136, № 3. — P. 672–676.
- Raiha N. Protein content of human milk from colostrum to nature milk. In: Raiha N. (ed). Protein metabolism during infancy. — Nestle Nutrition Workshop Series. — V. 33. Raven press. Ltd. New York, 1994. — P. 87–99.
- Fomon S., Ziegler E., Nelson S. et al. What is the safe protein-energy ratio for infant formulas? // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — № 62. — P. 358–363.
- Rigo J., Boehm G., Georgu G. et al. An infant formula free of glycomacropeptide prevents hyperthreoinemia in formula-fed preterm infants // J. Pediatric. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — № 32. — P. 127–130.
- Ziegler E., Bachmann C., Moro G. Белок. Потребности в белке на первом году жизни у здоровых детей и родившихся преждевременно. Особенности аминокислотного баланса на разных видах вскармливания / Детские молочные смеси: ближе к «золотому стандарту», обзор материалов семинара «Нестле» по детскому питанию под ред. Щеплягиной Л.А., Нетребенко О.К. — М., 2002, — С. 3–15.
- Кешишян Е.С., Бердникова Е.К. Нуклеотиды в питании детей раннего возраста // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 53–54.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. и др. Роль нуклеотидов в питании ребенка первого года жизни // Педиатрия. — 2004. — № 5. — С. 65–68.
- Carver J., Pimental B., Cox W. et al. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants // Pediatrics. — 1999. — № 88. — P. 359–363.
- Pickering L., Graniff D., Erickson J. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides // Pediatrics. — 1998. — V. 101, № 2. — P. 242–249.
- Quan R., Barness L., Uauy R. Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1990. — № 11. — P. 421–429.
- Гуржик А.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э. и др. Современные представления о функциях жирных кислот и их влиянии на раннее психомоторное развитие // Вопр. детск. диетол. — 2005. — № 3. — С. 20–29.
- Birch E. et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of LC PUFA and mental development in the term infants // Dev Med. Child. Neurol. — 2000. — № 42. — P. 174–181.
- Birch E. et al. Visual maturation of term infant fed LC PUFA-supplemented & control formula for 12 mon. // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — № 81. — P. 871–875.
- Бельмер С.В. Метаболические эффекты пребиотиков: взгляд педиатра // Вопр. детск. диетол. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 33–35.
- Хавкин А.И., Киселева Е.С., Жихарева Н.С. Принципы функционального питания у детей раннего возраста // Лечащий врач. — 2002. — № 3. — С. 36–37.
- Копелевич В.М. Чудо карнитина. — М.: Генезис, 2003. — С. 80.
- СанПин 2.3.2.1078-01. — М., 2002.
- Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Володина М.Н. Йодное обеспечение детей при искусственном вскармливании // Лечащий врач, спец. выпуск. — 2002. — С. 2–8.
- Громова О.А., Авдеенко Т.В., Скальный А.В. и др. Антиоксиданты: Методическое пособие для врачей, субординаторов и студентов. — Иваново, 1996. — С. 40.
- Sunderman F. Teratogenicity and embryotoxicity of metals in humans and experimental animals // Metal Ions in Biology and Medicine. — Paris: John Libbey Eurotext, 1998. — V. 5. — P. 275–279.
- Бронстрап А., Боклер Х.М. Гипоаллергенные смеси для предупреждения развития пищевой аллергии у детей // Вопр. детск. диетол. — 2004. — № 2. — С. 12–18.
- Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей // Вопр. совр. педиатр. — 2006. — № 6. — С. 77–80.
- Нетребенко О.К. Развитие толерантности к белкам коровьего молока при использовании частичного гидролизата сывороточных белков (эксперимент на модели лабораторных животных) // Вопр. диетол. — 2003. — № 1. — С. 90–91.
- Питание детей грудного и раннего возраста: Опыт использования детских лечебных смесей Нестле в педиатрической практике / Под ред. Нетребенко О.К. — М.: ООО «Нью Информ», 2002. — С. 160.
- Irvine C., Fitzpatrick M. et al. Phytoestrogens in soy-based infant food: concentrations, daily intake and possible biological effects // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — № 217. — P. 247–253.
- Lothe L., Lindberg T., Jacobson J. Cow's milk formula as a cause of infantile colic. A double-blind study // Pediatrics. — 1982. — № 70. — P. 7–10.
- Пищевая аллергия у детей. Пособие для педиатров, аллергологов, нутрициологов, гастроэнтерологов / Под ред. Балаболкина И.И. — М., 2006. — С. 53.
- Диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока с использованием адаптированной смеси «Нэнни» на основе козьего молока у детей раннего возраста: Метод. рекомендации для врачей-педиатров, нутрициологов, аллергологов, гастроэнтерологов / Под ред. Балаболкина И.И. — М., 2004. — С. 16.
- Маланичева Т.Г., Денисова С.Н., Хаердинова Л.А. Рациональная диетотерапия при атопическом дерматите, осложненном вторичной грибковой инфекцией, у детей раннего возраста // Вопр. детск. диетол. — 2006. — Т. 4, № 3. — С. 56–59.
- Новые возможности диетотерапии при аллергических поражениях кожи у детей раннего возраста. Метод. рекомендации для врачей-педиатров, аллергологов, гастроэнтерологов / Под ред. Балаболкина И.И. — М., 2005. — С. 19.

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Дезлоратадин в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований

В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОГО НЕСЕДАТИВНОГО АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА ДЕЗЛОРАТАДИНА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ (АР). ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЗЛОРАТАДИНА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ДОСТОВЕРНЫМ УМЕНЬШЕНИЕМ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО СУММАРНОГО ИНДЕКСА СИМПТОМОВ АР, ИНДЕКСА НАЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ, УЛУЧШЕНИЕМ НАЗАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ. УСТАНОВЛЕНО ПРЕИМУЩЕСТВО ДЕЗЛОРАТАДИНА НАД ПЛАЦЕБО В СНИЖЕНИИ ЧИСЛА ЭОЗИНОФИЛОВ В СМЫВАХ СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА. ИМЕЮЩИЕСЯ ДАННЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ТОМ, ЧТО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЗЛОРАТАДИНА ПРИ АР СООТВЕТСТВУЕТ УРОВНЮ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ IA.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕЗЛОРАТАДИН, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

82

### Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович,  
доктор медицинских наук,  
Научный центр здоровья детей РАМН,  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
тел. (499) 132-72-04  
Статья поступила 05.11.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Аллергический ринит (АР) — часто встречающееся заболевание, распространенность которого варьирует от 1–3% до 9–16%, а в некоторых странах — до 29–35% [1–3]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали дальнейший рост распространенности АР [3]. В Российской Федерации, по некоторым данным, симптомы АР когда-либо отмечались у 9,7–12,1% детей 6–7 лет и у 14,5% детей 13–14 лет [4].

Высокая распространенность АР — весьма важная медико-социальная проблема. Известно, что с АР связано появление проблем в обучении в результате нарушения когнитивных функций, а также в связи с пропуском занятий из-за болезни [5]. Как результат — социальная (в частности, школьная) дизадаптация ребенка, т.е. невозможность обучения и адекватного взаимодействия ребенка с окружением в условиях, предъявляемых ему той индивидуальной микросоциальной средой, в которой он существует. Отдаленные последствия подобной дизадаптации еще предстоит выяснить.

Другой важной проблемой является высокий риск развития на фоне АР бронхиальной астмы (БА) или других тяжелых аллергических заболеваний. По данным Л.Г. Сватко и соавт. [4], в течение 6 лет БА формируется почти у 60% детей, страдающих АР. Более того, у пациентов с БА, ассоциированной с АР, риск возникновения приступов астмы на 35% выше, чем у пациентов без АР, а вероятность быть в связи с этим госпитализированными — выше в 2,4 раза [6]. И, наконец, с АР связаны значительные расходы здравоохранения, ежегодно составляющие до 3 млрд евро в Европе и 5,6 млрд долларов в США [7]. Эти расходы включают как прямые (использование ресурса здравоохранения и расходы на приобретение лекарственных препаратов), так и косвенные (потеря производительности вследствие болезни или связанная с уходом за детьми, страдающими АР) затраты, причем последние составляют большую долю.

R.T. Saigitov

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

### Desloratadine in treatment of allergic rhinitis: results of randomized, placebo-controlled trial

THIS REVIEW PRESENTS THE RESULTS OF RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL, AIMED AT STUDYING THE EFFICIENCY OF MODERN NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINE DESLORATADINE IN ALLERGIC RHINITIS (AR). IT IS PROVEN DEMONSTRATIVELY THAT THE APPLICATION OF DESLORATADINE IN COMPARISON WITH PLACEBO IS ACCOMPANIED BY REDUCTION IN TOTAL SYMPTOMS SCORES, TOTAL NASAL SYMPTOMS SCORE AND IMPROVEMENT IN NASAL AIRFLOW PATENCY. IN ADDITION, THE ADVANTAGE OF DESLORATADINE VERSUS PLACEBO WAS ESTABLISHED FOR REDUCING OF NASAL EOSINOPHIL LEVELS. THE ACQUIRED DATA CONFIRM THAT THE EFFICIENCY OF DESLORATADINE FOR AR CORRESPONDS TO IA LEVEL OF EVIDENCE.

**KEY WORDS:** DESLORATADINE, ALLERGIC RHINITIS, RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.

Патогенез АР связан с перекрестным связыванием иммуноглобулинов (Ig) класса E с аллергенами в слизистой оболочке полости носа, что сопровождается сложным каскадом местных и системных событий, включающим дегрануляцию тучных клеток с выбросом медиаторов воспаления, в том числе гистамина, и активацией синтеза цитокинов Th2-типа (например, интерлейкинов — ИЛ 4, 5 и 13) [8]. Эти события сопровождаются экспрессией молекул адгезии и хемотаксисом, главным образом, эозинофилов в очаг аллергического воспаления. В результате возникают типичные назальные признаки АР: чихание, ринорея, носовой зуд и заложенность носа. Часто АР сопровождается явлениями аллергического конъюнктивита.

Согласно рекомендациям рабочей группы ВОЗ «ARIA» (Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma), АР классифицируется в соответствии с продолжительностью симптомов как интермиттирующий ( $\leq 4$  дней в неделю или  $\leq 4$  нед за год) и персистирующий ( $> 4$  дней в неделю и  $> 4$  нед ежегодно) или традиционно — с учетом сезонности признаков заболевания (сезонный или круглогодичный АР) [9]. Кроме того, широкое распространение получила классификация с учетом тяжести течения АР. В частности, выделяют *легкую форму заболевания* — симптомы АР не причиняют беспокойства (не являются мучительными), не страдает качество жизни пациента (отсутствует нарушение сна, повседневная активность сохранена, симптомы не влияют на учебную или рабочую деятельность). Пациент осознает наличие проявлений заболевания, но может обойтись и без лечения. Как *средне-тяжелую* и *тяжелую формы* расценивают заболевание, при котором симптомы ринита причиняют беспокойство, что требует специального лечения. При этом отмечаются нарушение сна, снижение повседневной активности, симптомы АР препятствуют работе, учебе, занятиям спортом. Качество жизни существенно снижается.

Классификация ARIA одобрена во многих странах мира и получила подтверждение на практике, поскольку базируется в большей степени на симптомах заболевания, чем на времени года, в которое эти симптомы наблюдаются [10]. В частности, результаты фармако-эпидемиологического исследования группы PRAGMA (Франция) показывают, что около 44% случаев АР, расцененных врачами как сезонный, характеризуются персистирующей симптоматикой. Напротив, около 45% случаев круглогодичного АР характеризуются интермиттирующим течением [10, 11]. Более того, согласно результатам исследования С. Vachert и соавт. [12], классификация ARIA отмечается большей диагностической ценностью, позволяя точнее дифференцировать персистирующую симптоматику аллергического и неаллергического неинфекционного ринита (у 41 и 24% пациентов соответственно;  $p < 0,001$ ), а также устанавливать среднетяжелые и тяжелые формы заболевания (у 75 и 53% больных соответственно;  $p < 0,001$ ).

С учетом высокой распространенности АР и экономических затрат, связанных с ним, разработано несколько руководств по ведению больных с этим заболеванием [1]. Специалисты из EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) и эксперты ARIA представили совместное заключение по лечению АР, которое основывается на принципе ступенчатой терапии [13, 14]. Неседативные антигистаминные препараты (АГП) II поколения — терапия АР 1-й линии; препараты I поколения не рекомендуются ни одним из основных терапевтических руководств из-за побочных эффектов, связанных с их применением, особенно —

их способности вызывать седацию, т.е. сонливость, субъективно ощущаемую пациентом [1], особенно с учетом того, что нарушение сна у больных АР при тяжелой форме заболевания и так регистрируется довольно часто [15]. Важно подчеркнуть, что седативный эффект возможен при отсутствии субъективных ощущений и регистрируется с помощью специальных нейрофизиологических тестов. Подобная «латентная» сонливость у детей наблюдается также при применении некоторых препаратов II поколения [16]. Следует отметить высокую частоту побочных эффектов, наблюдаемых при применении АГП I поколения у школьников, следствием чего может стать снижение успеваемости детей [17, 18]. Эффективность многих неседативных АГП для купирования симптомов АР, главным образом, чихания, ринореи и зуда в носу, доказана в отдельных исследованиях. В то же время дискуссия о пользе от применения АГП II поколения для восстановления носового дыхания, развернувшаяся вследствие неоднозначности влияния разных препаратов этой группы на регрессию данной симптоматики, продолжается.

Дезлоратадин — современный неседативный антигистаминный препарат, доступный для лечения АР с 2001 г. В настоящее время он рекомендован для лечения АР независимо от продолжительности (интермиттирующий/персистирующий) или сезонности (сезонный/круглогодичный) симптомов [19]. С момента появления дезлоратадина эффективность применения препарата в купировании симптомов АР продемонстрирована во многих плацебо-контролируемых исследованиях. Результаты ряда исследований также указывают на то, что применение дезлоратадина сопровождается не только регрессом симптоматики, но и улучшением объективных признаков АР, например, увеличением скорости носового потока воздуха при затрудненном носовом дыхании [20]. Утверждалось, что эффекты, связанные с восстановлением носового дыхания, могут быть обусловлены системным действием дезлоратадина и его влиянием на каскад реакций аллергического воспаления, в том числе на высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ 4, 6, 13), хемокинов (ИЛ 8, RANTES), адгезию и хемотаксис эозинофилов и пр. [21]. Хотя многочисленные плацебо-контролируемые исследования с дезлоратадином являются важным свидетельством его эффективности, существует более высокая степень доказательства его клинических преимуществ. Широко признанным стандартом медицины, основанной на доказательстве, является мета-анализ результатов многочисленных исследований, что соответствует уровню доказательности Ia [22]. Подобный подход все чаще используется в клинической аллергологии [23, 24].

Рассмотрим результаты мета-анализа эффективности дезлоратадина при АР, проведенного G. Canonica и соавт. [25]. Мета-анализ включал результаты плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности дезлоратадина в контроле объективных признаков АР (в частности, в восстановлении назальной проходимости), а также изучения действия дезлоратадина в терапевтических дозах на клетки и медиаторы аллергии.

### СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Поиск осуществлялся по 4 базам данных (MEDLINE, EMBASE, LILACS и CINAHL), период поиска — с 1966 г. по 31 мая 2006 г. Объект поиска — двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности дезлоратадина у пациентов с АР. Поиск осуществлялся с помощью MeSH-термина<sup>1</sup> и ключевых слов.

<sup>1</sup> MeSH (Medical Subject Headings) — медицинские предметные заголовки; используются для индексирования статей, локализованных на интернет-ресурсе ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) Национальной медицинской библиотеки (США). Представлены набором терминов или предметных заголовков, выстроенных как в алфавитном порядке, так и в форме иерархической структуры. На верхнем уровне — предельно широкие понятия-заголовки, на нижнем — конкретные заголовки (названия болезней, симптомов и пр.).

чевых слов, упоминаемых в тексте статьи. Кроме того, проводился поиск исследований по ссылкам, приводимым в идентифицированных публикациях, включая предыдущие мета-анализы и обзоры. Анализировались также краткие сообщения, представленные в соответствующих сборниках тезисов ведущих конгрессов и конференций по проблеме. Два автора провели поиск независимо друг от друга. Первая стратегия поиска в базе данных MEDLINE была осуществлена по MeSH-термину *desloratadine* (с ограничением типа публикаций: клиническое исследование и мета-анализ) или ключевым словам *antihistamines*, *active metabolite*, *Aerius*. Вторая стратегия поиска в MEDLINE была направлена на поиск ссылок, содержащих в качестве предметного заголовка слово *desloratadine* в сочетании с уточняющими подзаголовками, описывающими аллергическое заболевание (*rhinitis*, *hay fever*, *rhinoconjunctivitis*), или ключевыми словами, описывающими эффективность дезлоратадина при AP (*desloratadine*, *allergy*, *rhinitis*, *efficacy*), а также сфокусированными на целевой популяции (*humans*). Вторая стратегия поиска была ограничена рандомизированными контролируемые исследованиями с использованием максимально чувствительной методологии поиска [26]. При поиске в других базах данных стратегия была несколько иной. Скрининг осуществлялся по спискам ссылок во всех доступных по анализируемой теме статьях, в том числе и с использованием ранее опубликованных обзоров. Ограничения по языку публикации не вводились.

#### ОТБОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

В мета-анализе рассматривались рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в параллельных группах, в которые были включены больные AP с аллергической астмой или без нее и (или) конъюнктивитом с идентифицированным причинным аллергеном; наличие специфических IgE было доказано положительным результатом прик-теста и (или) их прямым определением. Учитывалось пероральное применение дезлоратадина в любой дозировке и при любой продолжительности лечения. Исследования, включавшие пациентов с астмой или конъюнктивитом, рассматривали только в случае, если результаты у больных AP анализировали отдельно. Качество исследований, найденных в результате поиска, определяли 2 автора мета-анализа путем ознакомления с полнотекстовой статьей и последующей проверкой руководителем данного проекта. Доля согласованных решений авторов, участвовавших в подготовке мета-анализа, о возможности использования результатов клинического исследования, была вычислена с использованием  $\kappa$ -теста<sup>2</sup> [27, 28].

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ

Методологическая информация, важная для оценки внутренней валидности, была классифицирована авторами мета-анализа по качеству проведения рандомизации, качеству маскирования («ослепления») лиц, непосредственно

участвующих в плацебо-контролируемом исследовании, числу пациентов исключенных из него после рандомизации с анализом причин исключения. Исследования были ранжированы 2 экспертами по качеству методологического исполнения с использованием шкалы A. Jadad (включает оценку от 1 до 5 баллов, где 5 — лучшее качество выполнения исследования) [29, 30]. Согласованность результатов наблюдений определяли также с использованием  $\kappa$ -статистики [31].

#### ВЫБОРКА ДАННЫХ

В мета-анализе были проанализированы 5 исходов лечения AP: суммарный индекс симптомов AP<sup>3</sup>, суммарный индекс назальных симптомов; скорость носового потока воздуха; число эозинофилов и уровень ИЛ 4 в назальном секрете. Два независимых рецензента выбирали данные из отобранных статей, приходя к единому решению в результате обсуждения. Результаты исследования представленные только графически, оцифровывали с использованием программы Digitizelt 1.5.7 (Digitizelt, Германия). При возможности дополнительно устанавливали связь с исследователями, проводившими клиническое испытание, с целью получить больше информации для более качественного извлечения данных.

#### АНАЛИЗ ДАННЫХ

Проанализированные результаты лечения AP были количественными непрерывными (выраженность симптомов в баллах, величина скорости потока воздуха, число эозинофилов и уровень ИЛ 4). В оригинальных исследованиях для определения выраженности симптомов AP использовали различные шкалы (наиболее часто — ежедневную оценку признаков, записываемых в дневник пациента и затем суммированных и усредненных). Вместе с тем величину максимальной скорости носового потока воздуха во всех исследованиях оценивали одинаково с помощью передней риноманометрии. Результат представляли в виде суммы показателей, зарегистрированных при проведении теста в отношении правого и левого носового хода в течение определенного промежутка времени; каждый пациент выполнял тест не менее 3 раз; при достижении воспроизводимого результата рассчитывали среднее значение. Уровень ИЛ 4 определяли с помощью ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) в образцах смывов со слизистой оболочки полости носа. Клеточный состав смывов анализировали после центрифугирования с последующим переносом клеточной массы на предметные стекла, их фиксацией и микроскопией.

Для анализа эффекта лечения использовались значения стандартного отклонения (SD) распределения количественных показателей, зарегистрированных исходно и после лечения в группе с дезлоратадином и в контрольной группе. В случае, если анализируемые количественные показатели были представлены в разном измерении, вычисляли стан-

<sup>2</sup> Каппа Кохена (Cohen's kappa coefficient) — оценивает меру согласия между 2 группами качественных измерений (в данном случае — мнение эксперта включать или не включать исследование в мета-анализ) на одних субъектах (публикациях). Коэффициент  $\kappa = 1$  означает полное согласие,  $\kappa = 0$  — согласие не лучше, чем случайное. Принято считать, что о полной (perfect) согласованности свидетельствует коэффициент:  $\kappa > 0,80$ .

<sup>3</sup> Включает определение выраженности назальных и неназальных симптомов. Назальные симптомы — зуд, заложенность, ринорея и чиханье, неназальные — зуд или жжение глаз, покраснение глаз, слезотечение, зуд ушей или неба. Выраженность каждого симптома пациент оценивает по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие признака; 1 — очевидный, но слабо выраженный и легко переносимый признак; 2 — умеренно выраженный признак, приносящий беспокойство, неудобство, но хорошо переносимый пациентом; 3 — симптом заболевания переносится тяжело, может являться препятствием к выполнению ежедневных обязанностей или сопровождаться нарушением сна. Соответственно, суммарный индекс назальных или неназальных симптомов AP не может превышать 12 баллов, суммарный индекс всех симптомов AP — 24 балла.

дартизированную разницу средних — SMD<sup>4</sup>. Если использовался единый масштаб измерения, вычисляли взвешенное значение SMD. Гетерогенность результатов исследований вычисляли с помощью тестов  $\chi^2$  и  $I^2$ . Тест  $I^2$  анализирует степень гетерогенности и может интерпретироваться как пропорция наблюдаемого разногласия при оценке эффекта (результаты исследований, мнение экспертов), которую нельзя объяснить случайным изменением. О значимой гетерогенности говорят в случае, если величина  $I^2$  превышает 50% [32, 33]. Все результаты представляли с 95% доверительным интервалом (ДИ), величину  $p$  вычисляли в двустороннем тесте. Учитывая существенную гетерогенность, обнаруженную при оценке результатов исследований, включенных в мета-анализ, при всех сравнениях использовали модель случайных эффектов<sup>5</sup>. Данная модель учитывает наличие гетерогенности и позволяет вычислить более широкий ДИ, чем при применении модели, учитывающей фиксированный эффект [34]. Анализ был выполнен с использованием программы RevMan 4.2.8 (RevMan, Великобритания).

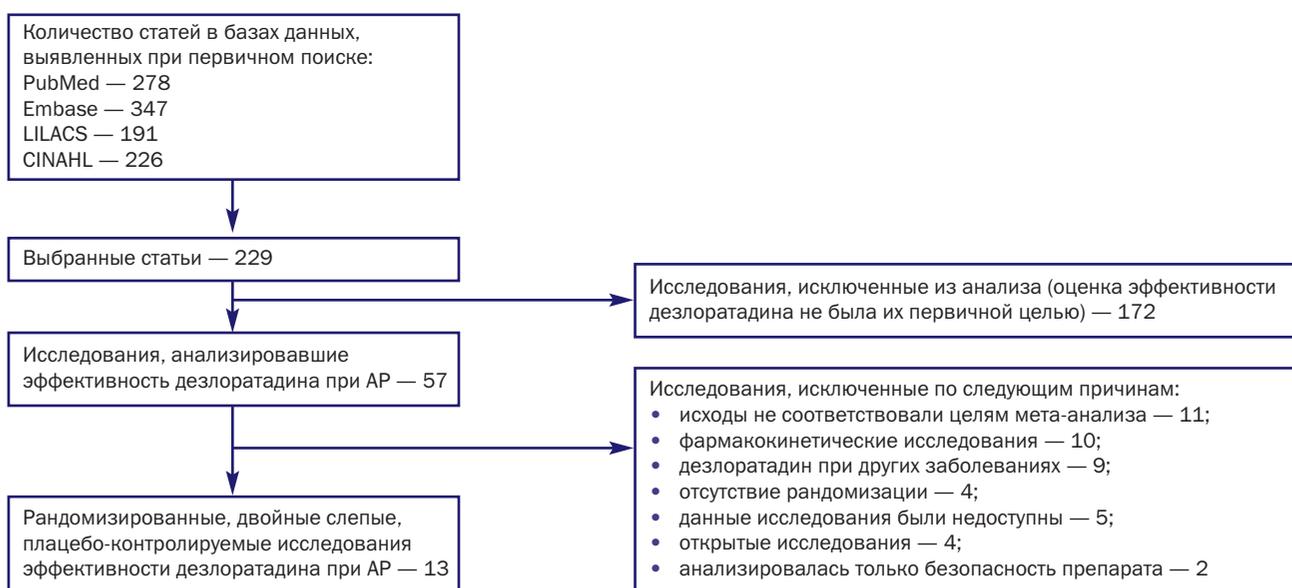
### РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА

Первичный поиск позволил обнаружить 229 статей, из которых 57 предположительно описывали результаты исследований, относящихся к вопросу о применении дезлоратадина при АР (см. рис.). В общей сложности 32 исследования были рандомизированными; 13 публикаций отвечали критериям включения в мета-анализ [35–47]. Согласованность экспертов, участвовавших в поиске и в выборе публикаций, оцененная с помощью  $\kappa$ -статистики, была равна 0,80 (0,75–0,95).

В табл. 1 представлены характеристики исследований и пациентов, включенных в мета-анализ. Всего обследовано 3108 пациентов, завершивших лечение. Медиана их возраста составила 32 года (пределы колебаний 12–65 лет). Каждое исследование включало 45 (медиана) участников (от 16 до 1179). Медиана продолжительности лечения составила 2 нед. В 3 исследованиях дезлоратадин для лечения АР применялся однократно; в 2 исследованиях длительность лечения составила 1 нед, в 4 — 2 нед и еще в 4 — 4 нед. Результаты оценки суммарного индекса симптомов АР получены в 11 исследованиях ( $n = 3108$  пациентов); в 7 исследованиях приводились данные о суммарном индексе назальных симптомов ( $n = 2883$ ), в 5 — были представлены результаты измерения максимальной скорости назального потока воздуха на вдохе ( $n = 292$ ), в 5 — средней скорости назального потока воздуха ( $n = 438$ ), в 4 оценивали число эозинофилов в назальном секрете ( $n = 133$ ), в 3 — уровень ИЛ 4 ( $n = 88$ ).

Все включенные в мета-анализ исследования были рандомизированными, двойными слепыми и контролируруемыми. Во всех исследованиях получено согласие пациентов на участие на основе полной их информированности. Авторы каждого исследования предоставили информацию о выпавших из исследования наблюдениях (от 0 до 14%) и количестве пациентов, завершивших лечение согласно протоколу исследования. Основываясь на критериях А. Jadad, 10 исследований были оценены 2 экспертами как имеющие максимальный уровень качества исполнения — 5/5 баллов, 3 исследования получили оценку 4/5 баллов. Согласованность экспертов в оценке методологического качества ис-

Рис. Стратегия поиска и отбор исследований



<sup>4</sup> SMD (Standardized Mean Difference) — разница стандартизованных средних, где стандартизация проводится путем деления среднего значения показателя на величину его стандартного отклонения. Используется для сравнения данных, полученных при применении разных шкал. Величина SMD, например, -1 означает, что среднее значение в группе с препаратом на 1 стандартное отклонение меньше, чем в группе плацебо, что, в свою очередь, указывает на эффективность препарата (в данном случае — дезлоратадина).

<sup>5</sup> Модель случайных эффектов (Random-effects model) основывается на предположении, что влияние изучаемого вмешательства (в нашем случае, дезлоратадина) в разных исследованиях может быть неодинаковым; модель учитывает дисперсию не только внутри одного исследования, но и между разными исследованиями. Fixed-effect models — модель фиксированного (постоянного, одинакового) эффекта; при использовании такой модели предполагается, что изучаемое вмешательство во всех исследованиях оказывает один и тот же эффект, а выявляемые различия обусловлены только дисперсией внутри исследования.

**Таблица 1.** Характеристика исследований и пациентов, включенных в мета-анализ эффективности дезлоратадина

Источник	Средний возраст пациентов, годы	Контроль	Доза***, мг/сут	Длительность лечения, нед	Количество больных	
					всего, абс.	не завершили исследование, %
G. Ciprandi и соавт. [35]	26	Плацебо Левосетиризин	5 5	4	30	–
G. Ciprandi и соавт. [36]	27	Плацебо Левосетиризин	5 5	2	30	–
M. Cyr и соавт. [37]	36,5	Плацебо	20	4	45	–
C. Deruaz и соавт. [38]*	25	Левосетиризин Плацебо	5 5	Однократное применение	24	–
F. Horak и соавт. [39]*	24,5	Плацебо	5	1	43	2
F. Horak и соавт. [40]*	25	Плацебо	5	1	47	2
K. Kim и соавт. [41]	35	Плацебо	5	4	1179	8
D. Lee и соавт. [42]*	38	Плацебо Левосетиризин Фексофенадин	5 5 180	Однократное применение	16	–
E. Meltzer и соавт. [43]	12–65	Плацебо Плацебо**	5 5	2	346 332	–
E. Meltzer и соавт. [44]	32	Плацебо	5	2	218	4
G. Passalacqua и соавт. [45]	37	Левосетиризин	5	Однократное применение	23	–
F. Simons и соавт. [46]	35	Плацебо	5	4	674	6
A. Wilson и соавт. [47]	32	Плацебо Фексофенадин	5 180	2	49	14

Примечание:

\* — исследования, в которых симптомы АР индуцировали проведением провокационного теста с причинным аллергеном;

\*\* — у пациентов с АР вне сезона обострения заболевания;

\*\*\* — напротив плацебо указана доза дезлоратадина.

**Таблица 2.** Результаты сравнения эффективности препарата в исследованиях, включенных в мета-анализ

Показатель	Вариант сравнения	Число исследований	Число пациентов	I <sup>2</sup> , %	SMD	95% ДИ	p
Суммарный индекс симптомов	ДЛ-плацебо	11	3108	99	-1,63	(-2,75; -0,51)	0,004
	ДЛ-ЛЦ	3	86	60	0,54	(-0,20; 1,27)	0,15
Суммарный индекс назальных симптомов	ДЛ-плацебо	7	2883	87	-0,66	(-0,91; -0,42)	< 0,001
Скорость назального потока воздуха	ДЛ-плацебо	5	438	18	0,32	(0,10; 0,55)	0,005
Число эозинофилов	ДЛ-плацебо	4	133	90	-1,28	(-2,57; 0,01)	0,05
	ДЛ-ЛЦ	3	88	93	1,37	(-0,74; 3,49)	0,20
Уровень ИЛ 4	ДЛ-плацебо	3	88	95	-2,18	(-5,01; 0,64)	0,13
	ДЛ-ЛЦ	3	88	90	-0,66	(-0,91; -0,42)	0,08

Примечание:

ДЛ — дезлоратадин; ЛЦ — левосетиризин.

следований была высокой — коэффициент каппа составил 0,90 (0,80–1,0). При изучении эффективности дезлоратадина была обнаружена существенная гетерогенность результатов исследований; исключение составили результаты анализа скорости назального потока воздуха (табл. 2).

Анализ суммарного индекса всех симптомов АР включал данные о 1553 пациентах, получавших дезлоратадин и 1555 — плацебо (табл. 3). При исключении пациентов с аллерген-индуцированным АР (по 90 пациентов в каждой группе) было показано, что дезлоратадин способствовал существенному уменьшению суммарного индекса симптомов АР: при сравнении с плацебо показатель SMD был равен -1,79 (-3,10; -0,47) ( $p = 0,008$ ), т.е. суммарный индекс симптомов в результате лечения дезлоратадином оказался почти

на 2 стандартных отклонения ниже, чем в группе плацебо. Точно так же дезлоратадин способствовал снижению в сравнении с плацебо индекса носовых симптомов заболевания — показатель SMD составил -0,66 (-0,91; -0,42) ( $p < 0,001$ ).

Для оценки выраженности симптомов назальной обструкции были использованы данные 438 пациентов из 7 исследований (218 — с дезлоратадином и 220 — с плацебо), в том числе и исследований с аллерген-индуцированным АР. Различие между группами сравнения свидетельствовало о предпочтительности использования дезлоратадина: показатель SMD составил 0,32 (0,10; 0,55) ( $p = 0,005$ ; табл. 4).

Для сравнения влияния дезлоратадина и плацебо на количество эозинофилов в назальном секрете были использованы данные 4 исследований включавших 133 пациентов. Пока-



Таблица 3. Анализ суммарного индекса выраженности симптомов АР в результате применения дезлоратадина и плацебо

Источник	Дезлоратадин		Плацебо		Весовой коэффициент***	SMD (95% ДИ)
	число пациентов	$M \pm m$	число пациентов	$M \pm m$		
<b>Суммарный индекс симптомов АР (гетерогенность: <math>\chi^2 = 1482,14</math>; <math>df = 8</math> (<math>p &lt; 0,001</math>); <math>I^2 = 99,5\%</math>)</b>						
K. Kim и соавт. [41]	591	9,64 $\pm$ 0,12	588	10,18 $\pm$ 0,09	9,39	-5,09 (-5,92; -4,95)
G. Ciprandi и соавт. [35]	10	3,60 $\pm$ 0,99	10	8,62 $\pm$ 0,96	7,39	-4,93 (-6,85; -3,01)
A. Wilson и соавт. [47]	49	2,60 $\pm$ 0,20	49	3,40 $\pm$ 0,17	9,07	-4,28 (-5,00; -3,55)
G. Ciprandi и соавт. [36]	10	4,91 $\pm$ 2,62	10	7,63 $\pm$ 1,46	8,80	-1,23 (-2,20; -0,25)
E. Meltzer и соавт. [43]*	172	9,90 $\pm$ 4,45	174	11,20 $\pm$ 4,45	9,40	-0,29 (-0,50; -0,08)
E. Meltzer и соавт. [43]**	164	11,90 $\pm$ 4,55	164	13,20 $\pm$ 4,55	9,39	-0,29 (-0,50; -0,07)
E. Meltzer и соавт. [44]	108	12,20 $\pm$ 4,70	110	13,40 $\pm$ 5,00	9,38	-0,25 (-0,51; 0,02)
F. Simons и соавт. [46]	337	6,88 $\pm$ 3,55	337	7,61 $\pm$ 3,57	9,41	-0,20 (-0,35; -0,05)
M. Cyr и соавт. [37]	22	8,10 $\pm$ 5,80	23	9,10 $\pm$ 5,50	9,19	-0,17 (-0,76; 0,41)
ВСЕГО	1463		1465		81,41	-1,79 (-3,10; -0,47)
<b>Суммарный индекс симптомов, исследования с индуцированным АР (гетерогенность: <math>\chi^2 = 0,04</math>; <math>df = 1</math> (<math>p = 0,84</math>); <math>I^2 = 0\%</math>)</b>						
F. Horak и соавт. [40]	47	6,10 $\pm$ 4,10	47	10,40 $\pm$ 4,30	9,30	-1,02 (-1,45; -0,58)
F. Horak и соавт. [39]	43	5,10 $\pm$ 4,04	43	9,60 $\pm$ 5,26	9,29	-0,95 (-1,40; -0,50)
ВСЕГО	90		90		18,59	-0,98 (-1,29; -0,67)
<b>Все исследования (гетерогенность: <math>\chi^2 = 1482,24</math>; <math>df = 10</math> (<math>p &lt; 0,001</math>); <math>I^2 = 99,3\%</math>)</b>						
Итого	1553		1555		100	-1,63 (-2,75; -0,51)

Примечание:

\* — у пациентов с АР вне сезона обострения заболевания;

\*\* — фрагмент исследования в период сезонного обострения АР.

Здесь и в табл. 4:

\*\*\* — вклад исследования в оценку эффективности дезлоратадина при SMD -1,63 (-2,75; -0,51);

 $M \pm m$  — среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

Таблица 4. Анализ скорости назального потока воздуха у больных с АР (дезлоратадин в сравнении с плацебо)

Источник	Дезлоратадин		Плацебо		Весовой коэффициент***	SMD (95% ДИ)
	число пациентов	$M \pm m$	число пациентов	$M \pm m$		
<b>Скорость назального потока (гетерогенность: <math>\chi^2 = 4,12</math>; <math>df = 2</math> (<math>p = 0,13</math>); <math>I^2 = 51,4\%</math>)</b>						
E. Meltzer и соавт. [44]	108	314 $\pm$ 188	110	273 $\pm$ 147	42,80	0,25 (-0,02; 0,51)
G. Ciprandi и соавт. [35]	10	488 $\pm$ 108	10	408 $\pm$ 68	5,65	0,85 (-0,08; 1,77)
G. Ciprandi и соавт. [36]	10	630 $\pm$ 193	10	443 $\pm$ 122	5,29	1,11 (0,15; 2,07)
ВСЕГО	128		130			0,58 (0,01; 1,15)
<b>Скорость назального потока, исследования с индуцированным АР (гетерогенность: <math>\chi^2 = 0,45</math>; <math>df = 1</math> (<math>p = 0,50</math>); <math>I^2 = 0\%</math>)</b>						
F. Horak и соавт. [39]	43	791 $\pm$ 313	43	750 $\pm$ 306	22,44	0,13 (-0,29; 0,56)
F. Horak и соавт. [40]	47	770 $\pm$ 336	47	663 $\pm$ 297	23,83	0,34 (-0,07; 0,74)
ВСЕГО	90		90		46,26	0,24 (-0,06; 0,53)
<b>Все исследования (гетерогенность: <math>\chi^2 = 4,88</math>; <math>df = 4</math> (<math>p = 0,30</math>); <math>I^2 = 18,1\%</math>)</b>						
Итого	218		220		100	0,32 (0,10; 0,55)

зано, что дезлоратадин способствовал более значительному снижению числа эозинофилов, чем плацебо: показатель SMD составил -1,28 (-2,57; -0,01) ( $p = 0,05$ ). Соответствующее сравнение между дезлоратадином и плацебо при определении уровня ИЛ 4 в смывах со слизистой оболочки полости носа не выявило статистически значимых различий между группами.

При анализе результатов мета-анализа важно определить, насколько его выводы применимы в педиатрической практике. К моменту его публикации в литературе отсутствовали данные о плацебо-контролируемых исследованиях эффективности дезлоратадина у детей с АР. Лишь в 2 исследованиях [43, 46] принимали участие дети 12 лет и старше ( $n = 145$ , или 11% всех участников исследования); дополни-

тельный анализ результатов лечения в этой возрастной подгруппе не проводился. Вместе с тем в согласительном документе ЕААС (2000) утверждается, что «... лечение АР у детей не отличается от такового у взрослых. Однако дозы лекарственных средств должны быть адаптированы ...» [48]. Согласно рекомендациям производителя, у взрослых и детей старше 12 лет оптимальная доза дезлоратадина составляет 5 мг, у детей 6–11 лет доза препарата снижена вдвое (2,5 мг/сут), у детей от 1 года до 5 лет — в 4 раза (1,25 мг/сут) [49]. Есть все предпосылки для того, чтобы говорить о возможности использования дезлоратадина и у детей до 1 года. В частности, по данным S. Gupta и соавт., назначение дезлоратадина в форме сиропа детям в возрасте 6–11 мес (1 мг/сут) и 1–2 лет (1,25 мг/сут) является безопасным, а фармакокинетика аналогична таковой при применении препарата у взрослых в дозе 5 мг/сут [50]. Мнение о том, что сироп может вызывать аллергию, не подтверждено результатами нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 486 детей в возрасте от 6 мес до 11 лет, в которых аллергические реакции на сироп не были зарегистрированы, а частота побочных эффектов была сопоставима или даже ниже, чем в группе плацебо [51, 52]. Ключевым требованием при выборе АГП у детей является отсутствие его влияния на ЦНС. В клинических исследованиях дезлоратадин в рекомендуемых дозах (в отличие от АГП I и некоторых препаратов II поколения) не влиял на концентрацию внимания, память, способность к обучению и координацию движений. Кроме того, биодоступность дезлоратадина не зависит от употребления пищевых продуктов и приема лекарств [53, 54], что очень важно для достижения антигистаминного, антиаллергического и противовоспалительного эффектов препарата в реальной клинической практике. Для сравнения, биодоступность фексофенадина снижается на 73% на фоне употребления в пищу яблочного и цитрусового соков, на 21–47% — при употреблении жирной пищи и на 41–43% — при применении антацидов, содержащих магний и алюминий [55].

Важным обстоятельством необходимости начала терапии АР уже в детском возрасте может стать не только лечебный, но и профилактический эффект антигистаминного средства,

способствующий снижению риска последующего развития бронхиальной астмы [56–59]. В случае сочетания АР и бронхиальной астмы дезлоратадин способствует регрессу не только признаков ринита, но и астматических симптомов, а также нормализации показателей внешнего дыхания [60–62].

В заключение необходимо отметить, что в рамках мета-анализа не отмечено преимуществ левоцетиризина или фексофенадина по сравнению с дезлоратадином в контроле симптомов АР, скорости носового потока воздуха или числа клеток и уровня медиаторов аллергического воспаления. Это позволяет утверждать, что небольшие или даже значительные различия в эффективности терапии АР разными АГП, зарегистрированные в отдельных исследованиях, могут не подтвердиться в мета-анализе, и, следовательно, не соответствовать максимальным стандартам доказательности. Различие между результатами настоящего мета-анализа и других систематических обзоров по АГП в том, что авторами была применена общепринятая методология отбора и анализа исследований; менее полные с методологической точки зрения подходы поиска и объединения данных позволяют лишь избирательно интерпретировать результаты исследований, что выводит результаты подобных обзоров за рамки доказательств уровня Ia.

Таким образом, результаты плацебо-контролируемых исследований указывают на эффективность дезлоратадина не только в купировании симптомов АР, но и влиянии на объективные признаки заболевания, в частности, на степень назальной обструкции и выраженность аллергического воспаления. В рамках проведенного мета-анализа эффективность дезлоратадина получила доказательства уровня Ia, что расширяет возможности его применения у пациентов с АР. Согласно существующим рекомендациям, терапия АР у детей аналогична проводимой у взрослых, за исключением более низких доз лекарственных препаратов, что позволяет контролировать течение АР, не повышая при этом риск возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением. Как следствие, дезлоратадин характеризуется высоким уровнем безопасности, сопоставимым с плацебо.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plaut M., Valentine M. Clinical practice. Allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 1934–1944.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // *Lancet.* — 1998. — V. 351, № 9111. — P. 1225–1232.
3. Galassi C., De Sario M., Biggeri A. et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994–2002 // *Pediatrics.* — 2006. — V. 117, № 1. — P. 34–42.
4. Сватко Л.Г., Маланичева Т.Г., Рафаилов В.В. и др. Эпидемиология и особенности течения аллергического ринита у детей // *Вестн. оториноларингол.* — 2004. — № 4. — С. 7–8.
5. Blaiss M. Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 12. — P. 1937–1952.
6. Bousquet J., Gaugris S., Kocevar V. et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — V. 35, № 6. — P. 723–727.
7. GA2LEN: allergy & asthma, 2006. Доступно на: <http://www.ga2len.net>.
8. Canonica G. Introduction to nasal and pulmonary allergy cascade // *Allergy.* — 2002. — V. 57, № 75. — P. 8–12.
9. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108, № 5. — P. 147–334.
10. Demoly P., Allaert F., Lecasble M. et al. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 7. — P. 672–675.
11. Demoly P., Allaert F., Lecasble M. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France // *Allergy.* — 2002. — V. 57, № 6. — P. 546–554.
12. Bachert C., van Cauwenberge P., Olbrecht J. et al. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium // *Allergy.* — 2006. — V. 61, № 6. — P. 693–698.
13. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Bachert C. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 192–197.
14. Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N. et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) // *Allergy.* — 2006. — V. 61, № 9. — P. 1086–1096.
15. Leger D., Annesi-Maesano I., Carat F. et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: An unexplored area // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — V. 166, № 16. — P. 1744–1748.
16. Ng K., Chong D., Wong C. et al. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study // *Pediatrics.* — 2004. — V. 113, № 2. — P. 116–121.

17. Vuurman E., Van Veggel L., Uiterwijk M. et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning // *Ann. Allergy*. — 1993. — V. 71, № 2. — P. 121–126.
18. Vermeulen J., Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1994. — V. 5, № 4. — P. 209–213.
19. Desloratadine (AERIUS). Prescribing information. — Kenilworth, N.J., USA: Schering Plough Corporation, 2005. — P. 1–7.
20. Wilken J., Daly A., Sullivan C. et al. Desloratadine for allergic rhinitis // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* — 2006. — № 2. — P. 209–224.
21. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy*. — 2001. — V. 56, № 65. — P. 14–20.
22. Shekelle P., Woolf S., Eccles M. et al. Clinical guidelines: developing guidelines // *BMJ*. — 1999. — V. 318, № 7183. — P. 593–596.
23. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 97, № 2. — P. 141–148.
24. Rodrigo G., Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 6. — P. 779–786.
25. Canonica G., Tarantini F., Compalati E. et al. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Allergy*. — 2007. — V. 62, № 4. — P. 359–366.
26. Robinson K., Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using // *Pub. Med. Int. J. Epidemiol.* — 2002. — V. 31, № 1. — P. 150–153.
27. Dawson B. Research questions about one group. In: Dawson B, editor. *Basic and clinical biostatistics*, 4<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: McGraw-Hill Medical, 2004. — P. 118.
28. Alderson P., Green S. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1. — 2002. Доступно на: <http://www.cochrane.org>.
29. Jadad A., Moore R., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // *Control Clin. Trials*. — 1996. — V. 17, № 1. — P. 1–12.
30. Moher D., Cook D., Jadad A. et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: implications for the conduct of meta-analyses // *Health Technol. Assess.* — 1999. — V. 3, № 12. — P. 12.
31. Moher D., Jadad A., Nichol G. et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists // *Control Clin. Trials*. — 1995. — V. 16, № 1. — P. 62–73.
32. Deeks J., Altman D., Bradburn M. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care*. — London: BMJ Publishing, 2001. — P. 285–312.
33. Higgins J., Thompson S., Deeks J. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses // *BMJ*. — 2003. — V. 327, № 7414. — P. 557–560.
34. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // *Control Clin. Trials*. — 1986. — V. 7, № 3. — P. 177–188.
35. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study // *Int. Immunopharmacol.* — 2005. — V. 5, № 13–14. — P. 1800–1808.
36. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — V. 34, № 6. — P. 958–964.
37. Cyr M., Hayes L., Crawford L. et al. The effect of desloratadine on eosinophil, basophil progenitors and other inflammatory markers in seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2005. — V. 138, № 3. — P. 209–216.
38. Deruaz C., Leimgruber A., Berney M. et al. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113, № 4. — P. 669–676.
39. Horak F., Stubner P., Ziegelmeyer R. et al. Comparison of the effects of desloratadine 5-mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure // *Allergy*. — 2003. — V. 58, № 6. — P. 481–485.
40. Horak F., Stubner P., Ziegelmeyer R. et al. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen exposure unit // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109, № 6. — P. 956–961.
41. Kim K., Sussman G., Hebert J. et al. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 3. — P. 460–465.
42. Lee D., Gardiner M., Haggart K. et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — V. 34, № 4. — P. 650–653.
43. Meltzer E., Prenner B., Nayak A. Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy seasons // *Clin. Drug. Invest.* — 2001. — № 21. — P. 25–32.
44. Meltzer E., Jalowayski A., Vogt K. et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 4. — P. 363–368.
45. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E. et al. Comparison of the effects in the nose and skin of a single dose of desloratadine and levocetirizine over 24 hours // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — V. 135, № 2. — P. 143–147.
46. Simons F., Prenner B., Finn A. Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111, № 3. — P. 617–622.
47. Wilson A., Haggart K., Sims E. et al. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2002. — V. 32, № 10. — P. 1504–1509.
48. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) // *Allergy*. — 2000. — V. 55. — P. 116–134.
49. AERIUS. European Public Assessment Reports (EPARs) on products given a marketing authorization via the centralized procedure. Доступно на <http://www.emea.eu.int/hums/human/epar/afepar.htm>.
50. Gupta S., Kantesaria B., Banfield C. et al. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — V. 64, № 2. — P. 174–184.
51. Bloom M., Staudinger H., Herron J. Safety of desloratadine syrup in children // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — V. 20, № 12. — P. 1959–1965.
52. Prenner B., Ballona R., Bueso A. et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study // *Pediatric Asthma Allergy Immunology*. — 2006. — V. 19, № 2. — P. 91–99.
53. Banfield C., Hunt T., Reyderman L. et al. Lack of clinically relevant interaction between desloratadine and erythromycin // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — № 41 (Suppl. 1). — P. 29–35.
54. Banfield C., Gupta S., Marino M. et al. Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — V. 41, № 4. — P. 311–318.
55. Stoltz M., Arumugham T., Lippert C. et al. Effect of food on the bioavailability of fexofenadine hydrochloride (MDL 16455A) // *Biopharm. Drug Dispos.* — 1997. — V. 18, № 7. — P. 645–648.
56. Warner J. Early treatment of the atopic child // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1997. — V. 8, № 10. — P. 46–48.
57. Iikura Y., Naspitz C., Mikawa H. et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis // *Ann Allergy*. — 1992. — V. 68, № 3. — P. 233–236.
58. Bustos G., Bustos D., Bustos G. et al. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — V. 25, № 6. — P. 568–573.
59. Fuhlbrigge A., Adams R. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 3, № 1. — P. 29–32.
60. Berger W., Schenkel E., Mansfield L. Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 5. — P. 485–491.
61. Baena-Cagnani C., Berger W., DuBuske L. et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2003. — V. 130, № 4. — P. 307–313.
62. Corren J., Manning B., Thompson S. et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113, № 3. — P. 415–419.

С.Н. Иванов<sup>1</sup>, Е.А. Старовойтова<sup>2</sup>, Л.М. Огородова<sup>2</sup>, Е.С. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

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

## Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей

В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ РАССМАТРИВАЮТСЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ, ЗНАЧЕНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ КАК МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ВАЗОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

### Контактная информация:

Старовойтова Елена Александровна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634033, Томск, ул. Б. Хмельницкого, д. 43, тел. (3822) 51-49-67

Статья поступила 14.05.2007 г., принята к печати 28.01.2008 г.

Легочная гипертензия (ЛГ) — состояние, которое является следствием целого ряда заболеваний или имеет идиопатическую природу. ЛГ характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. В настоящее время известно более 100 заболеваний, при которых развивается ЛГ. В детском возрасте это чаще первичная ЛГ, а также ЛГ на фоне врожденных (ВПС) или приобретенных пороков сердца и заболеваний легких [1].

В настоящее время большую роль в патогенезе ЛГ отводят эндотелиальной дисфункции [2–4].

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОНЯТИЯ, ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Эндотелий — это одноклеточный слой, который выстилает внутреннюю поверхность сосудов. Хотя основное морфологическое строение эндотелиальных клеток сходно в кровеносных сосудах различных органов и тканей, есть существенное различие в типах эндотелиальных клеток. Оно основано на структурных и метаболических различиях каждого органа, особенно легких [5]. Эндотелий сосудов — это активная система, обеспечивающая сосудистый гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, воспаления и анатомического строения сосудов [6]. Свои функции эндотелиальные клетки осуществляют через высвобождение вазоактивных веществ — таких, как вазодилаторы (оксид азота — NO, простациклин, брадикинин, гистамин и др.), вазоконстрикторы (эндотелин, ангиотензин II, тромбосан A<sub>2</sub> и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор

S.N. Ivanov<sup>1</sup>, Y.A. Starovoytova<sup>2</sup>, L.M. Ogorodova<sup>2</sup>, Y.S. Kulikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

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

**The role of endothelium functional status in pulmonary hypertension development among children**

THE BACKGROUND PAPER APPROACHES THE PROBLEMS OF FUNCTIONAL STATUS OF ENDOTHELIUM, SIGNIFICANCE OF VASOACTIVE SUBSTANCES AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND REASON OF ITS DEVELOPMENT, ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PRIMARY AND SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION.

**KEY WORDS:** PULMONARY HYPERTENSION, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, VASOACTIVE SUBSTANCES.

Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста и молекулы адгезии [7]. Большинство этих вазоактивных веществ стимулируют рост гладкомышечных клеток сосуда, поэтому изменение их выработки может облегчить развитие гипертрофии и ремоделирования легочных сосудов [4].

Незащищенное положение эндотелия делает его уязвимым по отношению к различным повреждениям (действие гуморальных и механических факторов). Если функции эндотелия сохранены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет дисбаланса в выработке вазоактивных веществ. Таким образом, эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [8].

Причиной эндотелиальной дисфункции могут быть гипоксия, свободнорадикальное повреждение, действие цитокинов, курение [9–11].

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции в литературе активно изучаются вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелиальными клетками.

### РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Наиболее изучен сегодня NO, недостаточная выработка которого рассматривается как один из показателей эндотелиальной дисфункции. Изучение NO началось в 1980 г. с открытия R. Furchgott и J. Zawadzki эндотелийзависимого релаксирующего фактора [12]. NO — основной фактор, вызывающий расслабление гладких мышц сосудов и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. Он синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз в ряде тканей. Выделяют 3 вида NO-синтаз: эндотелиальная, индуцибельная и нейрональная [4]. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO [6]. В ряде наблюдений подтверждено, что недостаточное образование и выделение NO является преимущественным механизмом развития гипертонии стенок сосудов малого круга кровообращения. Иммуногистохимические исследования показывают снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия больных с первичной ЛГ, однако общая выработка NO легкими остается повышенной [13]. Блокада NO-синтазы у овец после дозированной физической нагрузки способствует повышению давления в малом круге кровообращения с одновременным снижением сердечного выброса, что свидетельствует об участии NO в регуляции тонуса сосудов малого круга в условиях нормоксии [14]. При гипоксии блокада синтеза NO приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции как в опытах на изолированных легких, так и в условиях *in vivo* [14, 15]. Усиление легочной вазоконстрикции в условиях гипоксии при действии ингибиторов NO может происходить в результате изменения метаболизма арахидоновой кислоты с нарушением выработки дилататорных простаноидов и (или) в результате усиления прессорного ответа эндотелия [16]. A. Dinh-Xuan и соавт. наблюдали снижение вазодилатации легочных артерий *in vitro* в ответ на введение

ацетилхолина и аденозиндифосфата у больных в терминальной стадии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с явлениями гипоксемии в отличие от пациентов без явных признаков ХОБЛ [17]. Эти изменения были связаны с нарушением синтеза NO и (или) его высвобождения, так как был зарегистрирован вазодилататорный ответ на введение донатора NO (нитропруссид) [17]. G. Cella и соавт. установили, что функция эндотелиальных клеток сохранена у пациентов с ХОБЛ без легочной гипертонии (повышенная продукция нитритов и нитратов, тромбомодулина и тромбопластина), в отличие от пациентов с ХОБЛ с явлениями легочной гипертонии [18].

Е.Н. Андрианова отмечает, что на фоне артериальной гипоксемии происходят активация индуцибельной NO-синтазы и накопление пероксинитрита в бронхолегочной системе, что приводит к повреждению сосудистого эндотелия и способствует развитию ЛГ у пациентов с бронхиальной астмой [19].

Помимо нарушения NO-обусловленной эндотелийзависимой релаксации легочных сосудов, хроническая гипоксия может способствовать вазоконстрикции в ответ на воздействие эндотелина, вазопрессина, а также неадекватному сосудистому ответу на ацетилхолин, субстанции P, высвобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [14].

До сих пор неясно, является нарушение образования NO легочным эндотелием первичным или вторичным — в результате развития заболевания с явлениями ЛГ. Но так или иначе прогрессирование ЛГ находится под влиянием местного действия NO.

### УЧАСТИЕ ЭНДОТЕЛИНА В РАЗВИТИИ ЛГ

Поскольку эндотелин-1 играет важную роль в регуляции легочного кровотока, вазоконстрикторное действие пептида, образующегося в больших количествах в кровеносном русле или в ткани, может быть причиной развития ЛГ. Такая точка зрения получила немало подтверждений клинического и экспериментального характера. Существует корреляция между уровнем эндотелина-1 и степенью легочного сосудистого сопротивления у пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, связанной с синдромом Эйзенменгера [20]. В биоптатах легких и в венозной крови, взятых у больных с ЛГ, установлено увеличение содержания эндотелина-1, соответственно в 3 и в 2 раза [21]. Имеются сообщения, что эндотелин-1, помимо мощного вазоконстрикторного действия на легочные сосуды, оказывает пролиферативное влияние на гладкомышечные клетки, играя важную роль в повышении сосудистого тонуса и развитии гипертрофии медиальной оболочки мелких легочных артерий при ЛГ [13]. Основными физиологическими эффектами эндотелина являются системная и легочная вазоконстрикция, положительный хроно- и инотропный эффект, в отдельных случаях возможны бронхоконстрикция, а также участие в регуляции почечного кровотока [22]. В эксперименте доказано, что эндотелин-1 и -3 способны вызывать дозозависимый хемотаксис и репликацию ДНК в фибробластах стенки легочных артерий [23].

Продукция эндотелина стимулируется увеличенным кровотоком, адреналином, ангиотензином II, антитромбином — III, аргинином, трансформирующим фактором роста, тромбином, интерлейкином-1, ишемией, гипоксией и холодом.

NO, предсердный натрийуретический пептид и нитровазо-дилататоры тормозят продукцию эндотелина [24].

При анализе содержания эндотелина-1 в крови, притекающей к легким и оттекающей от них, установлено, что уровень этого вазоактивного медиатора в артериальной крови у больных с первичной ЛГ, а также ХОБЛ выше, чем в венозной. Это свидетельствует об избыточной продукции эндотелина-1 в легочных сосудах при первичной ЛГ, в то время как в норме этот медиатор утилизируется легкими [25].

Клинические исследования подтвердили достоверное повышение уровня эндотелина у больных с ВПС, первичной ЛГ и резидуальной (после радикальной хирургической коррекции пороков сердца) ЛГ [26]. При острой пробе с гипоксией повышение уровня эндотелина коррелирует со степенью увеличения давления в легочной артерии. После хирургической коррекции порока динамика уровня эндотелина-1 соответствует изменениям гемодинамических показателей малого круга кровообращения. Так, Л.И. Агатипов и соавт. установили взаимосвязь между плазменной концентрацией эндотелина-1, фактора Виллебранда и величиной среднего давления в легочной артерии у детей с вторичными формами ЛГ [27].

### **РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II, ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ГЕНЕЗЕ ЛГ**

В регуляции легочного кровообращения участвуют многие биологически активные вещества — катехоламины, ангиотензин II, серотонин, а также активно изучаемые в последнее время простагландины [28]. Катехоламины, влияя на рецепторы, расширяющие в стенках бронхов и легочных сосудах, вызывают сужение последних [28].

Ангиотензин II — самый мощный вазоконстриктор в организме. Он может вызывать как системный артериолоспазм, так и спазм сосудов малого круга кровообращения [28]. Гипоксия, а также нарушение инактивации ангиотензина II в легких, несомненно, могут стимулировать и поддерживать развитие ЛГ [29]. Доказано, что ангиотензин II является регулятором роста миоцитов и фибробластов.

В литературе последних лет большое внимание уделяется влиянию на гемодинамику малого круга кровообращения простагландинов. В. Christman и соавт. обнаружили, что уровень активного вазодилатора простаглицлина (вырабатываемого в эндотелии) при различных формах ЛГ понижается [30]. В эксперименте установлено, что простаглицлин защищает мышей от развития ЛГ, вызванной хронической гипоксией. У мышей с измененными простаглицлиновыми рецепторами в ответ на хроническую гипоксию развивается ЛГ [31]. Многие исследования отмечают взаимодействие простаглицлина и тромбоксана  $A_2$  [32]. При дисфункции эндотелия легочных сосудов происходит запуск 2 неразрывно связанных между собой процессов: вазоконстрикции и прокоагуляции. При ЛГ прогрессирующе понижается уровень простаглицлина, который, помимо выраженной сосудорасширяющей, обладает и противосвертывающей активностью, в то время как уровень тромбоксана  $A_2$  — мощного вазоспастического и прокоагулянтного агента, продуцируемого тромбоцитами, значительно возрастает. Так, стимуляция рецепторов к тромбоксану  $A_2$  или стимуляция высвобождения его из тромбоцитов вызывает ЛГ у экспериментальных животных. Введение тромбоксана  $A_2$  способствует повышению давления в системе легоч-

ной артерии и приводит к его снижению при использовании ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла [33]. У детей с ВПС, осложненными ЛГ, повышена экскреция с мочой метаболитов тромбоксана  $A_2$  и понижена — простаглицлина. После хирургической коррекции порока концентрация тромбоксана  $A_2$  снижается до нормального уровня. Необходимо отметить, что под действием простаглицлина в стенке легочных артерий уменьшаются рост гладкомышечных клеток и степень гипертрофии меди. Этот процесс происходит через активацию аденилатциклазы [34]. Указанный эффект уменьшается под действием гипоксии как в эксперименте *in vitro*, так и *in vivo*, что очень важно в оценке морфогенеза ЛГ. Обнаружено достоверное по сравнению с контрольными значениями снижение уровня стабильного аналога простаглицлина — 6-кето-простаглицлана  $F_{1\alpha}$  — у больных с первичной ЛГ. При этом в случае менее тяжелого состояния пациентов уровень 6-кето-простаглицлана  $F_{1\alpha}$  был достоверно выше, чем у больных с ФК IV по классификации NYHA. Снижение уровня этого аналога простаглицлина при первичной ЛГ наблюдается не только в плазме периферической крови, но и в крови, оттекающей от легких, что свидетельствует о снижении активности медиатора в легочном кровотоке. Таким образом, пониженный уровень простаглицлина может объяснить сужение легочных сосудов, гипертрофию гладкомышечных клеток и увеличенную коагуляцию.

Роль простаглицлина в генезе первичной ЛГ продемонстрирована успехом эпопростенола в лечении данной патологии. В нескольких исследованиях показаны улучшения сердечно-легочной гемодинамики и выживание пациентов с первичной ЛГ после непрерывного внутривенного введения эпопростенола [35].

### **ЗНАЧЕНИЕ АКТИВАЦИИ ФАКТОРОВ РОСТА В РАЗВИТИИ ЛГ**

При повреждении эндотелия происходит активация факторов роста. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с выраженной гипоксемией отмечается повышение уровня сосудистого эндотелиального и тромбоцит-продуцируемого факторов роста [35]. На фоне хронической гипоксии в эксперименте у животных установлены утолщение меди легочных артерий, мускуляризация прекапиллярных легочных сосудов, пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиции, повышение содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов [33].

### **ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ЛГ**

Значимую роль в развитии ЛГ играют гемореологические нарушения как в тромбоцитарном, так и в плазменном звене. Н.А. Кароли и А.П. Ребров установили, что у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем наблюдаются активация тромбоцитарного звена гемостаза, а также нарушение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия [34]. Данные изменения коррелируют с нарушением легочной гемодинамики [34]. Компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии часто сочетаются со структурными и функциональными изменениями, которые претерпевают основные клеточные элементы крови (тромбоциты, эритроциты). Наблюдаются набухание и де-

грануляция тромбоцитов с высвобождением биологически активных, в том числе вазоактивных веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения [35].

В патогенезе ЛГ определенное место отводится фактору Виллебранда. При возрастании его продукции клетками эндотелия наблюдается активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза [36]. У больных с ВПС, осложненными ЛГ, обнаружено достоверное повышение иммунологической активности фактора Виллебранда по сравнению с пациентами без таковой [37]. Аналогичные данные получены при сравнении активности фактора Виллебранда и у больных с первичной и вторичной ЛГ [27].

В меньшей степени при ЛГ изменяются уровни таких показателей фибринолиза, как плазминоген и 2-антиплазмин [38]. Патогенез синдрома ЛГ связан с распространенными микротромбозами в системе легочной артерии, что подтверждается при изотопном исследовании легочной ткани.

Данные литературы подтверждают, что нарушения в системе гемостаза при ЛГ не являются первичными, а, иницируясь на ранних стадиях ее развития повреждением сосудистого эндотелия, имеют тенденцию к прогрессированию с развитием заболевания [38].

Повреждение эндотелия, вазоконстрикция и прокоагуляция при ЛГ и приводят к значительному нарушению структуры мелких легочных артерий. При этом страдают все сосудистые оболочки: интима, медиа и адвентиция. Если причиной утолщения внутренней сосудистой оболочки в большей степени являются прокоагуляция с отложением фибрина и миграция гладкомышечных клеток из медиа, то основной причиной утолщения средней мышечной оболочки, по-видимому, служит вазоспазм. Утолщение адвентиции, вероятно, происходит на более поздних стадиях заболевания и носит компенсаторный характер, препятствующий перерастанию сосуда.

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Основываясь на данных о роли дисфункции эндотелия в генезе ЛГ исследователи предпринимают попытки коррекции этого состояния. Так, проведенные исследования являются базовыми по использованию NO в качестве терапевтического агента. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной ЛГ, сердечными пороками, персистирующей гипертонией новорожденных и респираторным дистресс-синдромом [39]. NO считается селективным вазодилататором, действующим исключительно на сосуды малого круга кровообращения. В настоящее время

разработаны методики длительного применения NO. Созданы специальные портативные ингаляционные системы. Лечение проводится в течение нескольких недель. Имеются сообщения о более длительном назначении препарата (до 1–2 лет).

Активно изучается также возможность фармакологической и немедикаментозной стимуляции синтеза NO [40]. Образование NO определяется многочисленными факторами: экспрессией гена NO-синтазы, уровнем активности NO-синтазы и фосфодиэстеразы, обеспечивающей регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическим окислением NO. Таким образом, для лечения ЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO — L-аргинина, ингибиторов фосфодиэстеразы [41]. Силденафил — селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. Накоплен материал, демонстрирующий хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. Речь идет о небольшом количестве клинических исследований и многочисленных клинических наблюдениях, в которых силденафил применяли в разовой дозе 25–100 мг 2–3 раза в день. Описана возможность успешной комбинированной терапии силденафилом (50 мг) и простагландинами [41]. Для объективного подтверждения этих данных и рекомендации силденафила для лечения больных с ЛГ необходимы контролируемые рандомизированные исследования.

Относительно новой группой препаратов, разрабатываемых для лечения ЛГ, являются антагонисты рецепторов эндотелина. Синтезирован препарат бозентан, который действует как антагонист рецепторов эндотелина в клетках сосудов.

В большинстве случаев при хронической ЛГ развивается легочное сердце, прогрессирование которого приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности. В связи с этим в комплекс лечебных воздействий включаются еще 3 группы препаратов -ИАПФ, сердечные гликозиды и диуретики. ИАПФ уменьшают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препятствуют задержке натрия и воды, замедляют процесс ремоделирования миокарда, уменьшают периферическую артериальную вазоконстрикцию.

Таким образом, в настоящее время новые фундаментальные факты подтверждают ведущее значение в патогенезе ЛГ дисфункции сосудистого эндотелия. В связи с этим важное научно-практическое значение имеют разработка и внедрение в практическое здравоохранение патогенетически обоснованных методов фармакологической и немедикаментозной коррекции и профилактики вторичной ЛГ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белозеров Ю.М., Агатипов Л.И. Первичная легочная гипертензия у детей // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2005. — № 2. — С. 7–13.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Тер. архив. — 2005. — № 3. — С. 87–93.
3. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. — 1997. — № 10. — С. 25–29.
4. Budhiraja R., Tuder R., Hassoun P. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // Circulation. — 2004. — V. 109, № 2. — P. 159–165.
5. Kasper M. Phenotypic characterization of pulmonary arteries in normal and diseased lung // Chest. — 2005. — V. 128, № 6. — P. 547–552.
6. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 202–209.

7. Бова А.А., Трисветова Е.Л. Роль вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертензии // Гедеон Рихтер. — 2001. — № 4. — С. 4–9.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. и др. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 8. — С. 13–15.
9. Stenmark K., Fagan K., Frid M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms // *Circ. Res.* — 2006. — 1999. — V. 99, № 7. — P. 675–691.
10. Hansson G. Immunology of Atherosclerosis: 14<sup>th</sup> Int. // *Congress of Clin. Chem. Lab. Med. Euromedlab.* — Prague, 2001. — P. 2001–2514.
11. Tsai W., Lin C., Li Y. et al. Effect of smoking on serum antioxidant and endothelial dysfunction after a high-fat meal // *J. Hypertens.* — 2003. — V. 21, № 4. — P. 161.
12. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* — 1980. — V. 288, № 5789. — P. 373–376.
13. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und jugendalter // *Monatsschr Kinder-heilkd.* — 2003. — V. 151. — P. 424–441.
14. Невзорова В.А., Зура М.В., Гельпер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // *Тер. архив.* — 1997. — № 3. — С. 68–73.
15. Myers P., Minor R., Guerris R. et al. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-nitrosocysteine than nitric oxide // *Nature.* — 1990. — V. 345. — P. 161–163.
16. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // *Росс. кардиол. журн.* — 2000. — № 5. — С. 55–63.
17. Dinh-Xuan A., Higenbottam T., Clelland C. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — V. 324. — P. 1539–1547.
18. Cella G., Saetta M., Baraldo S. et al. Endothelial cell activity in chronic obstructive pulmonary disease without severe pulmonary hypertension // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2005. — V. 11, № 4. — P. 435–440.
19. Андрианова Е.Н. Клинико-функциональные особенности гемодинамики и респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование, реабилитация): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 18.
20. Cacoub P., Dorent R., Nataf P. et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — V. 33. — P. 196–200.
21. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // *Кардиология.* — 2001. — № 2. — С. 50–58.
22. Luscher T. Endothelin: systemic arterial and pulmonary effects of a new peptide with potent biologic properties // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — V. 146, № 5. — P. 56–60.
23. Peacock A., Dawes K., Shock A. et al. Endothelin-1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1992. — V. 7, № 5. — P. 492–499.
24. Saijonmaa O., Ristimaki A., Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — V. 173. — P. 514.
25. Faller M., Kessler R., Sapin R. et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 1998. — № 11. — P. 155–157.
26. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е., Масенко В.П. и др. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет // *Кардиология.* — 2001. — Т. 41, № 8. — С. 38–42.
27. Агатилов Л.И., Белозеров Ю.М. Эндотелин и фактор Виллебранда у детей с легочной гипертензией / *Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* — М., 2006. — С. 151–152.
28. *Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Чазова.* — М.: Медицина, 1992. — Т. 3. — С. 443.
29. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — V. 28. — P. 803–812.
30. Christman B., McPherson C., Newman J. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension // *The New Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327, № 2. — P. 70–75.
31. Hoshikawa Y., Voelkel N., Gesell T. et al. Prostacyclin receptor-dependent modulation of pulmonary vascular remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — P. 314–318.
32. Cacoub P., Dorent R., Carayon A. Thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327, № 20. — P. 1456–1457.
33. Voelkel N., Tuder R. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 106. — P. 733–738.
34. Shaul P., Kinane B., Farrar M. et al. Prostacyclin production and mediation of adenylate cyclase activity in the pulmonary artery. Alterations after prolonged hypoxia in the rat // *J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 88, № 2. — P. 447–455.
35. Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y. et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension // *Heart.* — 2007. — V. 93, № 6. — P. 739–743.
36. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой с хроническим легочным сердцем // *Рос. мед. журн.* — 2002. — № 4. — С. 22–25.
37. Соколов Е.И., Полкова А.М., Медведева С.И. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите // *Кардиология.* — 1996. — № 5. — С. 59–62.
38. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* — 2000. — Т. 40, № 11. — С. 28–32.
39. Geggel R., Carvalho A., Hoyer L., Reid L.M. von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — V. 135, № 2. — P. 294.
40. Наконечников С.Н., Чазова И.Е., Панченко Е.П. и др. Состояние системы гемостаза и фибринолиза у больных с различными формами легочной гипертензии // *Кардиология.* — 1995. — № 2. — С. 37–41.
41. Hayward C., Kelly R., Macdonald P. Inhaled nitric oxide in cardiology practice // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — V. 43, № 3. — P. 628–638.
42. Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2006. — С. 52.
43. Ghofrani H., Grimminger F. Treatment of pulmonary arterial hypertension with phosphodiesterase-5 inhibitors // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2006. — V. 131, № 9. — P. 311–314.

**А.В. Караулов**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД (ИМУНОРИКС). ПИДОТИМОД ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НОВЫЙ БЕЗОПАСНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР, ЭФФЕКТИВНЫЙ КАК ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ, ТАК И В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНОГО СРЕДСТВА. ПРИ ЭТОМ ПРЕПАРАТ СПОСОБЕН УСИЛИВАТЬ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ. ЭТОТ ФАКТ ПОДТВЕРЖДЕН РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ БОЛЬШОГО ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ. ПИДОТИМОД СПОСОБСТВУЕТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ ИСЧЕЗНОВЕНИЮ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ ИНФЕКЦИИ, УСКОРЯЯ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ С УМЕНЬШЕНИЕМ ПРИЕМА СОПУТСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПИДОТИМОД, ИММУНОМОДУЛЯТОР, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

96

### Контактная информация:

Караулов Александр Викторович,  
чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой  
клинической иммунологии и аллергологии  
факультета послевузовского  
профессионального образования врачей  
Московской медицинской академии  
им. И.М. Сеченова,  
Адрес: 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
тел. (495) 118-50-47  
Статья поступила 01.11.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Респираторные инфекции остаются самой распространенной патологией у человека. Их прирост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. Глобализация усиливает риск распространения этих заболеваний, способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии. Новые возбудители и новые штаммы уже известных патогенов легко преодолевают все социальные и биологические барьеры, вызывают порой тяжелые респираторные заболевания, приводят к социально-стрессорным расстройствам у населения и к экономическим потерям государства [1].

Известно более 200 возбудителей респираторных инфекций, которые вызывают грипп, острые респираторные инфекции (ОРИ) и «простуду» (в это понятие объединяют комплекс острых и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей). ОРИ — основная причина заболеваемости и смертности у детей [2]. Необоснованное (в связи с невозможностью создания специфических методов иммунопрофилактики) применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не позволяет контролировать частоту этой патологии, но приводит к формированию хронических форм, увеличивает число резистентных возбудителей и аллергических заболеваний.

**A.V. Karaulov**

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Pidotimod — a new efficient product in immunological prophylaxis and immunological therapy of respiratory infections in children

THE ARTICLE CONTAINS ANALYSIS OF RESULTS OF INTERNATIONAL TRIAL OF PIDOTIMOD (IMUNORIX) EFFICIENCY. PIDOTIMOD IS A NEW SAFE IMMUNOMODULATOR, WHICH IS BOTH EFFICIENT IN PROPHYLACTIC USE AND AS A MEDICATION. AT THE SAME TIME, THE DRUG IS CAPABLE OF INTENSIFY THE EFFECT OF ANTIBIOTICS AND OTHER MEDICATIONS. THIS FACT IS CONFIRMED BY THE RESULTS OF CONTROLLED TRIALS WITH PARTICIPATION OF A LARGE NUMBER OF PATIENTS. PIDOTIMOD IS MINISTERIAL TO A FASTER DISAPPEARANCE OF SIGNS AND SYMPTOMS OF INFECTION, ANTICIPATING THE RECOVERY WITH REDUCED ADMINISTRATION OF ASSOCIATED DRUGS.

**KEY WORDS:** PIDOTIMOD, IMMUNOMODULATOR, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, PROPHYLAXIS, TREATMENT.

Одним из наиболее перспективных способов предотвращения этих заболеваний, снижения тяжести их течения, профилактики возможных осложнений является адекватный контроль факторов систем врожденного и адаптивного иммунитета на всех этапах ведения пациентов — от профилактики до реабилитации. Принципы и методы иммунотерапии и иммунореабилитации, возможности сочетания иммунокоррекции с антибактериальной, противовоспалительной терапией были сформулированы еще в начале 80-х годов прошлого века [3, 4], но не могли быть реализованы из-за отсутствия безопасных и эффективных иммуномодуляторов. Дальнейшие исследования привели к созданию ряда новых иммуностропных препаратов, различающихся по природе и механизму действия [5–7]. Широкое внедрение иммуномодуляторов в клиническую практику способствовало разработке ряда алгоритмов их применения [8, 9]. Однако анализ международных клинических исследований с иммуномодуляторами у детей с позиций медицины, основанной на доказательствах, убедительно показывает, что лишь небольшая часть этих препаратов может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики ОРВИ [10]. Это в частности, топические бактериальные лизаты, которые сокращают общее количество инфекций дыхательных путей в 1,7 раза [10]. При этом частота нежелательных проявлений была достаточно низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо. В настоящей статье представлен анализ результатов международных исследований эффективности препарата пидотимод, который будет представлен в России под торговым названием Имунорикс (Солвей Фарма, Франция).

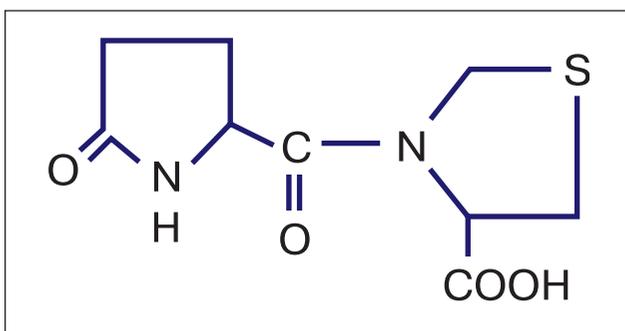
### СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД

Пидотимод (3-L-пироглютамат-L-тиазолидин-4-карбоксильная кислота) — это синтезированный иммуномодулирующий препарат пептидной структуры (рис. 1) с высокой биодоступностью при приеме внутрь.

После перорального приема пидотимод быстро всасывается — пик содержания вещества в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема. Биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы, период полураспада — 4 ч, выведение с мочой — 95%. После повторного введения препарата эффекта кумуляции или самоиндукции не обнаружено.

Пидотимод относится к группе синтетических иммуномодуляторов и осуществляет иммунокорригирующее действие. Экспериментальное изучение на животных, а также исследования с участием человека показали, что пероральное применение препарата приводит к значительному увеличению активности фагоцитов, включая макрофаги и нейтрофилы [11, 12]. Кроме того, пидотимод активизирует другие составляющие врожденного иммунитета, в том числе естественные клетки-киллеры, которые обеспечивают одну из первых линий защиты организма от патогенных вирусов, а также неопластических клеток. Влияние на параметры врожденного иммунитета обуславливает протективный эффект препарата, проявляющийся уже на 5-е сутки введения в дозе от 0,01 до 100 мг/кг. При этом степень защиты от бактериальных инфекций была такой же или даже превосходила таковую у уже применяемых иммуномодуляторов: бестатина, тафцина и мурамилпептидов [11]. В этой серии экспериментов были также показаны протективный эффект препарата, направленный против бактериальных инфекций

Рис. 1. Строение молекулы пидотимода и его молекулярная формула ( $C_9H_{12}N_2O_4S$ )



у мышей с ослабленным после введения циклофосфана иммунитетом, а также синергизм пидотимода в комбинации с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

Иммуномодулирующие свойства препарата пидотимод можно наблюдать по восстановлению числа В и Т лимфоцитов, их ответа на митогены и реакций гиперчувствительности замедленного типа [12]. При этом пидотимод оказался эффективным в плане гуморального ответа как на тимусзависимые (эритроциты барана), так и на тимуснезависимые (липополисахарид) антигены.

В экспериментах на молодых и старых крысах было доказано, что пидотимод относится к истинным иммуномодуляторам: он восстанавливает активность Т лимфоцитов и продукцию интерлейкина 2 только у старых животных, не изменяя нормальный уровень параметров иммунитета [13]. Препарат усиливает экспрессию гена интерлейкина (ИЛ) 2 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  в клетках селезенки старых крыс во время экспериментального токсического шока [14]. Пидотимод активизирует также выработку  $\gamma$ -интерферона — естественного противовирусного агента организма.

Таким образом, проведенный цикл работ позволяет отнести пидотимод к иммуномодуляторам, реализующим свои эффекты на разных этапах иммунного ответа, а это служит обоснованием для его применения как в острой фазе заболевания, так и в качестве средства профилактики частых респираторных инфекций.

### ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Эффективность пидотимода на протяжении последних 2 десятилетий изучена более чем в 60 контролируемых клинических исследованиях с использованием доказательных методов. Клинические исследования в большинстве случаев дополнялись определением различных иммунных параметров. Эффективность применения препарата в педиатрической практике изучалась у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями.

В одном из первых многоцентровых двойных плацебо-контролируемых исследований изучали клиническую эффективность препарата, его переносимость, а также оценивали соотношение риск/выгода на базе 41 университетских центров и клиник оториноларингологического профиля [15]. В эксперименте участвовали 416 пациентов в возрасте от 3 до 14 лет (55% — мальчики). Условием отбора было наличие частых фарингитовзиллярных инфекций в зимние месяцы, предшествовавшие исследованию. Схема назначения предусматривала прием (в интервале между приемами пищи) 1 флакона раствора пидотимода 400 мг (или плацебо) в день.

Иммунотерапия длилась 2 мес, после чего пациенты в течение 3 мес наблюдались с целью контроля эффективности терапии, критериями оценки эффективности терапии были количество рецидивов и их длительность. Лечение препаратом пидотимод позволило значительно уменьшить число случаев заболевания детей. В целом достоверный эффект снижения заболеваемости был выражен как в течение 2 мес лечения (-33%,  $p < 0,01$ ), так и в контрольный период наблюдения (-53%,  $p < 0,01$ ) (рис. 2). Показано, что в группе пациентов, принимавших пидотимод, значительно реже возникали повторные фаринготонзиллярные инфекции. Происходило также значительное сокращение длительности периода повышенной температуры тела, причем в основной группе результат оказался на 46% лучше, чем в группе с плацебо, в период лечения и на 65% в течение 3 мес последующего наблюдения (рис. 3). Переносимость препаратов в сравниваемых группах была хорошей. Однако у получавших плацебо побочные эффекты встречались чаще, но были незначительными и быстро обратимыми. Кроме того, важно отметить, что иммунотерапия с использованием препарата пидотимод позволяет уменьшить финансовые расходы семьи на лечение эпизодов ОРИ.

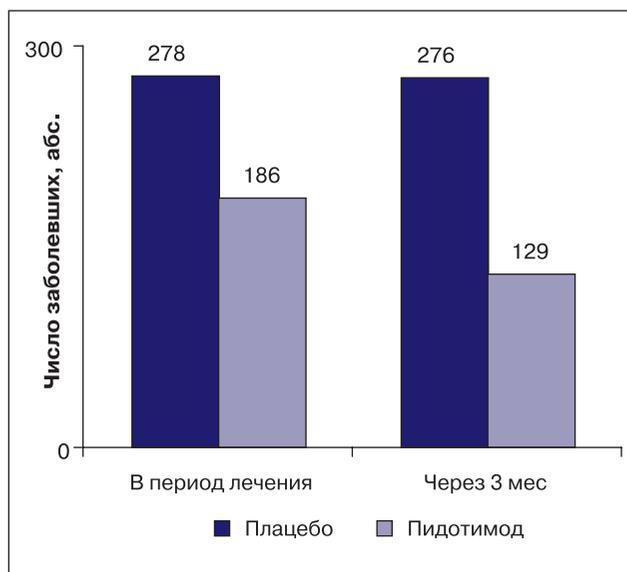
В ряде других исследований оценивали такие значимые в клинике параметры, как сокращение длительности инфекционных эпизодов в целом и лихорадочного периода в частности, снижение потребности в приеме антибиотиков и (или) жаропонижающих средств на фоне приема препарата пидотимод, а также его профилактическую эффективность и безопасность. Отмечено, что в группе принимавших пидотимод, возникали рецидивы на 20% реже, чем в группе плацебо, а общее количество эпизодов инфекции было значительно ниже ( $p < 0,01$ ). Обнаружена также существенная разница между группами в длительности лихорадочного состояния, продолжавшегося при приеме пидотимода в среднем 1,8–2,8 дня по сравнению с 2,8–3,2 днями в группе плацебо ( $p < 0,01$ ) [16].

Таким образом, активация защитных реакций организма под воздействием препарата пидотимод в сравнении с плацебо способствовали значительному сокращению времени отсутствия в школе, а также затраченного на нахождение в медицинских учреждениях.

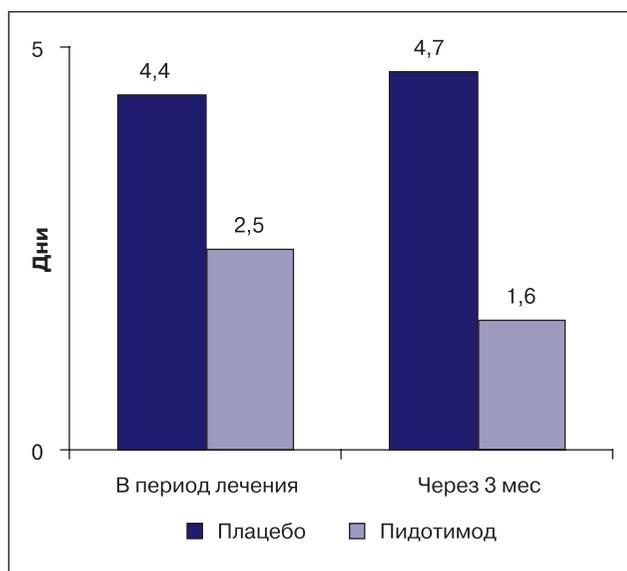
В результате исследований продемонстрирована высокая безопасность препарата. Контроль параметров биохимического анализа крови во всех случаях не показал значительных изменений по сравнению с исходными показателями. Безопасность препарата оценена как хорошая либо отличная у 94% детей, получавших пидотимод, и у 97% из группы плацебо [17].

Профилактический эффект препарата пидотимод сохранялся и после окончания лечения. В процессе наблюдения признаки инфекции были зарегистрированы у 29% детей из основной группы и у 59% — из группы плацебо ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в группе пациентов, получавших пидотимод, было значительно меньше эпизодов респираторной инфекции (13%), чем среди получавших плацебо (30%). Профилактический эффект препарата проявил себя и в увеличении времени от окончания лечения до 1-й вспышки респираторной инфекции: в группе с пидотимодом этот показатель составил 65 дней и лишь 19 дней — в группе плацебо ( $p < 0,01$ ). Что касается пациентов, которые были вынуждены принимать антибиотики и (или) жаропонижающие препараты для лечения острых эпизодов респираторных инфекций, возникших в

**Рис. 2.** Число заболевших в период лечения и через 3 мес последующего наблюдения

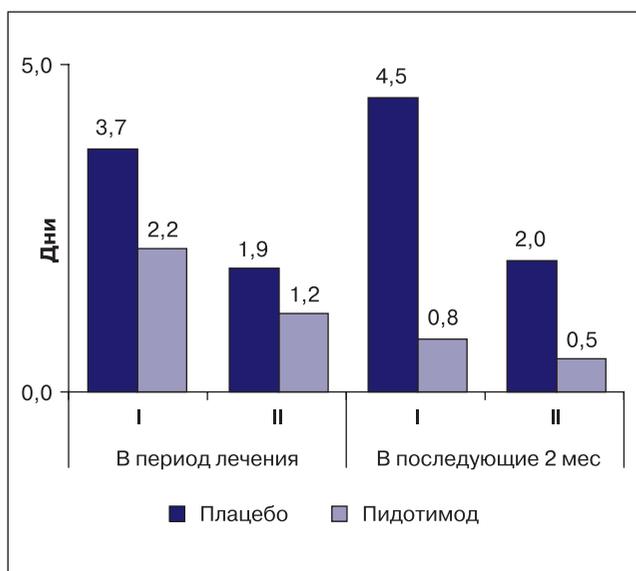


**Рис. 3.** Количество дней с повышенной температурой в период лечения и в течение 3 мес последующего наблюдения



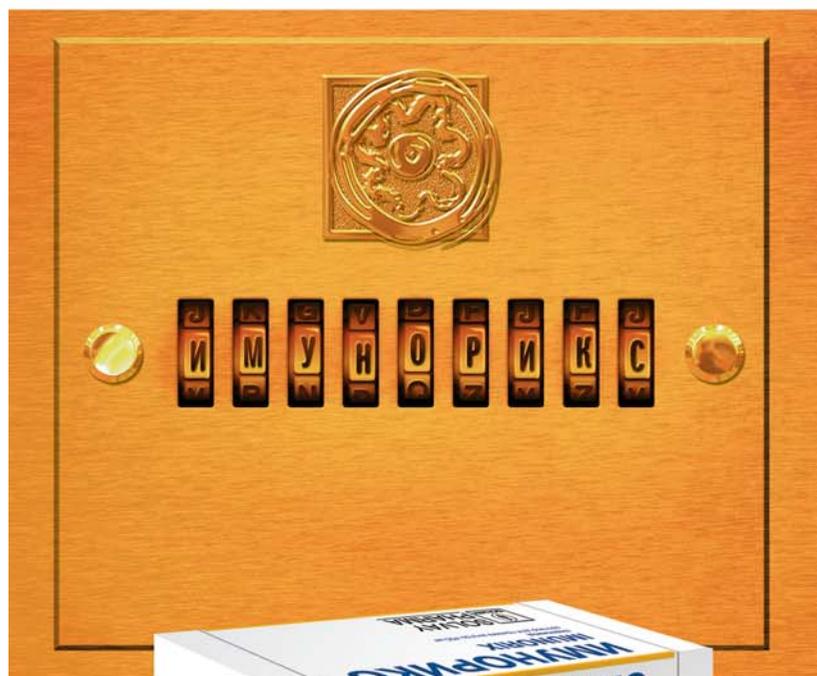
период лечения и последующего наблюдения, то разница между 2 группами была значительной (рис. 4) [16]. Результаты мультицентровых исследований также подтвердили высокую клиническую эффективность препарата пидотимод у часто болеющих детей, что позволило снизить количество пропущенных ребенком дней в школе (детском саду). Отсутствие побочных эффектов препарата и легкость его применения, подтвержденная пациентами и их родителями, доказали практичность его использования при лечении часто болеющих детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. С клинической точки зрения представляет интерес сравнение эффективности пидотимода и лиофилизата из 8 бактерий, проведенное в открытом контролируемом проспективном исследовании. В рандомизированном исследовании участвовали 40 пациентов разного возраста (взрослые и дети) с наличием в анамнезе не менее 5 эпизодов фарингита и (или) тонзиллита за послед-

**Рис. 4.** Потребность в приеме антибиотиков (I) и жаропонижающих препаратов (II) при лечении пидотимодом и при последующем наблюдении в сравниваемых группах



ний год, протекавших с высокой температурой [18]. Схема приема была следующей: пидотимод — 800 мг/сут (для взрослых) и 400 мг/сут (для детей) в течение 60 дней; капсулированный лиофилизат — 1 капсула в день по 7 мг (для взрослых) или по 3,5 мг/сут (для детей) в течение 10 дней в месяц; длительность лечения — 3 мес. Контрольный осмотр осуществляли в 1-й день исследования и через 3 мес, что соответствовало 30-му дню после прекращения лечения препаратом пидотимод и 20-му дню — после цикла приема капсулированного лиофилизата бактерий. Пациентов осматривал врач, у них оценивали иммунологические характеристики с помощью теста Multitest-IMC, используемого для обнаружения дефицита Т-клеточного звена иммунитета. Тест выполняется следующим образом: делают подкожную инъекцию 7 антигенов-«приманок»; через 48 ч подсчитывают результат, определяя число и диаметр подкожных уплотнений. Положительной считается реакция при уплотнении диаметром хотя бы 2 мм. Посчитав диаметры всех положительных ответов, определяют сумму диаметров, которая обозначает степень выраженности иммунитета. Затем вычисляют соотношение между суммой диаметров и числом положительных ответов. В ходе исследования оценивали изменение в группах параметров мультитеста по сравнению с начальными значениями. Показано, что у пациентов, леченных препаратом пидотимод, через 3 мес с начала лечения значительно увеличилось число и интенсивность положительных ответов в мультитесте — на 137 и 155% соответственно по сравнению с ростом на 14 и 28% у детей, принимавших лиофилизат бактерий. Значительные различия обнаружены и в клинической картине. Так, у 65% больных, принимавших пидотимод, за весь период наблюдения не было ни одного случая рецидива инфекции, тогда как в группе пациентов, принимавших капсулированный лиофилизат бактерий, не заболели только 25% ( $p = 0,026$ ). Таким образом, клинический и иммунологический мониторинг продемонстрировал наличие корреляции между активностью иммунной системы и частыми респираторными инфекциями; более выраженному ответу на мультитест соответствует наиболее благоприятное течение заболева-

## ВАРИАНТОВ МНОГО ...



## КОД к здоровому иммунитету ОДИН

# ИМУНОРИКС



**SOLVAY  
PHARMA**

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

ния. Это означает, что выраженный иммунный ответ обеспечивает быстрое угасание рецидива инфекции и наступление ремиссии. У пациентов, принимавших пидотимод, клинические и иммунологические результаты оказались лучше, чем в группе, где применялся капсулированный препарат лиофилизата бактерий. Кроме того, в ходе исследования подтвердился оптимальный профиль эффективности и переносимости препарата пидотимод, продемонстрированный при длительном лечении пациентов, подверженных риску частых инфекций дыхательных путей. Исследования, проведенные впоследствии в разных странах, подтвердили высокую эффективность пидотимода [19–21]. Последнее исследование, проведенное у детей в возрасте от 2 до 16 лет, страдающих аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма), подтвердило не только возможность применения пидотимода, но и значительное снижение при этом частоты и продолжительности респираторных инфекций у детей [21]. После курса лечения пидотимодом среднее число инфекций у 1 пациента снизилось с 5,7 до 4,0 в течение 6 мес наблюдений ( $p < 0,005$ ), а средняя продолжительность инфекционно-го эпизода — с 6,1 до 4,2 дня ( $p < 0,01$ ).

В ходе клинических исследований анализировались механизмы действия препарата. Так, было показано, что пидотимод уменьшает *in vitro* экспрессию CD30, что наблюдается как у здоровых детей, так и у больных атопической бронхиальной астмой [22]. Поскольку фенотип CD30 напрямую связан с Th-2-хелперами, активность которых повышена у больных атопической бронхиальной астмой, можно заключить, что пидотимод способен изменять дифференцировку Th-1/Th-2 в сторону Th-1. Указанное предположение подтверждается увеличением продукции  $\gamma$ -интерферона и снижением уровня ИЛ 4 при действии препарата.

Таким образом, пидотимод представляет собой новый безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. При этом препарат способен усиливать действие антибиотиков и других лекарственных средств. Этот факт подтвержден результатами контролируемых исследований с участием большого числа пациентов. Пидотимод способствует более быстрому исчезновению признаков и симптомов инфекции, ускоряя выздоровление с уменьшением приема сопутствующих препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. — М., 2004. — С. 33.
2. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bulletin of the World Health Organisation. — 1998. — V. 76, № 1. — P. 101–103.
3. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1982. — № 4. — С. 3–9.
4. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Антибактериальная и иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1983. — № 3. — С. 3–9.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
6. Караулов А.В., Сокуренок С.И. Имунофан: опыт применения препарата при лечении больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Medical market. — 2000. — Т. 34, № 1. — С. 20–22.
7. Караулов А.В., Калюжин О.В. Биологическая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамина // Рос. биотерапевт. журн. — 2002. — № 1. — С. 40–68.
8. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для вузов с компакт-диск. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 311.
9. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — С. 144.
10. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатр. фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
11. Coppi G., Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
12. Coppi G., Falcone A., Manzandro S. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
13. Chiarenza A., Iurato M., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994. — V. 74, № 4–5. — P. 262–266.
14. Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock. Possible pharmacological modulation. // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1433–1436.
15. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1511–1516.
16. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
17. Careddu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1485–1489.
18. Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // Acta Med. Drug Review. — 1995. — V. 34, № 7. — P. 324–328.
19. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1480–1484.
20. Motta G. Pidotimod: treatment and prophylaxis of recurrent tonsillitis episodes in childhood (results of a multicentre study group). 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. European Working Group on Pediatric Otorhinolaryngology. — Jerusalem, Israel, 1993. — P. 206.
21. Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // Rev. Alerg. Mex. — 2002. — V. 49, № 2. — P. 27–32.
22. Gourgiotis D., Papandopoulos N., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases the *in vitro* expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children // J. Asthma. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 285–287.

**М.К. Осминина, Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.М. Рабиева, Г.В. Тугаринова**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Дифференциальный диагноз при ювенильной склеродермии

СКЛЕРОДЕРМИЯ ЯВЛЯЕТСЯ РЕДКИМ РЕВМАТИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ. ПРЕДСТАВЛЕНА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕН ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПОКАЗАНЫ ОСОБЕННОСТИ СКЛЕРОДЕРМИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ, СИМПТОМЫ, СИНДРОМЫ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

### Контактная информация:

Осминина Мария Кирилловна,  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры детских болезней  
Московской медицинской академии  
им. И.М. Сеченова  
Адрес: 119881, Москва,  
ул. Б. Пироговская, д. 19,  
тел. (495) 248-46-22  
Статья поступила 14.06.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Склеродермия — хроническое заболевание, характеризующееся развитием локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов. В патогенезе заболевания ведущая роль принадлежит распространенным вазоспастическим нарушениям по типу синдрома Рейно и патологии фибробластов с избыточной продукцией коллагена.

Склеродермия редкое заболевание, первое описание которого относится к 1647 г. Распространенность склеродермии у взрослых составляет от 3 до 12 случаев на 1 млн населения [1], заболеваемость системной склеродермией у детей колеблется от 0,5 до 1,9 на 100 тыс. детского населения в год [2]. В возрасте до 20 лет системная склеродермия (ССД) дебютирует не более, чем у 10% больных. Дети болеют склеродермией реже, достоверные сведения по распространенности и заболеваемости в литературе отсутствуют. Известно, что доля детей до 16 лет среди больных ССД составляет менее 3%, а детей в возрасте до 10 лет — менее 2% [3]. Установлено, что средний возраст дебюта болезни у детей составляет 8 лет, а также то, что в практике педиатра преобладают ограниченные формы болезни. По некоторым данным среди детей со склеродермией, ежегодно наблюдающихся в ревматологическом отделении, 18% составляют дети с системной формой заболевания, 74% — с ограниченной и 8% с перекрестными синдромами. Основным проявлением заболевания является уплотнение кожи, что позволило Gintrac в 1847 году впервые применить термин склеродермия — «плотная кожа». Известно, что до 1942 года, когда Клемперер с сотрудниками сформулировал свою концепцию о коллагеновых заболеваниях, в изучении болезни превалировал дерматологический подход. Поскольку при склеродермии было выявлено поражение не только кожи, но и соединительной ткани всех внутренних органов, Гетц в 1945 году предложил называть заболевание «прогрессирующим системным склерозом», что получило признание в литературе. Таким образом, лишь во второй половине XX века склеродермию стали рассматривать как заболевание соединительной ткани и нозология перешла в категорию внутренних болезней. Этиология заболевания изучена недостаточно. Обсуждается роль вирусных факторов, генетической предрасположенности к болезни, а также участие иммунных и нейроэндокринных факторов [4, 5]. Патогенез склеродермии сложен. Выделяют три основных звена в патогенезе болезни.

1. Развитие аномалии синтетической активности фибробластов с формированием так называемого склеродермоспецифического фенотипа фибробластов и последующей избыточной продукцией коллагена и нефибриллярного компо-

**M.K. Osminina, N.A. Geppe, N.S. Podcherniaeva,  
G.M. Rabieva, G.V. Tugarinova**

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

### Differential diagnosis in juvenile scleroderma

SCLERODERMA IS A RARE RHEUMATIC DISEASE. CLINICAL SYMPTOMS AND SYNDROMES OF SCLERODERMA IN CHILDREN ARE PRESENTED. DIFFERENTIAL-DIAGNOSTIC SEARCH IN CASE OF MAIN CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY IMPLICATIONS OF DISEASE IS GIVEN. PECULIARITIES OF CHILDREN'S SCLERODERMA ARE SHOWN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, JUVENILE SCLERODERMA, SYMPTOMS, SYNDROMES, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.

нента межклеточного матрикса. Считают, что в дальнейшем подобные фибробласты могут функционировать в автономном режиме.

2. Патология эндотелия сосудов, результатом чего является их спазм, склерозирование. Также отмечается изменение реологических свойств крови.
3. Собственно аутоиммунные реакции к компонентам соединительной ткани — аутоантитела к ламинину, 4 типу коллагена, антиэндотелиальные, антинуклеарные антитела.

Доминирующий характер кожного поражения определяет позицию склеродермии как нозологию, которая находится на стыке двух специальностей — дерматологии и ревматологии. Принято различать ограниченную склеродермию, которая протекает без поражения внутренних органов и системную, с поражением внутренних органов и синдромом Рейно. Эти две формы болезни по международной классификации болезней относятся к разным рубрикам. Ограниченная склеродермия относится к рубрике «Другие локализованные изменения соединительной ткани», то есть к группе кожных болезней. Системная склеродермия относится к диффузным болезням соединительной ткани.

В нашей клинике термином «ювенильная склеродермия» принято обозначать все случаи склеродермии, как системной, так и ограниченной, дебютировавшие до 16-летнего возраста пациента.

Поражение кожи при склеродермии носит разнообразный характер, отличается стадийностью поражения, при этом на коже пациента можно одновременно видеть участки индурации, фиброза и атрофии, что обуславливает диагностические трудности. Дифференциально-диагностический поиск клинических проявлений склеродермии включает следующие этапы.

**Поражение кожи.** Кожный патологический процесс при склеродермии проходит в своем развитии три стадии, постепенно переходящие одна в другую. Различают стадию отека, уплотнения (индурации) и атрофии. Стадия отека является первой, иногда протекает клинически незаметно. На коже появляются участки сосудистого стаза, отечность, разнообразные пятна с характерным лиловым венчиком по периферии (рис. 1). В зависимости от интенсивности отека, кожа такого участка может принимать различную окраску, от белой до синюшно-розовой. Склеродермическое поражение кожи в стадии отека следует дифференцировать с посттравматическими изменениями, банальными экхимозами, узловатой эритемой.

Вторая стадия — стадия индурации, характеризуется тем, что кожа делается утолщенной, тестовидной консистенции, неподвижной. Кожа приобретает восковидную, бело-желтую окраску. В стадии индурации поражение кожи следует дифференцировать от кольцевидной гранулемы и склередымы Бушке. Склередема Бушке относится к псевдосклеродермическим состояниям и проявляется плотным отеком дермы и подкожной клетчатки. Чаще отек начинается с лица и распространяется на шею и плечевой пояс, редко отек располагается на нижней части туловища и бедрах.

Третья стадия — стадия атрофии, клинически характеризуется истончением кожи, которая делается пергаментной, блестящей, спаивается с подлежащими тканями, в местах костных выступов может атрофироваться и изъязвляться. На пораженных участках кожи прекращается рост волос, работа сальных и потовых желез. Возникает гиперпигментация кожи, просвечивает подчеркнутый сосудистый рисунок (рис. 2). В этой стадии изменения кожи следует дифференцировать с постожоговыми рубцами. Атрофические изменения кожи с выраженным шелушением и эксфолиацией схожи с изменениями при атопическом дерматите. Участки выраженной гиперпигментации необходимо дифференцировать с пигментным и сосудистым невусом, нейрофиброматозом.

Нередко истончение или полное исчезновение подкожно-жирового слоя на ограниченном участке тела объясняют склеродермией. Следует отличать отсутствие подкожной клетчатки, развивающееся вследствие глубокого склеродермического поражения кожи и подлежащих тканей от липоатрофии, исходов панникулита. Отличительной особенностью в этих случаях будет интактность кожи. Кожа над участком липоатрофии не изменена, хорошо собирается в складку, сохранен рост волос.

**Поражение лица.** Для склеродермии характерны изменения лица в виде образования так называемого маскообразного лица. Маскообразность лица развивается вследствие повышенной плотности кожи, которая не дает возможности коже собираться в складку под действием мимических мышц, а также из-за выпадения ресниц и бровей (рис. 3). Перечисленные склеродермические изменения лица следует дифференцировать с детской прогерией, заболеванием которое характеризуется преждевременным старением организма в результате спорадической мутации. Отмечается уменьшение апертуры рта с формированием «кисетного» рта в результате уплотнения и фиброза кожи и подлежащих тканей. Затруднение открывания рта при склеродермии нередко ошибочно трактуется как анкилоз височно-нижнечелюстного сочленения, что встречается при ювенильном ревматоидном артрите.

**Синдром Рейно.** Представляет собой феномен трехфазного изменения кожи пальцев рук, реже ног обусловленного симметричным пароксизмальным вазоспазмом. Первая фаза синдрома Рейно проявляется побелением кожи, чувством похолодания и онемения кончиков пальцев. Вторая фаза характеризуется развитием цианоза, третья — покраснением пальцев с ощущением жара, «ползания мурашек», напряжением и болезненностью.

**Рис. 1.** Склеродермическая бляшка в стадии индурации с венчиком по периферии



**Рис. 2.** Очаги склеродермии в стадии фиброза, атрофии, гиперпигментации



Синдром Рейно отражает сосудистые нарушения при склеродермии и является ранним и частым проявлением системности болезни. Вазоспастические нарушения наиболее часто локализуются в кистях и стопах, однако возможны чувство онемения и побеления в области губ, части лица, кончика языка [6].

Синдром Рейно может встречаться при системной красной волчанке, смешанном заболевании соединительной ткани, а также являться самостоятельным заболеванием — болезнью Рейно. При хронических ишемических нарушениях вероятно формирование дигитальных рубчиков на кончиках пальцев, участков некрозов и гангрены, которые могут быть ошибочно расценены как проявления ювенильного полиартериита (рис. 4).

Наряду с периферическим синдромом Рейно при системной склеродермии иногда встречается системный синдром Рейно в виде спазма артерий внутренних органов (сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта), головного мозга и органа зрения [2, 6].

Одним из клинических проявлений склеродермии является формирование склеродактилии. Под склеродактилией понимают уплотнение кожи и подлежащих тканей пальцев, истончение и укорочение концевых фаланг рук, реже ног. Склеродактилию следует отличать от наследственных заболеваний, в частности мукополисахаридозов.

Суставной синдром при склеродермии представлен полиартралгиями и псевдоартритами. Полиартралгии проявляются болями в различных суставах, летучего характера, которые как правило имеют место в начальном периоде болезни. Псевдоартриты представляют собой видимую деформацию суставов за счет фиброзно-склеротических изменений периартикулярных тканей с развитием контрактур без поражения собственно ткани сустава (рис. 5). Выраженный суставной синдром при склеродермии следует дифференцировать от реактивных артритов, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильных хронических артритов.

**Мышечный синдром.** Поражение мышц при склеродермии отмечается главным образом при многолетней длительности болезни. Чаще поражение мышц носит характер интерстициального миозита с разрастанием соединительной ткани и атрофией собственно мышечных волокон. Имеет место уменьшение мышечной массы, атрофия мышц, снижение их тонуса и силы [4, 7]. Реже встречается истинный миозит с первичными дегенеративными и некротическими изменениями в мышечных волокнах, с последующим их склерозом. Истинный миозит характеризуется миопатическим синдромом, который следует дифференцировать с дерматомиозитом-полимиозитом, миастенией.

**Поражение костного аппарата.** Сосудисто-трофические расстройства приводят к явлениям остеолитиза, то есть резорбции кости ногтевых фаланг пальцев рук и ног. Клинически остеолитиз проявляется укорочением и деформацией пальцев. Остеолитиз не наблюдается при других диффузных заболеваниях соединительной ткани, в виду чего обнаружение остеолитиза является важным дифференциально-диагностическим признаком. Для склеродермии характерно появление мелких кальцинатов мягких тканей в области пальцев рук около межфаланговых суставов (синдром Тибьержа-Вейсенбаха), которые визуализируются при рентгенологическом исследовании.

**Поражение внутренних органов. Пищеварительная система.** Желудочно-кишечный тракт поражается при склеродермии у детей в 80% случаев. Клиническое поражение пищеварительного тракта проявляется затруднением проглатывания твердой и сухой пищи. Дети вынуждены запивать твердую пищу большим количеством жидкости. Второй характерной жалобой являются запоры. Вместе с тем, начальные изменения желудочно-кишечного тракта могут протекать без каких-либо клинических проявлений. В связи с

Рис. 3. Маскообразное лицо, «кисетный рот»



Рис. 4. Пренекрозы кончиков пальцев



Рис. 5. Изменения кистей по типу «когтистой лапы»



высокой частотой поражения пищеварительного тракта всем пациентам проводится инструментальное обследование. При эзофагогастродуоденоскопии выявляют гипотонию пищевода, его расширение, рефлюксы.

Классическим рентгенологическим признаком склеродермического поражения является диффузное расширение верхних двух третей пищевода с сужением в его нижнем отделе [7]. В настоящее время рентгенография пищевода с барием практически не используется в силу большой лучевой нагрузки исследования и достаточной информативности эндоскопического исследования. Возможно специфическое поражение всех отделов желудочно-кишечного тракта, включая тонкий и толстый кишечник с развитием синдрома нарушения всасывания. При подозрении на поражение дистальных отделов желудочно-кишечного тракта использую колоноскопию и ректоскопию.

Дифференциальный диагноз проводят с хроническими воспалительными заболеваниями пищеварительного тракта, обращая внимание на сочетание поражений органов пищеварения с характерными изменениями кожи.

**Органы дыхания.** Основой легочной патологии является интерстициальное поражение легких с развитием фиброза. Имеет место утолщение альвеолярных стенок, нарушение диффузии газов через измененную мембрану, сужение и полная облитерация просвета легочных сосудов. Сосудистая патология ведет к развитию легочной гипертензии, которая представляет собой легочный эквивалент синдрома Рейно. Клинически поражение легких при склеродермии часто протекает малосимптомно. В план обследования больного включают спирографическое исследование, при котором возможно выявить снижение жизненной емкости легких, признаки рестрикции. При рентгенологическом исследовании выявляется диффузный пневмофиброз, преимущественно в базальных отделах, реже встречаются признаки фиброзирующего альвеолита. Начальные проявления легочного фиброза лучше выявляются при компьютерной томографии легких.

Поражение легких при склеродермии следует дифференцировать от сопутствующих банальных воспалительных заболеваний органов дыхания, туберкулеза легких.

**Сердечно-сосудистая система.** Изменения со стороны сердца при склеродермии встречаются редко. В большинстве случаев преобладают изменения миокарда по типу первичного склеродермического кардиосклероза. Клинически он проявляется нарушением ритма сердечной деятельности, либо вообще не имеет субъективной симптоматики. Значительно реже встречается склерозирование эндокарда с формированием порока сердца, фиброзные изменения перикарда. Ультразвуковое исследование сердца и электрокардиография позволяют диагностировать легочную гипертензию. Сердечная недостаточность развивается редко, клинически распознается с трудом, так как пастозность голеней и стоп трудно выявить при наличии склеродермических изменений тканей. Основными методами диагностики поражения сердца являются электро- и эхокардиографические исследования, которые должны проводиться всем больным со склеродермией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская ревматология : руководство для врачей / Под редакцией А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. — М.: Медицина, 2002. — 138 — С. 179.
2. Textbook of paediatric rheumatology / 2<sup>nd</sup> edition. — Churchill Livingstone, 1998. — P. 537–538.
3. Кардиология и ревматология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Том 3 / Под общей ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцевой. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 721–735.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. — М.: Медицина, 1993. — С. 44.

**Почки.** Поражение почек в виде хронической склеродермической нефропатии встречается лишь у 5% больных. Склеродермическая нефропатия проявляется следовой протеинурией. «Истинная склеродермическая почка», синдром который развивается в следствии констрикции сосудов кровоснабжающих корковый слой почки, наблюдается у детей крайне редко. При наличии изменений мочевого осадка у больных склеродермией приходится вести поиск микробно-воспалительных процессов мочевого тракта, вульвовагинита, дисметаболической нефропатии. Для верификации склеродермического поражения почек информативным является проведение ультразвукового исследования в режиме доплерографии, нефробиопсия.

#### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СКЛЕРОДЕРМИИ

Лабораторные данные при склеродермии неспецифичны. Диагноз ставится клинически. При высокой степени активности патологического процесса отмечается увеличение СОЭ, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия, выявление ревматоидного и антинуклеарного факторов. Специфические для склеродермии антипоизомеразные антитела (Scl-70) выявляются лишь у 34% детей, антицентромерные — у 7% детей [8]. Отсутствие специфических антител не противоречит диагнозу склеродермии.

Важными для диагноза склеродермии являются изменения микроциркуляторной системы, выявляемые при широкой капилляроскопии ногтевого ложа. Характерными капилляроскопическими признаками являются дилатация капилляров, редукция капилляров с образованием аваскулярных полей, появление кустовидных капилляров и геморрагий.

Дифференциальный диагноз ювенильной склеродермии проводится с учетом особенностей склеродермии детского возраста. Для склеродермии у детей характерно, что пик болезни приходится на 8 лет, чаще болеют девочки, преобладает подострое течение болезни, поражение кожи носит ограниченный характер. У детей преобладают гемиформы склеродермии со склонностью к образованию контрактур. Висцеральная патология выражена умеренно и выявляется главным образом при инструментальном обследовании. Иммунологическая активность болезни низкая.

Таким образом, диагноз склеродермии ставится клинически на основании характерного поражения кожи и подлежащих тканей. Разнообразие кожных изменений при склеродермии делают необходимым проводить дифференциальный диагноз склеродермии с широким кругом заболеваний ревматической и неревматической природы. Чаще других склеродермию дифференцируют с узловатой эритемой и кольцевидной гранулемой, пигментным и сосудистым невусом. Поражение суставов и мышц при склеродермии служит причиной проведения дифференциального диагноза с ювенильными хроническими артритом, синдромом Рейно — со смешанным заболеванием соединительной ткани. Диагноз склеродермии является правомочным в отсутствие специфических антипоизомеразных и антицентромерных аутоантител.

5. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Избранные лекции по клинической ревматологии. — М.: Медицина, 2001. — С. 8–12.
6. Сигидин А.Я., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (руководство для врачей). — М.: Медицина, 2004. — С. 341–487.
7. Уварова Н.Н. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1989. — С. 24.
8. Foeldvari I. Scleroderma in children // Curr. Opin. Rheumatol. — 2002. — V. 14, № 6. — P. 699–703.

**Е.В. Середа, Л.К. Катосова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Место азитромицина в комплексном лечении заболеваний органов дыхания у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН АНАЛИЗ РОЛИ АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕД) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО АЗИТРОМИЦИН ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ И ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА — ПРИ АТИПИЧНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИИ, А ТАКЖЕ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АЗИТРОМИЦИНУ ОСНОВНЫХ ПНЕВМОТРОПНЫХ И АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ, УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ, НАЛИЧИЕ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОКРАЩЕНИЕ КРАТНОСТИ ПРИЕМА ДО 1 РАЗА В СУТКИ ПРИ КОРОТКИХ КУРСАХ, ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОТСУТСТВИЕ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ АНТИБИОТИК КАК ДОСТУПНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТА НЕ ТОЛЬКО В СТАЦИОНАРЕ, НО И В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, АЗИТРОМИЦИН, ЛЕЧЕНИЕ, БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

105

### Контактная информация:

Середа Елена Васильевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник отделения  
наследственных и врожденных болезней  
органов дыхания Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-93-31  
Статья поступила 26.05.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Болезни органов дыхания занимают одно из первых мест в структуре причин детской заболеваемости и летальности. Совершенствование терапевтической тактики при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях остается одной из главных и далеко не решенных проблем. Антибиотикотерапия — важнейший компонент комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей. Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор представляют сложную для врача задачу. В настоящее время фармацевтическая промышленность располагает огромным арсеналом антибактериальных пероральных средств, которые широко применяются в детской практике в связи с наличием детских лекарственных форм (суспензий, сиропов, таблеток) с соответствующей дозировкой. Оценивая парентеральный и пероральный пути введения антибиотиков, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему как наиболее щадящему, исключающему психотравмирующий эффект.

Особо подчеркнем значение новых пролонгированных форм антибиотиков, способствующих сокращению кратности их введения, которые обладают не только широким спектром действия, но и низкой токсичностью, что особенно важно для детей. Внимания заслуживает также внедрение в детскую практику ступенчатого метода лечения, сокращающего сроки парентерального введения антибиотиков до 1–3 дней. Он заключается в переходе на пероральный прием адекватного антибиотика при наметившемся положительном клиническом эффекте.

**Y.V. Sereda, L.K. Katosova**

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

## Role of azithromycin in complex treatment of respiratory diseases in children

THE ARTICLE CONTAINS THE ANALYSIS OF THE ROLE OF AZITHROMYCIN (SUMAMED) IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN. IT IS NOTED THAT AZITHROMYCIN IS AN EFFICIENT ANTIBACTERIAL DRUG FOR TREATMENT OF EXTRAMURAL AND UNCOMPLICATED PNEUMONIA AND IS THE DRUG OF CHOICE FOR ATYPICAL MYCOPLASMAL AND CHLAMIDIA TRACHOMATIS PNEUMONIA, AS WELL AS FOR RELAPSES OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN. HIGH SENSITIVITY TO AZITHROMYCIN OF MAIN PNEUMOTROPIC AND ATYPICAL AGENTS, CONVENIENCE OF APPLICATION, PRESENCE OF CHILDREN'S PHARMACEUTICAL FORMS, REDUCTION OF ADMINISTRATION TO 1 TIME PER DAY IN CASE OF SHORT TREATMENT SCHEDULES, HIGH EFFICIENCY AND ABSENCE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS MAKE IT POSSIBLE TO RECOMMEND THIS ANTIBIOTIC AS AN AVAILABLE MEANS FOR TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN INFANTS AND SENIOR CHILDREN NOT ONLY AS IN-PATIENTS BUT AS OUTPATIENTS AS WELL.

**KEY WORDS:** CHILDREN, AZITHROMYCIN, TREATMENT, RESPIRATORY DISEASES.

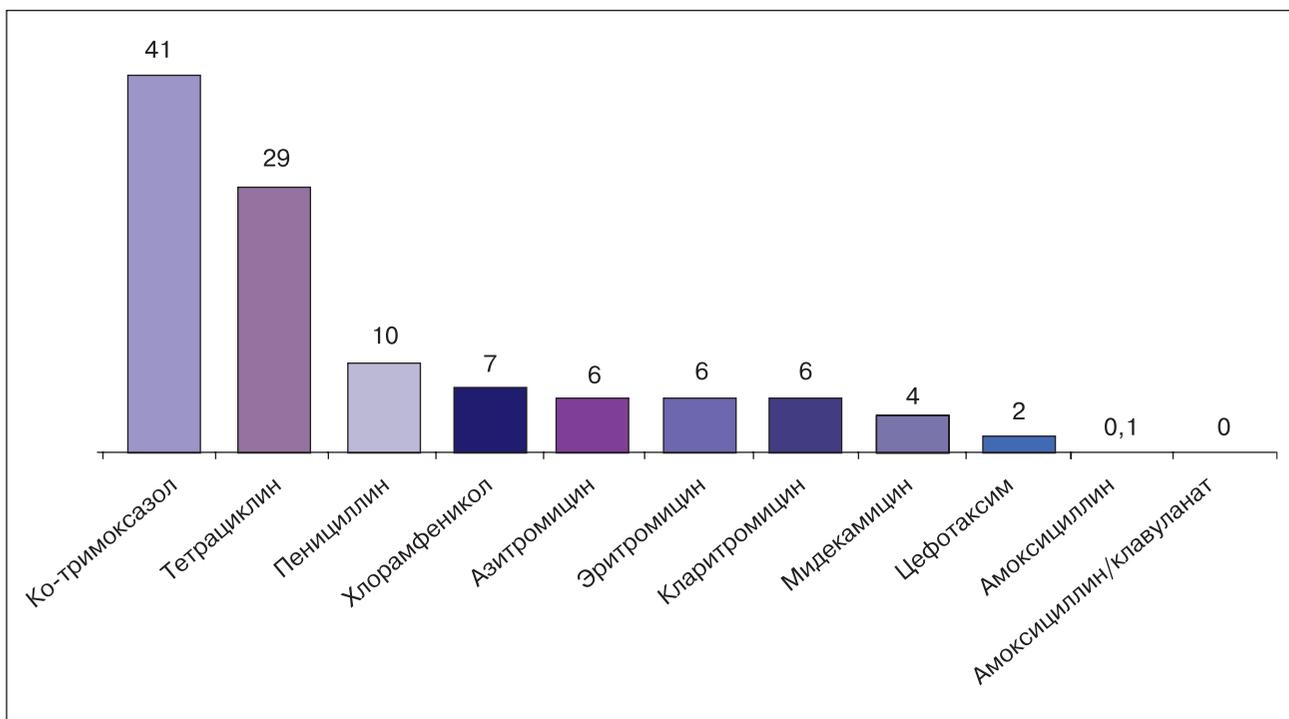
Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм, значительно уменьшает риск распространения инфекционных заболеваний, снижает нагрузку на медицинский персонал, сокращает число использованных шприцев и позволяет шире применять препараты не только в стационаре, но и в поликлинических условиях. Следует подчеркнуть, что оральная антибактериальная терапия как стартовое лечение оптимальна при легких и среднетяжелых формах заболевания, в том числе при неосложненной острой пневмонии и обострениях хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Этиологическая структура заболеваний органов дыхания у детей имеет свои особенности и зависит от формы, тяжести течения заболевания и возраста ребенка, что необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антибиотиков. Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии, особенно осложненных ее форм, в первые месяцы жизни ребенка являются *Staphylococcus aureus* (58%). Значительно реже выделяются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (10–15%). В более старшем возрасте увеличивается роль *S. pneumoniae* (35–60% и более) [1].

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг хронических бронхолегочных заболеваний у детей, проведенный в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, позволил установить, что микробный спектр в период обострения представлен в основном 2 пневмотропными микроорганизмами. Один из них — *H. influenzae* является доминирующей причиной инфекционного процесса (составляя 61–70%), часто (27%) в сочетании с пневмококком [4]. Пневмококк выделяется у 36% больных. Значительно реже причиной хронического воспаления являются *Moraxella catarrhalis* (4–10%), *Proteus mirabilis* (2%), *Klebsiella pneumoniae* (1%), *S. pyogenes* (1%), *S. aureus* (0,1%) [2].

В последние годы отмечается рост распространенности атипичных внутриклеточных микроорганизмов при заболеваниях органов дыхания у детей и взрослых: *Chlamydomphila trachomatis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*. Атипичные возбудители пневмонии у детей в возрасте от 1 до 6 мес выявляются более чем в 10–20% случаев, чаще это *C. trachomatis*, реже — *M. hominis* [1–3]. *M. pneumoniae* определяется у 10–15% больных в возрасте от 1 года до 6 лет. В школьном возрасте (7–15 лет) частота атипичной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, еще выше (20–40%). Кроме того, у 7–24% детей этой возрастной группы причиной пневмонии является *C. pneumoniae*. Атипичные бактерии определяются также при рецидивирующем бронхите (15–20%) и при обострении хронических бронхолегочных заболеваний (хламидийная инфекция — 30–40%) у детей [1, 3, 4]. В свою очередь, частота атипичных микробов, вызывающих внебольничную пневмонию у взрослых, составляет 8–30%. При этом почти у каждого 2-го больного отмечается ассоциация пневмококковой и хламидийной или микоплазменной инфекций [5]. Данные, накопленные в разных странах, свидетельствуют о возрастающей роли устойчивых штаммов микроорганизмов (пневмококка, гемофильной палочки и *M. catarrhalis*) в развитии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Однако при выборе адекватной антибиотикотерапии следует ориентироваться на результаты региональных исследований резистентности пневмотропных микроорганизмов, в частности, полученных в России. Проведенное в 1999–2005 гг. многоцентровое исследование антибиотикорезистентности (ПеГАС I и ПеГАС II) указывает на сохранение высокой чувствительности основных пневмотропных бактерий, в том числе и *S. pneumoniae*, к аминопенициллинам, макролидам и цефалоспорином при высокой их резистентности к котримоксазолу (41%) и тетрациклину (29%) (рис. 1) [6].

Рис. 1. Показатели антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* (по данным исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, 1999-2005 гг.)



**Сумамед<sup>®</sup>**  
азитромицин

— **ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ  
ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ**



**ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ**

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

 **PLIVA**

*Компания в составе Барр Груп*

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.» 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61  
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

Регистрационные удостоверения: П № 015662/01 от 17.02.2006, П № 015662/02 от 17.02.2006,  
П № 015662/03 от 10.03.2006, П № 015662/04 от 17.02.2006, П № 011923/01 от 22.09.2006.

*H. influenzae* также сохраняет высокую чувствительность к азитромицину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, левомицетину, аминогликозидам и цефалоспорином II–III поколения. Почти все штаммы *H. influenzae* обладают резистентностью к таким антибиотикам, как оксациллин (84%), олеандомицин (97%), линкомицин (100%), что подтверждает нецелесообразность их применения в этих случаях. Штаммы *M. catarrhalis* обладают резистентностью к пенициллину (70–80%), но сохраняют высокую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, макролидам, азитромицину, цефалоспорином II и III поколения [2].

Приведенные выше данные по этиологии и чувствительности основных пневмотропных бактерий, а также распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей инфекций при острых и хронических болезнях органов дыхания у детей обосновывают применение макролидов, одним из представителей которых является азитромицин (Сумамед, Плива, Хорватия).

По происхождению макролиды подразделяются на природные и полусинтетические. По химической структуре выделяют 14-, 15- и 16-членные макролиды — в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце (рис. 2). В детской практике более широкое применение нашли такие препараты, как азитромицин, мидекамицин, джозамицин.

Внедрение в лечебную практику новых макролидов позволило расширить возможности применения пероральных антибактериальных препаратов, что способствовало снижению необходимости в парентеральном введении антибиотиков. Кроме того, макролиды считаются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Новые макролиды обладают лучшими, чем эритромицин, органолептическими и фармакокинетическими свойствами, большей биодоступностью, отличаются более длительным периодом полувыведения при лучшей переносимости. Это позволяет сократить число приемов препарата в сутки (мидекамицина и джозамицина — до 2–3 раз, азитромицина — до 1 раза) и повысить их терапевтическую эффективность.

Макролидные антибиотики являются препаратами выбора при атипичной пневмонии, вызванной внутриклеточными возбудителями (микоплазменной, хламидийной инфекциями), а также при внебольничной пневмонии, вызванной пневмококком и *M. catarrhalis*, особенно у детей с аллергическими проявлениями и по-

вышенной чувствительностью к пенициллиновым препаратам [3, 7, 8].

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия, отличающимся от других макролидов по структуре, фармакологическим свойствам, длительности периода полувыведения. В связи с уникальными свойствами он был выделен в новую группу антибиотиков — азалиды. Стабильность в кислой среде, целенаправленный транспорт в очаг инфекции, длительный период полувыведения обеспечивают его высокую эффективность при коротком курсе применения (3–5 дней) с кратностью введения 1 раз в сутки. Спектр действия этого пролонгированного антибиотика значительно шире, чем других макролидов.

Азитромицин выпускается в виде:

- суспензии 100 мг/5 мл со шприцем-дозатором;
- суспензии Форте 200 мг/5 мл;
- таблеток 125 мг;
- таблеток 250 мг;
- лиофилизата для приготовления раствора для инфузии.

При 5-дневном курсе лечения препарат дают в 1-й день в дозе 10 мг/кг в сутки, в следующие 4 дня — по 5 мг/кг в сутки; при 3-дневном курсе лечения — ежедневно по 10 мг/кг в сутки; при пульс-терапии — однократный прием 30 мг/кг в сутки.

Преимуществами азитромицина являются:

- оптимальные формы дозирования для детей раннего и старшего возраста;
- прием препарата 1 раз в сутки;
- удобные короткие курсы: 3 или 5 дней, пульс-терапия;
- возможность использования препарата при ступенчатой терапии.

Важна способность азитромицина максимально накапливаться в бронхиальном секрете и легочной ткани, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [9–11].

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает бактериологической активностью в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*. К азитромицину чувствительны грамотрицательные бактерии *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea*, а также *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.* и др. Азитромицин в отличие от других макролидов, применяемых в детской практике, является единственным пре-

Рис. 2. Классификация макролидных антибиотиков по химической структуре



**Таблица.** Чувствительность к различным антибиотикам основных пневмотропных возбудителей, выделенных у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

Антибиотик	Чувствительные штаммы, %		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Эритромицин	95	31	95
Мидекамицин	93	16	96
Спирамицин	89	14	97
Рокситромицин	90	35	96
Джозамицин	96	–	93
Азитромицин	98	98	96

паратом, обладающим бактериологической активностью в отношении *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу (см. таблицу). Важной особенностью азитромицина является высокая бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных возбудителей [11].

Механизм антибактериального действия азитромицина основан на подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 5-0S субъединицей рибосомы. Биодоступность препарата составляет около 40%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5–3 ч. Большое значение имеет быстрое проникновение азитромицина в очаг воспаления с созданием высокой концентрации в тканях при внутриклеточной локализации. Благодаря этому уровень антибиотика в миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости значительно выше, чем в плазме крови, что способствует оптимизации антибактериальной терапии при заболеваниях органов дыхания [9–11]. В отличие от других макролидов, азитромицин характеризуется длительным периодом полувыведения. У детей этот показатель достигает 32–55 ч, с медленным высвобождением антибиотика из тканей и медленным выведением, что позволяет применять его 1 раз в сутки [11, 12].

Достоинство азитромицина заключается в отсутствии взаимодействия с теофиллином и антигистаминными препаратами, что обосновывает его применение у детей с аллергическими болезнями, в том числе при бронхиальной астме в случае необходимости назначения антибиотиков.

Макролиды вместе с бактериологическим действием обладают и рядом иных, неантибактериальных свойств. Так, азитромицин:

- оказывает модулирующее влияние на процессы фагоцитоза, хемотаксиса и апоптоза нейтрофилов;
- подавляет окислительный «взрыв», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;
- ингибирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α;
- усиливает секрецию противовоспалительных ИЛ;
- уменьшает гиперреактивность бронхов, снижает бронхоконстрикцию, обусловленную угнетением выработки ацетилхолина.

Азитромицин на раннем этапе воспаления подавляет продукцию ИЛ 8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты, что повышает способность клеток к фагоцитозу и антиинфекционной защите [13–15]. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер [16]. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, -4, адгезивная молекула-A), которые обеспечивают целостность эпителиальной ткани и являются ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важно отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия [16, 17].

Новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина могут иметь определенное значение при определении показаний для его применения при таких заболеваниях, как диффузный панбронхиолит, внебольничная пневмония, муковисцидоз [18–20]. Это позволяет расширить границы использования азитромицина как вспомогательного средства, обеспечивающего повышение неспецифической резистентности к инфекциям при лечении широкого спектра заболеваний.

Многочисленные клинические исследования эффективности азитромицина в педиатрической практике, проведенные в России при лечении детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, включая острую внебольничную пневмонию, показали достаточно высокую эффективность антибиотика (88–91%), в том числе при эмпирическом применении препарата. Переносимость его была хорошей [2–4, 9, 21]. В рандомизированных многоцентровых исследованиях показана высокая эффективность азитромицина при лечении внутрибольничной пневмонии у детей (91–98%), в ряде случаев превышающая эффективность β-лактамов (87%).

Изученные нами результаты применения азитромицина у детей с острой пневмонией и при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (хроническая пневмония, хронический бронхит) подтвердили высокую эффективность этого препарата. При острой пневмонии выздоровление отмечено в 94% случаев, снижение выраженности обострения или его ликвидация при хронической патологии — у 92% больных. Только у 4 (3%) пациентов наблюдались легкие нежелательные побочные реакции (диспепсические явления — у 3 пациентов и аллергическая сыпь — у 1 ребенка), не потребовавшие отмены препарата.

Основными показаниями для назначения азитромицина при заболеваниях органов дыхания у детей являются:

- атипичные воспалительные заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония) хламидийной и микоплазменной этиологии;
- внебольничная неосложненная пневмония легкого или среднетяжелого течения при установленной или вероятной этиологии (с учетом чувствительности возбудителя);
- обострения рецидивирующего бронхита и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний (легкое или среднетяжелое течение);

- неэффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков;
- непереносимость препаратов пенициллинового ряда;
- наличие общего аллергологического анамнеза или аллергических заболеваний у ребенка;
- необходимость проведения антибактериальной терапии больным бронхиальной астмой.

Анализ литературы и собственных наблюдений позволяет заключить, что азитромицин является эффективным антибактериальным препаратом при лечении внебольничной неосложненной пневмонии и препаратом выбора — при атипичной микоплазменной и хламидийной пневмонии, а также при обострении хронических бронхолегочных заболеваний (легкое и среднетяжелое течение) у детей. Высокая чувствительность к азитромицину основных пневмотропных и атипичных возбудителей, удобство применения, наличие детских лекарственных форм, сокращение кратности приема до 1 раза в сутки при коротких курсах, высокая эффективность и отсутствие выраженных нежелательных явлений позволяют рекомендовать этот антибиотик для широкого применения при легком и средне тяжелом течении заболеваний органов дыхания у детей раннего и старшего возраста как в стационаре, так и в поликлинических условиях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 33–40.
2. Середа Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 16–17. — С. 706–709.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — С. 302.
4. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. и др. Этиологическое значение *Chlamydia pneumoniae* у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких // Вопр. совр. педиатр. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 47–50.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (Практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике) // Росс. мед. вестн. — 2006. — № 12. — С. 4–18.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // КМАХ. — 2000. — № 2. — С. 74–81.
7. Кашимото К. Место макролидов в педиатрической практике. Материалы Международной конференции «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». — М., 1999. — С. 52–55.
8. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24, № 5. — P. 438–444.
9. Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin. 3rd JCMAS. — Lisbon, 1996. — P. 414.
10. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. — М., 2000. — С. 191.
11. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. — Wolters Kluwer Health Inc., 2005. — P. 14.
12. Ballow C., Amsden G. Azithromycin the first azalide antibiotic // *Ann. Pharmacother.* — 1992. — V. 26, № 10. — P. 1253–1261.
13. Woo P., Lau S., Yuen K. Macrolides as immunomodulatory agents // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — № 1. — P. 131–141.
14. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — V. 55, № 1. — P. 10–21.
15. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма: фармакодинамика/иммуномодуляция // *Клин. фармакол. и терап.* — 2005. — № 5. — С. 20–23.
16. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G. et al. Novel Effects of Azithromycin on Tight Junction Proteins in Human Airway Epithelia // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2006. — V. 50, № 5. — P. 1805–1812.
17. Mullin J., Agostino N., Rendon-Huerta E. et al. Keynote review: epithelial and endothelial barriers in human disease // *Drug. Discov. Today.* — 2005. — V. 10, № 6. — P. 395–408.
18. Keicho N., Kuboh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — V. 1, № 2. — P. 119–131.
19. Saiman L., Marshall B., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — V. 290, № 13. — P. 1749–1756.
20. Schultz M. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — V. 54, № 1. — P. 21–28.
21. Жарикова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру? // *Фарматека.* — 2007. — № 17. — С. 31–37.

## Из истории медицины

**Вильгельм Гис (1831–1904)** — известный швейцарский анатом, гистолог и эмбриолог. Был профессором Базельского (с 1857 г.) и Лейпцигского (с 1872 г.) университетов. Первые работы Гиса посвящены анатомии и гистологии роговицы, лим-

фатических желез, кожных покровов, а также краниологии. Вильгельм Гис предложил метод «реконструкции» строения зародышей путем изучения их на последовательных срезах, для чего ввел (1870) в практику эмбриологических исследований

микротом. Ему принадлежит идея «органобразующих участков» зародыша — участков, дающих начало отдельным органам. Гис объяснял изменения строения зародыша механическими причинами и пытался моделировать эти изменения.

**Е.И. Карпович**

Нижегородская областная детская клиническая больница

## Головная боль у детей: современная классификация, клинические особенности, вопросы терапии

В СТАТЬЕ ОСВЕЩЕНЫ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ. ОПИСАНЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИБУПРОФЕНА, РЕКОМЕНДОВАННОГО ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ УЖЕ С 3-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

**Контактная информация:**

Карпович Екатерина Ильинична,  
доктор медицинских наук,  
заведующая отделением нейрофизиологии  
Нижегородской областной детской  
клинической больницы  
Адрес: 603136, Нижний Новгород,  
ул. Ванеева, д. 211,  
тел. (831) 467-12-71  
Статья поступила 12.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Распространенность головной боли (ГБ) в популяции сильно варьирует и, по оценке некоторых исследователей, встречается с частотой от 5 до 200 случаев на 1000 населения. Высокая частота ГБ отмечается и среди детей. В частности около 60% школьников, когда-либо отмечали этот симптом. Известно, что ГБ могут быть первичными или возникать вторично при острых респираторных инфекциях (ОРИ), воспалительных заболеваниях придаточных пазух. У детей ГБ редко возникает без серьезных причин, часто основной причиной ГБ является гипертермический синдром. Своевременное определение типа и генеза ГБ и проведение соответствующей терапии предупреждает хроническое развитие возникшей в детском возрасте симптоматики.

В основе развития ГБ у детей лежат множественные патогенетические механизмы. В возникновении ГБ ведущую роль играет раздражение внутричерепных (расположены в твердой мозговой оболочке, в крупных артериях мозга) и внечерепных (коже, подкожной клетчатке, мышцах, черепных нервах, в полости рта и носа) болевых рецепторов. Клиническую характеристику боли дополняют эмоционально-вегетативные и сосудистые нарушения, а также раздражение тройничного, языкоглоточного, блуждающего и 1–3 спинномозговых нервов. Ветви вышеуказанных соматических нервов анастомозируют друг с другом и вегетативными узлами, что и усиливает болевые ощущения. Известно, что интенсивность боли тем сильнее, чем выше плотность рецепторов. Она выше в местах впадения вен, соединения синусов друг с другом.

Интенсивность и длительность головной боли также зависит от взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма. Интенсивная головная боль, как правило, связана с патологией артерий (их спазмом или дилатацией, смещением синусов), черепных нервов, твердой мозговой оболочки и ее синусов, а также мышечно-сухожильного шлема. В области головы болевые рецепторы отсутствуют в костях черепа и диплоических венах. Нечувствительными к боли являются также вещество мозга, эпендима и сосудистые сплетения желудочков мозга.

111

**Karpovitch E.I.**

Nizhny Novgorod regional child clinical hospital

**Child headache:  
modern classification,  
clinical details, treatment  
issues**

THE ARTICLE IS DEVOTED TO CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HEADACHES. IT DESCRIBES POSITIVE PROPERTIES OF IBUPROFEN WHICH IS RECOMMENDED FOR RELIEVING PAIN FOR CHILDREN AS YOUNG AS 3 MONTHS OLD.

**KEY WORDS:** CHILDREN, HEADACHE, CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

Предложена вторая редакция Международной классификации ГБ (2003 г.). Согласно данной классификации выделяют следующие основные типы ГБ:

1. Мигрень.
2. Головная боль напряжения.
3. Пучковая (кластерная) головная боль и другие триггерные вегетативные (автономные) цефалгии.
4. Другие первичные головные боли.
5. Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи.
6. Головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и шеи.
7. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями.
8. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой.
9. Головные боли, связанные с инфекциями.
10. Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза.
11. Головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица.
12. Головные боли, связанные с психическими заболеваниями.
13. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли.
14. Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

ГБ — симптом лежащий в основе патологии. Чтобы понять ее причину, полезно охарактеризовать ГБ как изолированные острые, рецидивирующие острые, хронические непрогрессирующие или хронические прогрессирующие (с анамнезом боли более 3 мес). Хотя ГБ может быть первоначальным проявлением мигрени, важно рассмотреть другие возможные причины. Наиболее распространенными причинами острой ГБ являются ОРИ. Реже ГБ может быть также проявлением артериальной гипертензии или гипотензии, черепно-мозговой травмы, нейроинфекции (менингит), острой декомпенсации гидроцефального синдрома, субарахноидального кровоизлияния. У подростков ГБ может возникать и после интенсивной физической нагрузки.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Мигрень — периодически повторяющиеся приступы интенсивной ГБ пульсирующего характера, чаще односторонние, локализующиеся преимущественно в глазнично-лобно-височной области, сопровождающиеся в большинстве случаев тошнотой, иногда рвотой, плохой переносимостью света (фотофобией) и громких звуков, сонливостью, вялостью после приступа. Диагностические критерии мигренозных цефалгий следующие:

- односторонняя локализация ГБ;
- пульсирующий характер боли;
- интенсивность боли, снижающая активность больного и усиливающаяся при физической работе и ходьбе;
- наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь;
- длительность атаки от 4 до 72 часов;
- не менее 5 атак в анамнезе.

Для мигрени с аурой, кроме перечисленных, обязательны следующие признаки:

- ни один симптом ауры не длится более 60 мин;

- полная обратимость одного или более симптомов ауры;
- длительность светлого промежутка между аурой и началом ГБ менее 60 мин.

Согласно современным представлениям в генезе приступа мигрени участвуют центральные и периферические механизмы. Генератором приступа являются серотонинергические и адренергические нейроны верхних отделов ствола головного мозга, которые у больных с мигренью имеют повышенную возбудимость. Результатом пароксизмальной активности этого генератора, передающейся, по-видимому, по многочисленным периваскулярным нервным волокнам в менингеальные артерии, является развитие в них нейрогенного воспаления. Оно обусловлено выделением в стенку артерий вазоактивных пептидов (субстанция Р и нейрокинин А), приводящих к экстравазации плазменных белков, адгезии и агрегации тромбоцитов, активации эндотелия. Возникающее при этом раздражение афферентных чувствительных волокон тройничного нерва передается в его чувствительное ядро, далее в зрительный бугор и корковые отделы чувствительного анализатора, что ведет к формированию болевых ощущений.

До 80% детей с мигренью имеют мигрень в семейном анамнезе. Также в семейном анамнезе обычно отмечается тошнота во время поездок в транспорте.

Эпизоды мигрени могут быть спровоцированы разнообразными факторами, включая стресс, бессонницу, возбуждение, менструацию или реже некоторыми продуктами.

Классическая мигрень характеризуется возникновением ауры до начала ГБ, продолжительностью 5–20 мин. ГБ может возникать немедленно или после интервала длительностью вплоть до 60 мин. Иногда аура может быть единственным проявлением приступа. Аура обычно визуальная и может проявляться как фотопсия (вспышки света), «фортификационный спектр» (зигзагообразный край слепого пятна), черные точки, цветные огоньки, скотома (дефекты поля зрения) или изредка искажением размера (микropsия/ макropsия). Маленькие дети могут испытывать стресс в результате этих эффектов, и им может не хватать словарного запаса для описания испытываемого страдания. С этой целью полезным бывает использование карточек с рисунками, иллюстрирующими типичные варианты зрительной ауры.

Особый интерес представляют у детей заболевания, относящиеся к периодическим синдромам, предшественникам мигрени. К ним относится синдром циклической рвоты. Синдром циклической рвоты представляет собой эпизодические атаки ГБ и рвоты, протекающие достаточно стереотипно. Предложены следующие диагностические критерии синдрома циклической рвоты:

- наличие не менее 5 атак головной боли и рвоты;
- приступы стереотипные, проявляющиеся интенсивной тошнотой и рвотой, длящейся от 1 часа до 5 дней;
- рвота многократная (не менее 4 раз за час);
- в промежутке между атаками самочувствие детей не нарушено;
- отсутствует связь с другими заболеваниями, в том числе и болезнями желудочно-кишечного тракта.

Связь между циклической рвотой и «абдоминальной мигренью» (эпизодическая абдоминальная боль или рвота без выраженной головной боли, сочетающаяся с бледностью и наличием мигрени в семейном анамнезе) яв-

**НУРОФЕН®**  
 ДЛЯ ДЕТЕЙ  
 ИБУПРОФЕН



**2 Вкуса! клубника или апельсин**

- Для детей от 3-х месяцев\*
- Предназначен для снижения повышенной температуры тела
- Применяется при головной боли и мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и других видах боли
- Облегчение состояния при постиммунизационной лихорадке
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Удобство дозировки и облегчение приема лекарства даже для самых маленьких и капризничающих детей

**Облегчение жара, боли  
 и... жизни родителей**



На правах рекламы.  
 Товар сертифицирован.

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

\*Применение препарата у детей от 3 до 6 месяцев возможно только под контролем врача.

ляется спорной. Однако около 20% детей к 10-летнему возрасту испытывают как головную, так и абдоминальную боль.

В последнее время увеличивается число детей с головной болью мышечного напряжения (ГБН). Мышечное напряжение связано с длительным пребыванием ребенка в какой-то одной статической позиции в течении длительного времени (работа с компьютером, видеоигры, занятия в школе). ГБН подразделяется на нечастую эпизодическую, частую эпизодическую и хроническую. Диагностические критерии эпизодической ГБН следующие:

- частота головной боли не чаще одного раз в месяц (до 12 эпизодов в течение года);
- ГБ длится от 30 мин до 7 дней;
- по характеру ГБ билатеральная, давящая, тупая, непальсирующая;
- ГБ не сопровождается тошнотой или рвотой;
- интенсивность ГБ легкая или средняя;
- физическая нагрузка не приводит к усилению головной боли.

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) — вторичная головная боль, связанная с патологией структур шейного отдела позвоночника. Однако точная роль изменений шейного отдела позвоночника в патогенезе ЦГБ изучена недостаточно. Возникновение ЦГБ связывают с доброкачественной суставно-мышечной дисфункцией. В патогенезе ЦГБ играет роль связь ядра тройничного нерва с шейными сегментами. В этом комплексе происходит переключение болевой импульсации, связанной с травмой или воспалением от нейронов первых 3 шейных сегментов (С1–С3) через вставочные нейроны на ядро спинномозгового пути тройничного нерва.

В литературе встречаются различные описания клинической картины ЦГБ: часто боль характеризуется как односторонняя, средней или малой интенсивности, начинающаяся в затылочной области и иррадирующая в лобно-орбитальную область. Приступ длится от нескольких часов до суток и нередко заканчивается спонтанно. Могут отмечаться фоно- и фотофобия, затуманенность зрения, покраснение конъюнктивы, тошнота и рвота. ЦГБ часто сочетается с болями в руке и плече с той же стороны и провоцируется механическими факторами, например пальпацией зоны выхода С2 корешка и длительным пребыванием в одной позе. ГБ зависит от движений головой, возникает ночью и утром. При рентгенографии шейного отдела позвоночника у больных с ЦГБ с большой частотой выявляются врожденные аномалии.

### ДИАГНОСТИКА

Большое значение следует уделять анамнестическим данным и ответить на два основных вопроса: 1) впервые ли у ребенка появились жалобы на ГБ или им ранее не придавали значения и обратились к врачу при усилении или при появлении почти постоянной боли; 2) идет ли речь о первичном или вторичном характере ГБ. Для диагностики этиологических факторов ГБ очень важным является тщательный сбор анамнестической информации, который включает следующие характеристики: время возникновения ГБ, факторы ее провоцирующие или ослабляющие, характеристики ГБ, ее локализацию, частоту приступов. Следует обратить особое внимание на четкое описание каждого приступа. Оценка анамнестических данных и характеристика приступа позволяет врачу выбрать определенные профилактические меры для преду-

ждения приступов у ребенка. При осмотре ребенка необходимо уделить внимание оценке конфигурации и размеров черепа, их соответствия возрастной норме, выявлению болезненных неврологических точек (тригеминальных, теменных, затылочных) болезненных сосудистых точек. Для уточнения локализации головной боли следует обратить внимание на наличие зон гиперестезии и гипостезии. Исследуется состояние вегетативной нервной системы и функции вестибулярного аппарата. Для постановки правильного диагноза необходимо провести клинично-неврологическое, офтальмологическое, инструментальное обследование, а также, в ряде случаев, исследование соматического статуса.

### ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

При лечении ГБ должна быть предусмотрена этиотропная и патогенетическая терапия. Рассматривая вопросы терапии выше описанных болевых синдромов, важно отметить, что часто их патогенетической основой становится разной степени выраженности воспалительная реакция и повышенная чувствительность болевых рецепторов к воспалительным медиаторам. Отсюда вытекает целесообразность назначения препаратов оказывающих комбинированное противоболевое и противовоспалительное действие. В педиатрической практике основными препаратами для купирования боли умеренной интенсивности являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и «простые» анальгетики (парацетамол).

Из группы НПВП в детской практике широкое применение нашел ибупрофен. Важно отметить, что из неопиоидных анальгетиков только ибупрофен и парацетамол официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения для широкого применения в педиатрической практике. Значительным преимуществом ибупрофена по сравнению с другими представителями НПВП является его высокая безопасность, проверенная исследованиями ARAMIS и PAIN. Ибупрофен с 1989 г. разрешен к применению в США в качестве антипиретика детям с 6-месячного возраста. С 1990 г. применяется в Великобритании в качестве антипиретика у детей в виде суспензии «Юнифен». На российском фармацевтическом рынке ибупрофен («Нурофен для детей», Reckitt Benckiser Healthcare, Великобритания) появился с 1997 г. Разработана специальная суспензия этого препарата с апельсиновым вкусом, не содержащая сахара и красителей, которая разрешена к безрецептурному применению. В 5 мл суспензии содержится 100 мг ибупрофена.

В основе действия НПВП лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбоксан. Изофермент ЦОГ-2 экспрессируется только при воспалительных процессах под влиянием провоспалительных цитокинов, значительно активизирует механизм арахидоновой кислоты, повышает синтез простагландинов, высвобождение свободных радикалов. Ингибирование синтеза простагландинов приводит к повышению порога болевой чувствительности рецепторов афферентных нервных волокон по отношению к соответствующим медиаторам (гистамин, серотонин, брадикинин). Отмечено высокое сродство ибупрофена к активному центру ЦОГ-2, чем объясняется его низкая ультракороткая ак-

тивность и высокая степень безопасности в безрецептурных дозах.

Ибупрофен блокирует ЦОГ как в ЦНС (центральный механизм), так и в очаге воспаления (периферический механизм), проявляя двойное болеутоляющее действие — центральное и периферическое. Болеутоляющее действие ибупрофена дозозависимо и проявляется уже в дозе 5 мг/кг. Разработаны разовые и суточные дозы ибупрофена для детей (см. табл.). Оптимальной дозой препарата для купирования приступа ГБ является доза 10 мг/кг каждые 4–6 часов. Критерий эффективности ибупрофена — купирование боли в течение 3–5 часов. Длительность назначения препарата от 3 до 5 дней.

У детей старше 12 лет для купирования сильной ГБ рекомендуется применение комбинированного препарата «Нурофен Плюс», в состав которого входит ибупрофен (200 мг) и кодеина фосфат (12,5 мг). В отличие от ибупрофена, кодеин, второй компонент препарата, оказывает центральное действие. Он способен слабо связывать опиоидные рецепторы и часть его превращается в морфин, имеющий больше сродство к  $\mu$ -1 опиоидным рецепторам мозга. Помимо этого кодеин ингибирует выделение субстанции P — нейропептида, который снижает порог болевого восприятия.

Оба действующих начала препарата хорошо известны, и длительное время применяются в клинической практике. Вместе с тем, их комбинация, обеспечивающая как центральное, так и периферическое действие, является весьма полезной в терапии ГБ, патогенетические механизмы которой включают центральное и периферичес-

**Таблица.** Возрастные разовые и суточные дозы ибупрофена при его применении у детей

Возраст	Разовая доза, мл	Суточная доза, мл
6–12 мес	2,5	7,5–10 ( в 3-4 приема)
1–3 года	5	15 (в 3 приема)
4–6 лет	7,5	22,5
7–9 лет	10	30
10–12 лет	15	45

кое звенья. Важно отметить, что прежде чем приступить к терапии НПВП или другими обезболивающими средствами, необходимо исключить целый ряд серьезных причин ГБ, таких как опухоли головного мозга, менингит, внутримозговые кровоизлияния и т.д.

Таким образом, из препаратов, купирующих умеренный болевой синдром, в детской практике хорошо зарекомендовал себя ибупрофен, препарат из группы НПВП. Ибупрофен рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для применения в педиатрии у детей с 3-месячного возраста по рекомендации врача и с 6-ти месяцев для безрецептурного отпуска. У детей старше 12 лет для купирования сильной ГБ рекомендуется применение комбинированного препарата, содержащего ибупрофен и кодеин. Данные препараты обладают высокой эффективностью и безопасностью с минимумом побочных эффектов.

## Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2008 года\*

**125 лет** — первый в России санаторий для хронически больных детей (Гатчина, 1883).

**75 лет** — «Учебник детских болезней» (М.С. Маслов, 1933).

**75 лет** — «Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста» (М.А. Скворцов, 1933).

**50 лет** — «Высшая нервная деятельность ребенка» (Н.И. Красногорский, 1958).

**13 февраля** — 50 лет со дня смерти Александры Ивановны ДОБРОХОТОВОЙ (1884–1958), российского педиатра-инфекциониста, члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1922–1958 гг. — заведующая отделом детских инфекций в Институте охраны материнства и младенчества (ныне Научно-исследовательский Институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН). Одновременно (1935–1950) — заведующая кафедрой педиатрии 3-го Московского медицинского института и главный педиатр МЗ СССР (1945–1952).

**23 февраля** — 80 лет со дня рождения Галины Михайловны САВЕЛЬЕВОЙ, российского акушера-гинеколога, академика РАМН, Заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии (1986). С 1969 г. — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова

(ныне — Российский государственный медицинский университет). Одна из основоположников отечественной перинатологии. Основные исследования посвящены применению методов объективного изучения состояния плода и новорожденного (фонокардиография, кардиотокография, УЗИ); патофизиологии и перинатальной патологии центральной нервной системы плода и новорожденного, изосерологической несовместимости матери и плода.

**16 марта** — 125 лет со дня рождения Александра Алексеевича КОЛТЫПИНА (1883–1942), российского педиатра, заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1927–1931 гг. заведовал кафедрой болезней грудного возраста, в 1931–1938 гг. — кафедрой детских болезней педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института (ныне Российский медицинский университет), в 1938–1942 гг. был научным руководителем Центрального педиатрического института Наркомздрава РСФСР.

**19 апреля** — 150 лет со дня рождения Яноша БОКАЯ (1858–1937), венгерского педиатра, академика (1923). Его перу принадлежат ценные труды о детских заразных болезнях, среди которых наибольшую известность получила монография об интубации при дифтерии (1908).

**19 мая** — 75 лет со дня рождения Вилена Арменовича АСТАЦАТРЯНА (1933–2006), армянского педиатра, члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки. С 1971 г. — заведующий кафедрой педиатрии Ереванского медицинского института (ныне Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци), одновременно ректор этого института (1975–1987).

**28 июня** — 85 лет со дня рождения Юрия Федоровича ИСАКОВА, российского детского хирурга, академика РАМН, вице-президента РАМН (1989–2001), заслуженного деятеля науки. С 1966 г. — заведующий кафедрой детской хирургии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне Российский медицинский университет) и одновременно (1966–1987) — начальник Главного управления учебных заведений, заместитель министра здравоохранения СССР, с 1990 г. — руководитель Центра детской хирургии, анестезиологии и реанимации РФ. В 1966–1982 гг. — главный детский хирург МЗ СССР, с 1992 г. — главный детский хирург МЗ РФ.

\* Составители: Н.П. Воскресенская. Под редакцией профессора М.Б. Мирского // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. Тематический выпуск. — М., 2007.

**С.В. Макаревич**

Детская городская поликлиника № 6, Барнаул

## Оптимизация секретолитического лечения острых синуситов

ИЗУЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СИНУПРЕТ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ СИНУСИТОМ, КАК СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩЕГО СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ СИНУСИТАХ, НАПРАВЛЕННАЯ НА УЛУЧШЕНИЕ ДРЕНАЖНОЙ И ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ОКОЛОНОСОВЫХ СИНУСОВ, ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ СИНУСИТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ОСТРЫЙ СИНУСИТ, СЕКРЕТОЛИТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ.**

**Контактная информация:**

Макаревич Светлана Владимировна,  
участковый врач-педиатр детской  
городской поликлиники № 6 Барнаула  
Адрес: 656011, Барнаул,  
пр. Ленина, д. 114,  
тел. (3852) 77-22-37  
Статья поступила 04.05.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

116

Одними из наиболее частых заболеваний, ассоциированных с острой респираторной инфекцией (ОРИ), являются синуситы, которые регистрируются у 5–10% больных ОРИ и отличаются склонностью к рецидивам и в 10–15% случаев принимают хроническое течение [1]. Острое воспаление околоносовых пазух встречается наиболее часто, и наблюдается во всех возрастных группах детей, начиная с периода новорожденности. В некоторых исследованиях приводятся сведения, что 75% случаев затяжного насморка у детей приходится именно на синуситы [2, 3].

Развитие синусита у детей с ОРИ, независимо от вида возбудителя, связано, главным образом, с нарушениями функционального состояния мерцательного эпителия, вентиляции и дренажа околоносовых пазух вследствие обструкции естественных соустьев [3].

Восстановление дренажа и вентиляции околоносовых пазух достаточно часто проводится травматическим, болезненным, сопряженным с риском инфицирования вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С, методом пункционного дренирования. Поиск неинвазивных, и вместе с тем, эффективных методов лечения острых синуситов в амбулаторной практике является актуальной задачей на современном этапе [4–6].

Ниже представлены результаты наблюдения за 42 детьми в возрасте от 2 до 15 лет с клиническими признаками острого синусита. Изолированное поражение верхнечелюстных синусов было установлено у 13 (31%) детей, решетчатого лабиринта — у 9 (21%) детей, сочетанное воспаление этих пазух у 20 (48%) детей. Синуситы лобных и клиновидных пазух не регистрировались. По характеру воспалительного процесса преобладали серозные синуситы — 29 (69%) случаев, гнойные синуситы диагностированы у 13 (31%) детей. Диагностика синусита основывалась на жалобах, данных анамнеза заболевания, объективного осмотра, результатах риноскопии, рентгенологического исследования околоносовых пазух. Рентгенологическое исследование проведено 34 (81%) пациентам.

Эффективность комбинированного фитопрепарата Синупрет (Бионорика АГ, Германия) оценивалась на основе сравнительного анализа в двух группах детей. Основную группу ( $n = 22$ ) составили дети, которым в дополнение к обычной терапии синусита был назначен фитопрепарат в возрастных дозах (в возрасте до 3 лет — 10 кап., до 5 лет — 15 кап., до 8 лет — 25 кап., старше 8 лет — 1 драже 3 раза в день). Препарат дети получали в течение 14 дней. В контрольную группу ( $n = 20$ ) были включены дети, получавшие только обычное лечение синусита. Терапевтическое лечение включало антибактериальную терапию (местную в 100%, системную в 78% случаев); промывание носовой полости физиологическим раствором натрия хлорида. Назальные деконгес-

**S.V. Makarevich**

Children's Municipal Polyclinic № 6, Barnaul

### Optimization of secretolytic treatment of acute sinusitis

EFFICIENCY OF SINUPRET IN CHILDREN WITH ACUTE SINUSITIS AS A DRUG WITH SEROLYTIC ACTION, IS STUDIED. IT IS ESTABLISHED THAT SECRETOLYTIC THERAPY IN CASE OF ACUTE SINUSITIS, AIMED AT THE IMPROVEMENT OF DRAINAGE AND VENTILATION FUNCTION OF PARANASAL SINUSES, IS ONE OF THE POTENTIALLY PRODUCTIVE DIRECTIONS OF NON-INVASIVE METHODS OF TREATMENT OF ACUTE SINUSITIS.

**KEY WORDS: CHILDREN, ACUTE SINUSITIS, SECRETOLYTIC TREATMENT.**

танты назначались только пациентам контрольной группы, длительностью не более 5–7 дней. Промывание полости носа по методу Proetz (метод перемещения жидкости) проведено врачом-отоларингологом 6 (27%) пациентам из основной группы и 8 (40%) из контрольной. В периоде стабилизации состояния 81% пациент прошли курс физиотерапевтического лечения (УФО, СВЧ, УВЧ).

Результаты оценивались по следующим критериям: объем выделений, степень затруднения носового дыхания, степень отека слизистой оболочки полости носа, регрессия симптомов интоксикации (головная боль, утомляемость, гипертермия и др.). Оценка результатов лечения проводилась на 4-й, 8-й и 12-й день лечения, по необходимости наблюдение продлевалось до 16–18 дня.

Значительное уменьшение выделений из носа, улучшение реологических свойств слизи, уменьшение затруднения носового дыхания в основной группе наблюдалось на 4 день лечения у 14 (64%) пациентов, на 8 день — у 7 (35%). В контрольной группе данный эффект получен к 8-му дню у 13 (65%) пациентов, к 12 дню еще у 4 (20%) детей. К 12-му дню наблюдения симптомы затруднения носового дыхания и умеренно выраженные слизистые выделения из носа сохранялись у 4 (18%) пациентов основной группы и 10 (50%) детей контрольной. Уменьшение симптомов интоксикации, самочувствие пациентов имели такую же динамику. Выздоровление к 12-му дню наблюдения было отмечено у 82% детей основной группы и только у 50% детей контрольной. Необходимость в пункционном лечении околоносовых пазух возникла в отношении 2 (9%) детей основной группы и 5 (25%) детей контрольной. Переносимость фитопрепарата была отличной, побочных реакций не наблюдалось ни в одном случае. Пациентами и (или) их родителями хорошая и отличная оценка терапии фитопрепаратом была дана в 96% случаев.

Таким образом, применение фитопрепарата Синупрет в составе комбинированной терапии острого синусита позволяет добиться более быстрой положительной динамики объективных и субъективных симптомов заболевания. Секретолитическое действие фитопрепарата улучшает и в итоге нормализует состав и реологические свойства назальной слизи, тем самым, обеспечивая эффективный атравматичный дренаж пазух и полостей носа. Назначение фитопрепарата с первых дней заболевания позволяет предотвратить необходимость пунктирования околоносовых пазух, что вместе с хорошей переносимостью и высокой терапевтической эффективностью позволяет рекомендовать препарат к широкому применению в амбулаторной педиатрической практике.

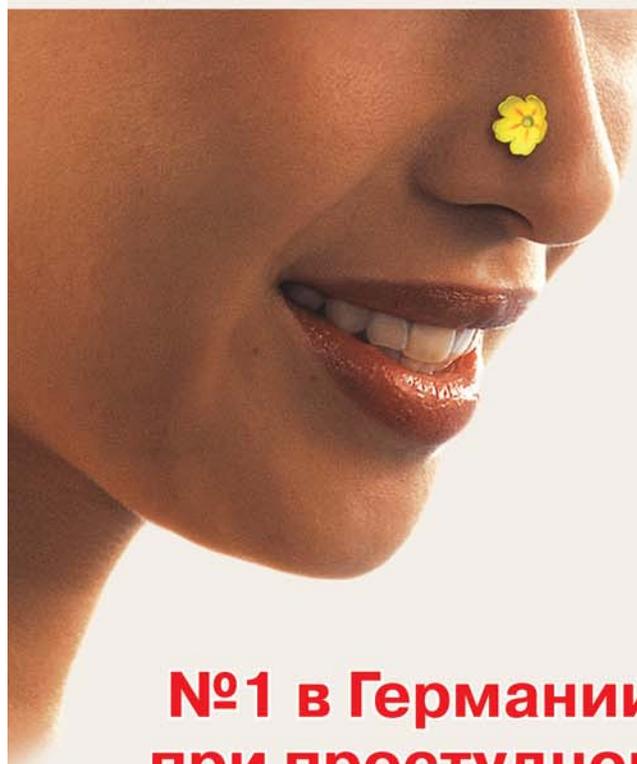
#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Носуля Е.В. Острый синусит в практике врачей различных специальностей. Методические рекомендации. — М., 2004. — С. 7.
2. Рязанцев С.В. Методы диагностики заболеваний полости носа и глотки. Методические рекомендации. — М., 2004. — С. 12–13.
3. Богомильский М.Р. Диагностика и эмпирическое лечение синуситов у детей // Лечащий врач. — 2000. — № 1. — С. 34–38.
4. Тарасов А.А., Каманина Е.И., Крюков А.И. и др. Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 70–82.
5. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis // Pediatrics. — 2001. — V. 108, № 3. — P. 798–808.
6. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» — М., 2004. — С. 33.

phytoneering

Раскрывая силу растений

# Синупрет®



Растительный лекарственный препарат  
Пер. уд. П. № 014247/01, 014247/02 от 28.03.07

## №1 в Германии при простудном насморке и риносинусите!

### Комплексное действие:

- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- секретолитическое
- противовирусное

Может применяться  
с двухлетнего возраста



  
**BIONORICA®**  
The phytoneering company

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)

**Т.Н. Ёлкина, Е.А. Суровикина**

Новосибирский государственный медицинский университет

## Сочетанное применение пресной и кисломолочной смеси у детей первого полугодия жизни с функциональными нарушениями пищеварения

ЧАСТОТА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ, ОЧЕНЬ ВЕЛИКА. В СТАТЬЕ РАССМОТРЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АДАПТИРОВАННЫХ МОЛОЧНЫХ ФОРМУЛ «НУТРИЛАК 0–6» И «НУТРИЛАК КМ» С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ УКАЗАННЫХ НАРУШЕНИЙ БЕЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ДЕТИ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ, АДАПТИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ СМЕСИ.

118

### Контактная информация:

Ёлкина Татьяна Николаевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой поликлинической  
педиатрии Новосибирского  
государственного медицинского  
университета  
Адрес: 630076, Новосибирск,  
Красный проспект, д. 52,  
тел. (383) 229-10-72  
Статья поступила 05.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Первый год жизни ребенка — период, когда происходит интенсивное физическое, психическое, моторное развитие. Питание является ключевым фактором, влияющим на формирование здоровья младенца. Для ребенка данной возрастной группы оптимальным является исключительно грудное молоко биологической матери. Оно содержит компоненты, которые обеспечивают не только нормальный рост и развитие малыша, но и влияют на становление местного и гуморального звеньев иммунитета, предупреждают развитие «метаболического стресса», атопии и заболеваний органов пищеварения [1–3]. Во многом это связано с реализацией бифидогенного действия компонентов грудного молока, в том числе с их влиянием на микробный пейзаж кишечника. Известно, что к концу 1-го мес жизни у ребенка, получающего грудное вскармливание, бифидобактерии становятся доминантной микрофлорой кишечника, тогда как у детей, находящихся на искусственном вскармливании, микробный пейзаж отличается большим разнообразием и пониженным содержанием бифидобактерий. При нарушениях микроэкологии нижних отделов пищеварительного тракта, дефиците бифидофлоры и лактобактерий, беспрепятственном заселении кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами возникают условия для снижения общей резистентности организма, нарушаются резорбция и усвоение питательных веществ, появляются клинические признаки различных функциональных нарушений пищеварения — таких, как запор, кишечная колика, метеоризм и др. [4, 5]. Частота указанных симптомов у детей первых месяцев жизни находящихся на искусственном вскармливании велика [6, 7]. Одним из способов нормализации и поддержания кишечной микрофлоры ребенка первого года жизни, лишенного возможности получать грудное молоко, является введение в рацион продуктов, обладающих бифидогенными свойствами [8, 9].

**T.N. Yolkina, Ye.A. Surovikina**

Novosibirsk State Medical University

**Joint effect of the fresh and fermented milk formula among 6 months aged infants, suffering from the functional digestion disorders**

RECURRENCE OF THE FUNCTIONAL DIGESTION DISORDERS AMONG 6 MONTHS AGED INFANTS, UNDERTAKING ARTIFICIAL FEEDING, IS EXTREMELY HIGH. THE ARTICLE REVIEWS THE FINDINGS ON THE APPLICATION OF THE ADAPTED MILK FORMULAS NUTRILAK 0–6 AND NUTRILAK KM COMBINATION TO CORRECT THE ABOVE-SAID DISORDERS WITHOUT DRUG INTERVENTION.

**KEY WORDS:** FUNCTIONAL DIGESTION DISORDERS, 6 MONTHS AGED INFANTS, ADAPTED FERMENTED MILK FORMULAS.

Еще в начале XX века И.И. Мечников впервые отметил способность определенных микроорганизмов, содержащихся в кисломолочных продуктах, вытеснять из кишечника болезнетворные гнилостные бактерии [10]. Установлено, что многие из бактерий-пробиотиков осуществляют защиту организма, образуя барьер, препятствующий прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника, и увеличивают эффективность иммунного ответа. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях доказан пробиотический эффект *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus termophilus*, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium bifidum* и др. [7, 11, 12].

Преимуществом кисломолочных продуктов, помимо пробиотической активности, является улучшение расщепления лактозы под влиянием ферментов молочнокислых микроорганизмов и более высокая усвояемость белка, обусловленная усилением протеолиза как результат кисломолочного брожения. Есть мнение о некотором снижении антигенных свойств белков коровьего молока в связи с их частичным разрушением в ходе кисломолочного брожения [4]. В России несколько десятилетий назад в питании детей раннего возраста широко использовался кефир, разведенный крупяными отварами («В-кефир»). Разработки последних лет позволили создать современные адаптированные кисломолочные формулы для детей первого года жизни с уникальными свойствами кисломолочных продуктов, приближенные по составу к грудному женскому молоку [3, 4, 13].

С целью оценки эффективности коррекции функциональных нарушений пищеварения у детей первого года жизни проведена апробация сочетанного применения детских молочных смесей «Нутрилак 0–6» и «Нутрилак КМ».

«Нутрилак 0–6» — адаптированная начальная пресная молочная смесь, белковый компонент которой представлен преимущественно сывороточным протеином (60%) и составляет 1,4 г на 100 мл готовой смеси; смесь обогащена таурином. Жировой компонент состоит из растительных (кукурузное, подсолнечное, кокосовое, соевое) масел и составляет 3,6 г/100 мл, соотношение линолевой и  $\alpha$ -линоленовой полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) — 9:1. В продукт введен L-карнитин. Углеводный компонент (7,5 г/100 мл) представлен лактозой и мальтодекстрином. Минеральный и витаминный состав соответствует физиологическим потребностям ребенка. Энергетическая ценность продукта составляет 68 ккал/100 мл, осмолярность — 290 мосм/кг.

«Нутрилак КМ» — адаптированная универсальная кисломолочная смесь, полученная путем ферментации основы штаммами молочнокислых бактерий (*L. acidophilus*, *S. termophilus*), в состав которой введены *B. lactis* в количестве  $10^9$  живых бактерий. Основу составляет смесь, включающая 1,5 г белка на 100 мл, обогащенного сывороточным протеином (50%), 3,4 г/100 мл жиров (соотношение линолевой и  $\alpha$ -линоленовой ПНЖК — 9:1), 7,4 г/100 мл углеводов, представленных лактозой и мальтодекстрином, а также оптимальное количество и соотношение микроэлементов и витаминов. Смесь обогащена таурином, карнитином, холином, инозитолом. Осмолярность составляет 270 мосм/кг; калорийность — 67 ккал/100 мл.

В исследование были включены 20 детей в возрасте 1–3,5 мес (средний возраст детей — 2 мес, 45% мальчиков). Все младенцы находились на искусственном вскармливании, средний возраст перевода на искусственное вскармливание составил 3 нед; причиной перевода чаще (80%) была вторичная гипогалактия. Критериями отбора в группу исследования были отсутствие выраженных проявлений перинатального поражения головного мозга или соматических заболеваний, нормальное физическое и пси-

хомоторное развитие, отсутствие клинических симптомов атопического дерматита, согласие родителей на участие в исследовании. Все дети до начала исследования получали стартовые молочные формулы для здоровых детей; у всех был функциональный запор (табл. 1). Более чем у половины детей выявлено сочетание различных вариантов пищеварительных дисфункций.

На протяжении 2 мес ежедневный рацион детей состоял из 2 смесей — «Нутрилак 0–6» и «Нутрилак КМ» в соотношении 2:1 (в соответствии с методическими указаниями [5]); другие молочные формулы и блюда прикорма не вводили. Родители всех младенцев ежедневно заполняли специальный дневник, в котором отмечали собственные наблюдения, суточный объем питания, характеристику стула. Всех младенцев еженедельно осматривал педиатр. В рамках диспансеризации всем детям делали общий анализ крови и мочи. Перевод детей на новое питание проводили постепенно, в течение 7 дней. Отказ детей от новой молочной смеси не зафиксирован. Мать одного ребенка, несмотря на рекомендации, ввела новое питание одномоментно, что спровоцировало интенсивные срыгивания, и ребенок был исключен из исследования. Дети были осмотрены врачом в соответствии с разработанной программой. У одного ребенка в начале исследования появились сухость и ограниченное шелушение кожных покровов. Данные симптомы носили временный характер и были устранены с помощью гипоаллергенных средств ухода за кожей.

Еженедельная и ежемесячная прибавка массы и длины тела у детей соответствовали возрасту (табл. 2), индекс упитанности Чулицкой ( $21 \pm 1$  в середине и  $23 \pm 2$  — в конце исследования) свидетельствовал о достаточности питания при использовании сочетания молочных смесей «Нутрилак 0–6» и «Нутрилак КМ». Оценка антропометрических данных показала, что длина и масса тела у большинства детей (85%) на протяжении всего периода наблюдения соответствовали 25–75 перцентильям, а у 3 малышей были в пределах 6-го коридора перцентильных таблиц. Показатели психомоторного развития всех детей соответствовали возрасту.

За время наблюдения случаев острых заболеваний у детей не отмечено; уровень гемоглобина ( $134 \pm 11$  г/л), эритроцитов ( $4,20 \pm 0,47$  млн кл./мм<sup>3</sup>) и эозинофилов ( $2 \pm 1\%$ ) в периферической крови, а также показатели общего анализа мочи соответствовали возрастным нормам.

Особое внимание было уделено оценке выявленных у всех детей симптомов функциональных нарушений пищеварения (см. табл. 1). При изменении рациона запор стал значительно более редким (средняя частота стула составила  $1,5 \pm 1$  раза в сут), а через 3 нед использования комбинации начальной пресной и универсальной кисломолочной смеси полностью исчез. Родители 6 детей отметили данный эффект уже на 2–3-и сут от начала исследования.

До начала исследования большинство детей страдали от колик (70%), которые часто сочетались с запором (65%) и срыгиваниями (10%). Перевод младенцев на новое питание и введение в рацион адаптированного кисломолочного продукта привели к снижению частоты, а затем — к купирова-

**Таблица 1.** Частота симптомов функциональных нарушений пищеварения

Симптомы и нарушения	В начале исследования, абс. (%)	В динамике, абс. (%)
Запор	20 (100)	–
Колика	14 (70)	1 (5)
Срыгивания	6 (30)	–

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей\*

Возраст в начале исследования, мес	Прибавка за 1-й мес		Прибавка за 2-й мес	
	масса тела, г	длина тела, см	масса тела, г	длина тела, см
1	780	3,0	840	3,0
1,5	720	2,5	810	3,0
2	790	3,0	820	2,5
2,5	890	2,5	860	2,5
3	820	2,5	890	2,0
3,5	750	2,5	710	2,0
Всего	790	2,8	820	2,3

Примечание:

\* — результаты представлены в виде среднего значения

нию симптомов кишечной колики, при этом динамика в основном была тесно связана с прекращением запора. Родители одного пациента отмечали у него эпизодические колики на протяжении всего периода исследования при снижении их частоты.

У 6 (30%) детей при включении в исследование были срыгивания интенсивностью 1–2 балла. Средний возраст в этой подгруппе составил 1,8 мес. У всех пациентов имелись сочетанные симптомы функциональных нарушений ЖКТ. У одного ребенка при переводе на новое питание временно увеличилась интенсивность срыгиваний (от 1 до 2 баллов). При наличии срыгиваний врач рекомендовал использование постуальной терапии и увеличение частоты кормлений с уменьшением объема разовых порций. Дополнительную коррекцию и введение загустителей и лечебных молочных смесей не проводили. К концу 2-й нед наблюдения только у 2 детей сохранялись редкие эпизоды необильных срыгиваний, но и они полностью исчезли к концу исследования.

Таким образом, высокая частота функциональных нарушений пищеварения у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, свидетельствует о том, что грудное материнское молоко является единственным питанием, максимально соответствующим особенностям детского организма. Оптимальным способом купирования пищеварительных дисфункций являются изменение пищевого рациона и введение продукта, значимого влияющего на пищеварение и максимально приближенного по составу и свойствам к грудному женскому молоку. Проведенное исследование показало, что комбинация детских молочных смесей «Нутрилак 0–6» и «Нутрилак КМ» является полно-

ценным питанием для младенцев с функциональными нарушениями ЖКТ. Указанные формулы в соотношении 2:1 хорошо усваиваются, удовлетворяют физиологические потребности детей первого полугодия жизни в основных нутриентах и энергии, положительно влияют на пищеварение и обеспечивают нормальное физическое и психомоторное развитие. Использование сочетания смесей позволяет без применения медикаментов купировать функциональные нарушения пищеварения у младенцев, лишенных возможности получать грудное женское молоко. Этот эффект обусловлен особенностями состава и свойствами адаптированного универсального кисломолочного продукта «Нутрилак КМ», полученного путем ферментации основы молочной формулы штаммами молочнокислых бактерий (*L. acidophilus*, *S. termophilus*) и введением *B. lactis*. Благодаря своему составу, данная смесь оказывает пробиотическое действие и нормализует микробиоценоз кишечника, легко усваивается и значительно улучшает пищеварение. Использование смеси продолжает отечественные традиции питания детей раннего возраста кисломолочными продуктами и не противоречит современным принципам использования в рационе младенцев смесей, максимально приближенных к грудному молоку по составу и свойствам. Динамическое наблюдение за детьми первого года жизни, получавшими комбинацию адаптированного пресного и кисломолочного продукта, показало их высокую эффективность в коррекции функционального запора и колик. Подобное сочетание адаптированных формул является одним из вариантов диетологической коррекции функциональных нарушений пищеварения младенцев, находящихся на искусственном вскармливании.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Захарова И.Н., Коровина Н.А. Современные подходы к адаптации молочных смесей для вскармливания здорового ребенка первого года жизни. — М.: Медицина, 2003. — С. 16.
- Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. и др. Характеристика, предназначение и оценка клинической эффективности отечественных детских молочных смесей // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 44–49.
- Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Пашкевич В.В. и др. Основы искусственного вскармливания. — М., 2005. — С. 14.
- Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. Часть II. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 353–363, 662.
- Современные представления о вскармливании детей первого года жизни / Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. — М., 2005. — С. 32.
- Корниенко Е.А., Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Заболевания органов пищеварения, детские болезни, 5-е изд. — С.-Пб., 2001. — С. 326.
- Нетребенко О.К. Питание и развитие иммунитета у детей на разных видах вскармливания // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 50–56.
- Кешиян Е.С. Вскармливание детей первого года жизни. Лекция для врачей. Ч. I // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2005. — Т. 1, № 1. — С. 70–75.
- Кешиян Е.С. Вскармливание детей первого года жизни. Лекция для врачей. Ч. II // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2005. — Т. 2, № 2. — С. 57–63.
- Общая нутрициология / Под ред. А.Н. Мартинчика, И.В. Маева, О.О. Янушевича. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — С. 114–116, 392.
- Микрофлора пищеварительного тракта / Под ред. А.И. Хавкина. — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — С. 171–368, 416.
- Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы // Детская гастроэнтерология. — 2007. — Т. 1, № 7. — С. 2–4.
- Тихомирова О.В., Бехтерева М.К. Питание ребенка: современные подходы к профилактике и лечению кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — СПб., 2005. — С. 95.

# Нутрилак®

детские молочные смеси

С ПРЕБИОТИКАМИ И НУКЛЕОТИДАМИ

*Питание без проблем!*

Товар сертифицирован. На правах рекламы. Информация только для медицинских работников!

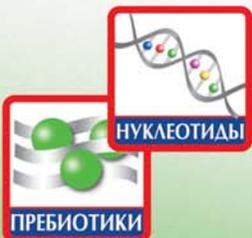


## Нуклеотиды + Пребиотики оптимальный выбор для роста и развития

Укрепление иммунитета

Обеспечение роста и психомоторного развития

Профилактика дисбактериоза и нарушений пищеварения



Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться только врачом-педиатром.



Разработано: ЗАО „Компания “Нутритек”, ГУ Научный центр здоровья детей РАМН  
ООО „ТК НУТРИТЕК „Детское и специальное питание” Т.: (495) 730-40-73, [www.nutritek.ru](http://www.nutritek.ru)

Р.М. Файзуллина<sup>1</sup>, Э.Т. Хусаинова<sup>2</sup>, А.А. Исмагилова<sup>1</sup>, М.А. Рахматуллина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Управление здравоохранения администрации городского округа, Уфа

## Опыт применения высоко гидролизированных молочных смесей в питании детей грудного возраста с атопическим дерматитом

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЕ ПЕДИАТРИИ — ДИЕТОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (АТД). В СТАТЬЕ ОБОБЩЕН СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОГО ГИДРОЛИЗА КАЗЕИНА КОРОВЬЕГО МОЛОКА («НУТРАМИГЕН» И «ПРЕГЕСТИМИЛ») ДЛЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ АТД И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ БОЛЕЗНИ. НАИЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ УКАЗАННЫХ СМЕСЕЙ ПОКАЗАНА ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 6 МЕС. КРОМЕ ТОГО, В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСКАРМЛИВАНИЯ ОТМЕЧЕНО СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА SCORAD, НОРМАЛИЗАЦИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАБЛЮДЕНИЯ ПОЗВОЛЯЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬ МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОГО ГИДРОЛИЗА КАЗЕИНА КОРОВЬЕГО МОЛОКА ДЛЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С АТД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ.

122

### Контактная информация:

Хусаинова Эльвина Талгатовна,  
заместитель начальника управления  
по детству и родовспоможению  
Управления здравоохранения  
администрации городского округа г. Уфы  
Адрес: 450096, Уфа,  
ул. Орловская, д. 33,  
тел. (3472) 79-06-44  
Статья поступила 01.07.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Атопический дерматит (АтД) — аллергическое заболевание кожи, возникающее в раннем детском возрасте при наследственной предрасположенности к атопии. АтД присуще хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации очагов воспаления; заболевание характеризуется кожным зудом и обусловлено гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1, 2]. АтД может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и, как и любое другое хроническое заболевание, приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи, обуславливает ухудшение качества их жизни.

Показатели заболеваемости АтД среди детей в развитых странах колеблются от 6 до 35% и имеют тенденцию к увеличению [3]. АтД часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями — такими, как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями [4–6]. Пищевые аллергены считаются основным фактором, обуславливающим реализацию предрасположенности к АтД. Причем у 70–89% детей наблюдается аллергия на коровье молоко, у 40–70% — на яйцо, у 30–60% — на сою, у 12–36% — на рыбу, у 25–40% — на злаки [7–9]. Высокая сенсibilизирующая способность коровьего молока и его роль в питании детей первого года жизни выдвинули его на одно из первых мест среди этиологических факторов АтД. Аллергия к белкам коровьего молока у детей первого года жизни представляет собой особую проблему, так как именно молочное питание является в этом возрасте основным.

Молоко входит в состав многих пищевых продуктов: хлеба, сдобного теста, майонеза, конфет, мороженого и др. При выраженной сенсibilизации даже

R.M. Faizulina<sup>1</sup>, E.T. Husainova<sup>2</sup>, A.A. Ismagilova<sup>1</sup>,  
M.A. Rachmatulina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Medical Department of Ufa City Administration

**Experience in using highly hydrolyzed milk formulas in nutrition of infants with atopic dermatitis**

THE ARTICLE REVIEWS AN URGENT PROBLEM OF PEDIATRICS, ALIMENTARY THERAPY OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS (ATD). THE ARTICLE SUMMARIZES THE AUTHOR'S EXPERIENCE OF USING MILK FORMULAS BASED ON HIGHLY HYDROLYZED COW'S MILK CASEIN (NUTRAMIGEN AND PREGESTIMIL) FOR ALIMENTARY THERAPY OF INFANTS WITH MEDIUM GRAVE AND GRAVE ATD AND GASTROINTESTINAL PRESENTATION OF FOOD ALLERGY DURING THE ACUTE PERIOD. THE BEST TOLERANCE OF THE ABOVE MENTIONED FORMULAS IS RECOMMENDED FOR INFANTS UNDER 6 MONTHS. BESIDES, IT IS OBSERVED THAT FEEDING RESULTS IN REDUCED SCORAD INDEX, NORMALIZED CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT, ENHANCED INDICES OF FUNCTIONAL STATUS OF ALIMENTARY SYSTEM. THE ANALYSIS OF OBSERVATION RESULTS PERMITS TO RECOMMEND MILK FORMULAS BASED ON HIGHLY HYDROLYZED COW'S MILK CASEIN FOR ALIMENTARY THERAPY OF INFANTS UNDER 12 MONTHS, SUFFERING FROM ATD.

**KEY WORDS:** INFANTS UNDER 12 MONTHS, ATOPIC DERMATITIS, ALIMENTARY THERAPY.

следы молока могут вызвать аллергическую реакцию. Так, сыры состоят в основном из казеина, но содержат и определенную долю альбумина; сливочное масло также имеет примесь белков молока. Это следует учитывать при введении прикорма ребенку с аллергией к коровьему молоку.

Доказано, что чем раньше будут исключены из питания непереносимые пищевые продукты, тем успешнее окажется лечение и тем быстрее эти продукты можно будет вновь ввести в рацион ребенка. Риск возникновения новых, возможно, более тяжелых аллергических реакций, довольно высок при попытке заменить смеси на основе коровьего молока на кисломолочные, козье молоко, так как белок в них не гидролизован и сохраняет выраженные антигенные свойства. Отсюда высокая вероятность перекрестной аллергической реакции [8]. Кроме того, существует практика перевода детей с АТД на жесткую «гипоаллергенную» диету, при которой не компенсируются потребности в пищевых ингредиентах и витаминах, что сказывается на течении болезни. Организация питания ребенка с АТД — очень сложный и ответственный раздел терапии, и именно с него необходимо начинать весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Высокая распространенность АТД у детей раннего возраста, особенности клинического течения болезни, приводящие к хронизации процесса, нарушению качества жизни пациентов и членов их семьи, сложности подбора и недостаточная эффективность терапии являются основанием для усовершенствования программ лечения, особенно в раннем детском возрасте.

Целью настоящей работы была оценка клинической эффективности диетотерапии смесью на основе высоко гидролизованного молочного белка казеина у детей первого года жизни на амбулаторно-поликлиническом этапе их лечения. В исследование были включены 40 детей. Основную, 1-ю группу, составили 30 детей в возрасте от 1 мес до 1 года с АТД, которые были переведены на вскармливание молочными смесями на основе высоко гидролизованного белка казеина коровьего молока «Нутрамиген» и «Прегестимил» (МидДжонсон, Голландия). Во 2-й, контрольной, группе было 10 детей с АТД того же возраста, получавших вскармливание адаптированными молочными смесями на основе частично гидролизованного сывороточного белка коровьего молока.

Критериями включения детей в исследование были:

- нахождение на искусственном вскармливании;
- возраст 1–12 мес;
- верифицированный диагноз АТД или пищевой аллергии, доказанная аллергия к коровьему молоку — для пациентов 1-й и 2-й групп;
- индекс SCORAD, оцененный за последние 72 ч — не менее 30 баллов;
- отсутствие других серьезных заболеваний;
- неэффективность проводившейся ранее комплексной терапии, в том числе диетотерапии;
- для 1-й группы — согласие родителей на участие в исследовании.

Исследование длилось 8 нед; проявления дерматита регистрировали родители (1 раз в неделю) и врач (1 раз в 2 нед) в рабочей карте. При этом до и после исследования проводили общий анализ крови, анализ кала — 3-кратно (до начала исследования, через 1 мес и через 2 мес), а также оценку физического развития детей центильным методом (до и через 8 нед лечения), взвешивание ребенка (1 раз в 2 нед).

Верификацию диагноза АТД проводили в соответствии со стандартами, принятыми в аллергологии, а степень тяжести болезни определяли по индексу SCORAD [1, 2]. Динамика индекса SCORAD была основным методом объектив-

ной оценки эффективности проводимой терапии. Шкала SCORAD, являющаяся цифровым выражением балльной оценки степени выраженности поражения кожи высчитывается по формуле:  $A/5 + 7B/2 + C$ , где:

A — распространенность поражения кожи (в %);

B — интенсивность признаков поражения, в баллах от 0 до 3 (эритема, отек/образование папул, мокнутие/корки, эксфолиация, лихенификация, сухость непораженных участков кожи);

C — субъективные симптомы: зуд + потеря сна (выраженность каждого из субъективных симптомов — от 0 до 10 баллов). У всех детей до начала лечения индекс SCORAD был не менее 30 баллов.

До начала диетотерапии дети получали антигистаминные препараты, наружное лечение, в том числе гормональными мазями коротким курсом, и гипоаллергенную диету. При этом случаев полного клинического эффекта не было. Основным критерием для родителей при переводе ребенка на лечебное питание была недостаточная эффективность ранее проводившейся терапии, хотя дети получали комплексное лечение (гипоаллергенная диета, антигистаминные препараты, наружная терапия). Родители были ознакомлены с тем, что смеси «Нутрамиген» и «Прегестимил» характеризуются особыми органолептическими свойствами (горьковатый вкус), и что при приеме смесей могут изменяться характер и окраска стула у детей. При каждом визите врач выяснял у родителей ребенка, не отмечались ли ими какие-либо побочные или нежелательные явления: эти данные фиксировались в регистрационной форме.

Поскольку у многих детей с АТД, особенно с аллергией к белку коровьего молока, имелись гастроинтестинальные проявления аллергии, с учетом выраженности данного синдрома и изменений копрограммы 20 детей 1-й группы получали смесь «Нутрамиген», а 10 — «Прегестимил». У 1/3 части пациентов данной группы были признаки грубых нарушений пищеварения: обнаруживались непереваренная клетчатка, зерна крахмала, мышечные волокна (степень выраженности +++ или ++++), а также появление слизи, эпителиальных клеток. Подобные признаки наблюдались и у остальных пациентов, однако они были менее выраженными (+, ++).

Одной из главных проблем в подборе лечебных смесей в качестве заменителей грудного молока являются своевременное назначение и правильный выбор такой смеси. Самая распространенная ошибка — назначение нескольких смесей или частая их смена при подборе лечебного питания детям со среднетяжелыми и тяжелыми формами АТД, в то время как детям с доказанной сенсibilизацией к белку коровьего молока необходимо с первых дней обострения назначать максимально гидролизованную смесь. В этих случаях незаменимы казеиновые гидролизаты, которые, в отличие от сывороточных, содержат большее количество пептидов с низкой молекулярной массой и большее количество свободных аминокислот. Гидролизованные белки в смеси «Нутрамиген» и «Прегестимил» представлены свободными аминокислотами (50%) и мелкими пептидами (50%): 95% пептидов с молекулярным весом не более 1000 Да, 4,95% пептидов с молекулярным весом 1000–2000 Да, чем обусловлен минимальный риск возникновения аллергической реакции. Кроме того, смесь «Прегестимил» обогащена аминокислотами (L-цистином, L-тирозином, L-триптофаном).

Профиль жирных кислот указанных смесей содержит липидный комплекс из растительных масел, максимально приближенный к профилю жирных кислот грудного молока. Триглицериды в смеси «Прегестимил» представлены среднецепочечными (55%) и длинноцепочечными (45%) молекулами, что является оптимальным для пищеварения. Данные

смеси не содержат лактозы, что также позволяет рекомендовать их при пищевой этиологии аллергического заболевания в виду возможности развития транзиторного синдрома мальабсорбции у детей с АтД при тяжелом течении болезни.

В основной группе распределение детей по возрасту было таким: 10 детей — от 1 до 6 мес, 19 — от 6 до 10 мес и 1 — в возрасте 12 мес, во 2-й — все 10 детей в возрасте от 1 до 10 мес. Мальчиков и девочек в группах было поровну.

АтД средней степени тяжести в 1-й группе был у 9 детей, тяжелое течение наблюдалось у 21 ребенка. Во 2-й группе у 4 детей констатировано заболевание средней степени тяжести, у 6 — тяжелое. Оценка степени тяжести болезни по индексу SCORAD показала, что в основной группе величина индекса составила в среднем 56,5 балла, в контрольной — 50,5 балла.

Основные клинические проявления АтД включали гиперемию и инфильтрацию кожи, папулезно-везикулезные высыпания, сухость кожи, наличие расчесов. У 18 (60%) детей основной группы и 4 (40%) контрольной группы среди сопутствующей патологии следует отметить наличие признаков гипоксически-ишемического поражения ЦНС, у 22 (73%) и 5 (50%) детей соответственно — дисбиоз кишечника.

Все дети в качестве базисного лечения получали антигистаминные препараты (диметинден курсами по 10–14 дней — до 6-месячного возраста и цетиризин — в более старшем возрасте); при необходимости использовалось наружное лечение, в том числе мази, содержащие метилпреднизолона ацепонат, мометазон, пимекролимус. Таким образом, групповые различия касались только характера питания.

Дети в возрасте до 6 мес, кроме смеси, получали прикорм в виде овощного пюре (капуста, кабачки с добавлением растительного масла), в рацион детей старше 6 мес входили и безмолочные каши (греча, рис), однако большой объем составляли смеси; примерно таким же был рацион питания в контрольной группе. Общим для всех детей до начала исследования было исключение продуктов с выраженными аллергенными свойствами, но питание было несбалансированным по витаминам и минеральным веществам.

Детей основной группы на лечебное питание переводили постепенно, в течение 5–7 дней, при каждом кормлении заменяя использовавшуюся ранее смесь на «Нутрамиген» или «Прегестимил» (или применяя смесь как добавление к каше). Один ребенок в возрасте 1 года не завершил исследование, т.к. отказывался принимать смесь («Нутрамиген»), вероятно, из-за ее горьковатого вкуса.

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе при среднетяжелом течении АтД необходимости в использовании топических глюкокортикостероидных мазей не было уже к концу 2-й нед диетотерапии, а при тяжелом — к концу 4-й нед лечения. В контрольной группе наружное лечение проводилось детям в течение всех 4 нед прерыви-

стым курсом в связи отсутствием стабилизации кожных проявлений болезни. Средний индекс SCORAD в основной группе в начале исследования, через 4 нед и через 8 нед составил соответственно 56,5, 46,3 и 22,5 балла, а в контрольной — 50,5, 48,5 и 42,0 балла. Таким образом, у детей обеих групп наблюдалась тенденция к снижению среднего индекса SCORAD, однако в 1-й группе к концу 2-го мес диетотерапии он понизился в 2,5 раза, а в контроле — в 1,2 раза.

Детей с синдромом гипотрофии в рассматриваемых группах не выявлено. Вместе с тем, исходно, относительно низкая масса тела (1–2 центильный коридор) была отмечена у 14 (47%) детей 1-й и 3 (30%) детей 2-й группы. Через 8 нед доля детей с низкой массой тела уменьшилась почти вдвое, но только в 1-й группе (27% детей с массой тела в пределах 1–2 центильного коридора). Соответственно возросла доля детей со средними показателями физического развития (3–4 центильный коридор) с 20% исходно до 47% через 8 нед наблюдения.

О состоянии функции желудочно-кишечного тракта на фоне лечебного питания судили на основании результатов копрологического исследования. И если исходно грубые нарушения пищеварения были отмечены у 30% детей основной группы, то через 8 нед диетотерапии хороший результат был зарегистрирован в 90% случаев (степень выраженности признаков нарушения пищеварения не более +), у 10% детей отмечено улучшение (не более ++). Это явилось дополнительным подтверждением благоприятного воздействия лечебной смеси на функциональное состояние пищеварительного тракта ребенка.

Через 8 нед дети, не достигшие 6-месячного возраста, продолжали получать в качестве основного продукта питания смеси «Нутрамиген» и «Прегестимил», а детям старше 6 мес объем лечебной смеси постепенно уменьшали и заменяли блюдами прикорма. Назначение лечебной смеси в период обострения болезни позволило в последующие месяцы расширить диету (ввести мясо, фруктовые пюре и соки).

Таким образом, опыт применения лечебных смесей на основе высококого гидролиза казеина коровьего молока «Нутрамиген» и «Прегестимил» у детей первого года жизни с АтД показал, что введение смесей не вызывает побочных явлений и реакций; лучше переносится детьми в возрасте до 6 мес (чем младше ребенок, тем легче он усваивает лечебную смесь; ребенок в возрасте 12 мес не смог перейти на питание этой смесью); обеспечивает восстановление функционального состояния пищеварительной системы. Следует отметить высокую клиническую эффективность диетотерапии указанными смесями, проведение которой сопровождалось более выраженным снижением индекса SCORAD и нормализацией параметров физического развития, нежели чем при вскармливании адаптированными молочными смесями на основе частично гидролизованного сывороточного белка коровьего молока.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. — М., 2000. — С. 75.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. — М., 2002. — С. 188.
3. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей // Фармацевтический вестник. — 2002. — № 10. — С. 6–10.
4. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2006. — С. 132.
5. Jaffe R. Atopic dermatitis // Prim. Care. — 2000. — V. 27, № 2. — P. 503–513.
6. Leung D. Atopic dermatitis new insights and opportunities for therapeutic intervention // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 105, № 5. — P. 860–876.
7. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Ревякина В.А. Диетотерапия при аллергических заболеваниях у детей // Качество жизни. Медицина. — 2005. — № 4. — С. 94–102.
8. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Рославцева Е.А. и др. Современные взгляды на организацию прикорма детей с пищевой аллергией // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1–2. — С. 12–16.
9. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии. — М., 2007. — С. 39.

# Нутрамиген и Прегестимил

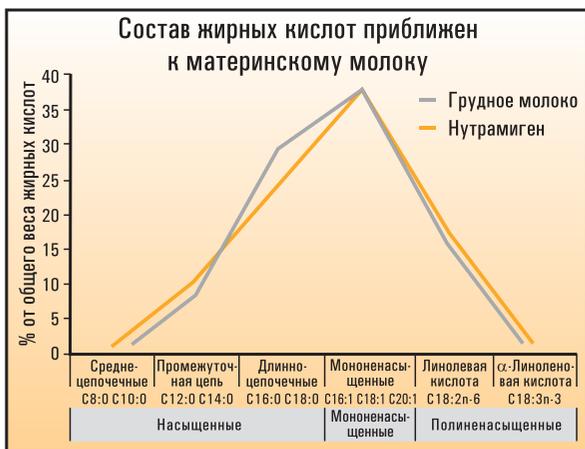
## В чем отличие?

### 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



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



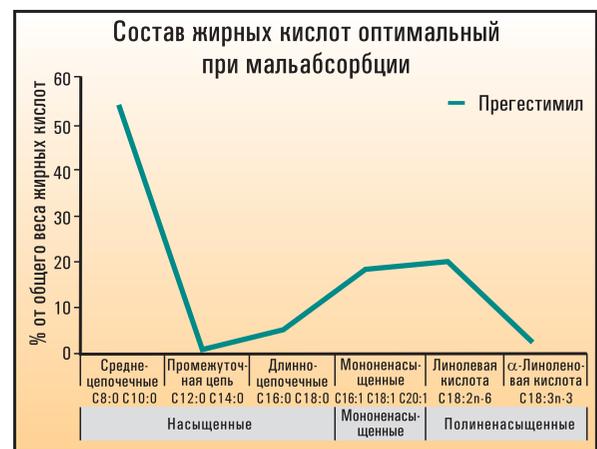
### Показания

### Аллергия / Нарушение переваривания жиров (мальдигестия) 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 оптимальным соотношением среднецепочечных (СЦТ) и длинноцепочечных триглицеридов



### Диетотерапия<sup>1</sup>

### Профиль жирных кислот

### Продукт

Бесплатная «горячая линия» по России: 8-800-200-1888  
www.meadjohnson.ru

Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева, И.А. Громов, В.А. Баранник, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Применение поливитаминов у детей с аллергическими болезнями

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОВИТАМИНОЗОВ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ. УТОЧНЯЮТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВА НАЗНАЧЕНИЯ С ЭТОЙ ЦЕЛЬЮ ПОЛИВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ГИПОВИТАМИНОЗЫ, ПОЛИВИТАМИНЫ.

### Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора по науке —  
директор НИИ профилактической  
педиатрии и восстановительного лечения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-03-92  
Статья поступила 11.09.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

126

С 60-х годов XX столетия наметился рост распространенности аллергических болезней среди детей, который продолжается и в последние годы. Столь значительная распространенность аллергических болезней связывается с загрязнением окружающей среды химическими соединениями, изменением образа жизни и питания населения, увеличением аллергенной нагрузки на детский организм [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время аллергические болезни занимают по распространенности третье место, и по прогнозам в структуре заболеваемости эти болезни в дальнейшем выйдут на первое место. Эпидемиологические исследования аллергических болезней свидетельствуют, что их распространенность широко варьирует в различных регионах мира — в среднем от 10% до 30% населения Земли страдает различными формами аллергической патологии. При этом отмечается выраженная тенденция к ежегодному увеличению их частоты. В этой связи становится понятным мнение многих исследователей о том, что аллергические заболевания приобретают эпидемический характер [3].

Проблема аллергических болезней в настоящее время становится все более значимой. Хроническое течение с частыми рецидивами, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят аллергические болезни в ряд наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Кроме того, они отличаются длительным волнообразным течением, с нарушениями сна, психоэмоциональными расстройствами, витаминной недостаточностью и выраженными нарушениями качества жизни не только самого пациента, но и всех членов его семьи [2].

Одним из факторов, повышающих риск развития гиповитаминозов при манифестации аллергических болезней у детей, является интенсивный рост организма и возникающий при этом дефицит витаминов. Дополнительным фактором является недостаток витаминов в продуктах питания или их потеря при неправильной кулинарной обработке. Кроме того, пациентам с аллергическими болезнями часто назначаются гипоаллергенные диеты, в свою очередь усугубляющие дефицит того или иного витамина [4–6].

**L.S. Namazova, R.M. Torshkoeva, I.A. Gromov,  
V.A. Barannik, E.A. Vishneva, A.A. Alekseeva**

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

**Application of polyvitamines  
in children with allergic  
diseases**

THE ARTICLE DEALS WITH ISSUES OF VITAMINS APPLICATION FOR TREATMENT OF HYPOVITAMINOSIS IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES. ADVANTAGES OF ADMINISTRATION OF POLYVITAMIN COMPLEXES ARE SPECIFIED.

**KEY WORDS:** CHILDREN, ALLERGIC DISEASES, HYPOVITAMINOSES, POLYVITAMINS.

История изучения витаминов и их роли в обменных процессах человеческого организма насчитывает более ста лет. Витаминами называются низкомолекулярные природные органические биологически активные вещества, абсолютно необходимые для нормальной жизнедеятельности любого организма и выполняющие в нем регуляторные, каталитические функции. Витамины являются незаменимыми факторами питания. В отличие от других компонентов клеток большинство витаминов не образуется в организме человека или образуется в недостаточных количествах. Они не являются источниками энергии и не используются как пластический материал для построения клеток и тканей. Витамины регулируют и активируют обмен веществ: они проявляют свое действие в очень малых количествах. Обычно суточная потребность в витаминах выражается в мг или мкг. Проявляя высокую биологическую активность в очень малых дозах, витамины необходимы:

- для нормального клеточного метаболизма и трофики тканей;
- для трансформации энергии;
- для пластического обмена;
- для поддержания таких жизненных функций как репродукция, рост и регенерация тканей;
- для обеспечения иммунологической реактивности организма;
- для нормальной работоспособности всех органов и тканей [4–8].

Недостаточное поступление витаминов с пищей приводит к развитию гиповитаминозов, которые не имеют четкой выраженной клинической картины. Их признаками могут быть такие неспецифические симптомы, как быстрая утомляемость, общая слабость, пониженная работоспособность, сниженная сопротивляемость инфекциям, повышенная раздражительность, изменения состояния кожи и слизистых оболочек. Развитию гиповитаминоза способствуют и некоторые состояния организма, требующие повышенного потребления витаминов при отсутствии такового [6–9]. Это беременность и кормление грудью, усиленный рост в детском и подростковом возрасте, болезни, протекающие с повышением температуры, тяжелое физическое и психическое напряжение (стрессы). К недостатку витаминов могут привести длительное применение антибиотиков и некоторых других химиопрепаратов, слабительных средств, тиреотоксикоз, тяжелые заболевания печени (они препятствуют депонированию жирорастворимых витаминов в печени), сахарный диабет, частые инфекционные заболевания. Состояние гиповитаминоза может наблюдаться и при достаточном содержании витаминов в пище у людей с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, когда нарушается процесс всасывания витаминов [10].

Бесспорен тот факт, что основным источником витаминов для человека является пища. Содержание витаминов в пищевом рационе может колебаться и зависит от

## СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ



**Диковит®**  
Витамины и минералы  
для успеха Вашего ребенка.



1 год+ →



4 года+ →



5 лет+ →



7 лет+ →

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Диковит Д – регуд. П №013771/01-2002 от 26.02.2002  
Диковит таблетки – регуд. П №013559/02 от 31.08.2007  
Диковит сироп – регуд. П №013559/01 от 05.09.2007

Диковит Форте – регуд. П №013746/01-2002 от 18.02.2002  
Диковит ПЛЮС -БАД – Отпускается в аптеках без рецепта врача.  
Свидетельство о государственной регистрации № 77,99,25,3,У,811,8,04 от 02.08.2004 г.

**KRKA**

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

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 13. Факс: (495) 225 33 14. E-mail: info@krka.ru

разных причин: от сорта и видов продуктов, от способов и сроков их хранения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек в питании. Большое значение имеет состав пищи. При преобладании в пищевом рационе углеводов организму требуется больше витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и С. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В<sub>2</sub>, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование каротина в витамин А. Кроме этого огромное значение в снижении поступления витаминов в организм имеет факт употребления высоко рафинированных продуктов (просеянная белая мука, белый рис, сахар и др.), из которых все витамины удалены в процессе обработки. Другой проблемой питания людей, особенно в городах, является употребление в пищу консервированных продуктов. Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что количество витаминов А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и С сократилось во многих овощных культурах на 30%. Например, витамин Е почти полностью исчез из салата «латук», горошка, яблок, петрушки. Количество витаминов в шпинате одного урожая может быть в 30 раз меньше того, что содержится в зелени другого урожая. Другими словами, даже строго сбалансированный рацион питания не всегда может удовлетворить потребность организма в витаминах [8–12].

Сегодня у специалистов не возникает сомнений по поводу того, что витамины должны поступать в организм человека систематически, так как наиболее многочисленная группа водорастворимых витаминов не имеет депо и лишь немногие из них синтезируются в нашем организме. Кроме того, на Земле нет ни одного продукта, который содержал бы все необходимые нам витамины одновременно. Таким образом, именно использование витаминов и микроэлементов в профилактических и лечебных целях составляет основу существующей в настоящее время дискуссии, развернувшейся не только в

медицинских кругах, но и в средствах массовой информации [11]. В профилактических целях медики советуют употреблять поливитаминовые комплексы, при выборе которых в первую очередь следует обратить внимание на состав. Комплексы должны содержать все жизненно важные для человека витамины. Дозы витаминов должны соответствовать суточным потребностям организма, а не быть избыточными.

Среди многих современных поливитаминовых препаратов Пиковит (КРКА, Словения) занимает выигрышное положение. Это поливитаминовый комплекс, который содержит весь спектр необходимых человеку витаминов, причем в дозах, максимально приближенных к суточной потребности организма. Это позволяет избежать риска развития гипervитаминозов даже при достаточно длительном приеме препарата.

Исследования, проведенные в Научном центре здоровья детей РАМН, позволяют сделать вывод, что Пиковит — сбалансированный поливитаминовый комплекс с адекватными дозировками отдельных компонентов. Это современный высококачественный низкоаллергенный препарат с приятным вкусом, который можно применять практически в любой группе населения профилактическими курсами несколько раз в год. Немаловажно и то, что данный поливитаминовый комплекс можно назначать одновременно с другими лекарственными средствами. Выпускается препарат в двух формах: таблетки и сироп (во флаконах по 100 или 150 мл). Обе разновидности имеют хорошие органолептические свойства, не содержат сахара, и, следовательно, не способствуют развитию зубного кариеса. Другой вариант поливитаминового комплекса — Пиковит Д, выпускается в форме пастилок. Поливитаминовый комплекс назначают внутрь, после еды. Пастилку следует рассасывать во рту как конфету. Сироп можно добавлять в чай или фруктовый сок. **Дозировки, рекомендованные для каждой возрастной группы, следует соблюдать строго.**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей на современном этапе // *Consilium medicum*. — 1999. — Т. 1, № 6. — С. 251–254.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 7–12.
3. Shakur B.H., Branley H.M. Inactivated influenza vaccine is safe for children and adults with stable asthma // *Evid Based Nurs*. — 2002. — № 5. — P. 77.
4. Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ekvall S.W., Ekvall V.K. (eds.), 2nd ed. — Oxford/NY. — Oxford University Press, 2005. — P. 532.
5. Применение поливитаминового препарата с лецитином в нейропедиатрии (пособие для врачей). — М.: Медпрактика, 2005. — С. 20.
6. Студеникин В.М. Поливитаминовый препарат с лецитином: использование в детской неврологии // *Лечащий врач*. — 2003. — № 6. — С. 56–57.
7. Студеникин В.М., Балканская С.В., Маслова О.И. Возможность применения поливитаминового препарата с лецитином в детской неврологии // *Consilium medicum*. — 2004. — № 1. — С. 16–19.
8. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
9. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо? — М., 2000. — С. 185.
10. Botto L.D., Mulinare J., Erickson J.D. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use // *Am. J. Epidemiology*. — 2000. — V. 151, № 9. — P. 878–884.
11. Preston-Martin S., Pogoda J.M., Mueller B.A. et al. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // *Int. J. Cancer Suppl.* — 1998. — № 11. — P. 17–22.
12. Werler M.M., Hayes C., Louik C. et al. Multivitamin supplementation and risk of birth defects // *Am. J. Epidemiology*. — 1999. — V. 150, № 7. — P. 675–682.

**Е.Н. Басаргина**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей

СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА (ДСТС) У ДЕТЕЙ ВКЛЮЧАЕТ ПРОЛАПС АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КЛАПАНОВ, АНОМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫЕ ХОРДЫ, АНЕВРИЗМЫ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ. ДСТС ПРИВЛЕКАЕТ ПРИСТАЛЬНОЕ ВНИМАНИЕ ПЕДИАТРОВ ИЗ-ЗА ВЫСОКОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ЧАСТОТЫ И РИСКА РАЗВИТИЯ ТАКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КАК МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ, НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА, А В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ. СРЕДИ ВОЗМОЖНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДСТС РАССМАТРИВАЕТСЯ ДЕФИЦИТ ИОНОВ МАГНИЯ. НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ ДЕЛАЕТСЯ ВЫВОД ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ ОРОТАТА (МАГНЕРОТ) У ДЕТЕЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА, ЛЕЖАЩЕГО В ОСНОВЕ СИНДРОМА ДСТС. ТЕРАПИЯ МАГНИЕМ ОРОТАТОМ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДСТС ПРИВОДИТ К УМЕНЬШЕНИЮ ПРИЗНАКОВ ПРОЛАПСА КЛАПАНОВ, ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ, УМЕНЬШЕНИЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ, СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ ВНУТРИЭРИТРОЦИТАРНОГО МАГНИЯ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, СИНДРОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА, ЛЕЧЕНИЕ, МАГНИЯ ОРОТАТ.

### Контактная информация:

Басаргина Елена Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая кардиологическим  
отделением Научного центра  
здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-04-90  
Статья поступила 01.10.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей значительное место занимают функциональные нарушения и состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) сердца. В классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов данные аномалии выделены в самостоятельный «синдром ДСТ сердца» [1].

Клинические проявления этих наследственных аномалий многолики и разнообразны, в связи с чем врач нередко затрудняется объединить множество симптомов воедино и увидеть за частной симптоматикой системную патологию, обусловленную дисплазией соединительной ткани.

ДСТ — одно из часто встречающихся полиорганных заболеваний, обусловленных генетическим детерминированным мезенхимальным дефектом, заключающимся в количественном и качественном изменении коллагена, приводящим к неполноценности соединительнотканного матрикса организма.

В соответствии с Омской классификацией (1990), врожденная ДСТ разделяется на 2 группы: к 1-й группе относят дифференцированные ДСТ. Они имеют определенный генный дефект, тип наследования и характерную клиническую симптоматику (синдромы Марфана, Элерса–Данло, Холта–Орама, несовершенный остеогенез и эластическая псевдоксантома). Во 2-ю группу включены недифференцированные ДСТ, характеризующиеся полиморфизмом стигм дизэмбриогенеза, представленных с различной частотой в фенотипе, с висцеральными проявлениями без четко выраженной симптоматики [2]. В этой группе также выделяют определенные комплексы фенотипических признаков, напоминающие фенотипы дифференцированных форм ДСТ (МАSS-фенотип, КСЧ-фенотип и др.). Среди недифференцированных дисплазий различают сочетание внешних фенотипических признаков дисплазии с признаками дисплазии одного или нескольких внутренних органов, а также изолированную ДСТ, при которой поражается

**Ye.N. Basargina**

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

## Dysplasia of the heart connective tissue among children

DYSPLASIA OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE AMONG CHILDREN INCLUDES ATRIOVENTRICULAR VALVE PROLAPSE, ABNORMALLY POSITIONED CORDS, ANEURYSMS OF THE INTERATRIAL SEPTUM. DYSPLASIA OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE DRAWS STEADFAST ATTENTION OF THE PEDIATRICIANS DUE TO THE HIGH POPULATION RECURRENCE AND RISKS, LEADING TO SUCH COMPLICATIONS, AS MITRAL REGURGITATION, CARDIAC RHYTHM DISTURBANCES AND IN SOME CASES FATAL OUTCOME. AMONG PROBABLE PATHOGENETIC MECHANISMS OF DYSPLASIA DEVELOPMENT, RESEARCHER CONSIDERS MAGNESIUM ION DEFICIENCY. BASED ON THE ANALYSIS OF LITERATURE AND OWN DATA, SHE DRAWS A CONCLUSION THAT IT IS EFFECTIVE AND EXPEDIENT TO APPLY MAGNESIUM OROTAT (MAGNEROT) AMONG CHILDREN FOR THE CORRECTION OF THE COLLAGEN (ACCOUNTED FOR DYSPLASIA) METABOLISM DISORDERS. MAGNESIUM OROTAT BASED THERAPY AMONG CHILDREN, SUFFERING FROM DYSPLASIA OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE, REDUCES THE INDICATIONS OF THE VALVE PROLAPSE, RECURRENCE OF MITRAL REGURGITATION, INTENSITY OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE VEGETATIVE DYSFUNCTION, RECURRENCE OF THE ARRHYTHMIAS AND IS ACCOMPANIED BY THE INCREASE OF THE ENDOGLOBULAR MAGNESIUM LEVEL.

**KEY WORDS:** CHILDREN, DYSPLASIA OF THE HEART CONNECTIVE TISSUE, TREATMENT, MAGNESIUM OROTAT.

лишь один орган, и отсутствуют внешние фенотипические признаки.

Присутствие соединительной ткани во всех органах и системах, общность ее происхождения из мезенхимы с гладкой мускулатурой, кровью и лимфой, ее полифункциональность предполагают многообразие симптоматики недифференцированной ДСТ, связанной с возникновением диспластических изменений, в том числе и в органах кровообращения, которые составляют интегрирующую систему, играющую ведущую роль в жизнеобеспечении организма.

К важнейшим висцеральным фенотипическим проявлениям недифференцированной ДСТ относят: пролапс митрального и других клапанов сердца, ложные хорды желудочков, аневризму аорты и синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан и ряд других изменений, которые могут быть как одиночными, так и множественными. Все эти состояния привлекают пристальное внимание исследователей, что связано с их относительно частой встречаемостью в популяции, а также с высоким риском развития серьезных осложнений и наступления внезапной смерти. Следует обратить внимание на то, что наряду с «синдромом дисплазии соединительной ткани сердца» эти врожденные аномалии клиницисты обозначают термином «малые аномалии развития сердца» [3].

Клиническая симптоматика у пациентов с аномалиями развития сердца отличается большим разнообразием, что обусловлено количеством, локализацией малых структурных аномалий, а также вегетативной дисфункцией, клинические проявления которой могут быть выраженными в различной степени или вовсе отсутствовать. Вегетативные нарушения наблюдаются при недифференцированной ДСТ с довольно высокой частотой, по данным разных авторов, у 25–50% детей с дисплазией. При этом дети предъявляют многочисленные жалобы на повышенную утомляемость, общую слабость, нарушения сна, цефалгию, головокружение, склонность к пред- и обморочным состояниям, боли в области сердца и др. Высокая частота встречаемости малых аномалий развития сердца (максимален удельный вес аномально расположенных хорд желудочков и пролапса клапанов сердца) при синдроме вегетативной дисфункции свидетельствует о существенном значении дисплазии соединительной ткани в генезе развития данных состояний.

Аномально расположенные хорды (АРХ) лишь в последние годы стали рассматриваться как проявление «синдрома ДСТ сердца». В отличие от истинных хорд АРХ прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков и представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца, возникающего в эмбриональном периоде при «отшнуровке» папиллярных мышц. Гистологическое исследование показало, что АРХ имеют фиброзное или смешанное фиброзно-мышечное строение. В 95% случаев АРХ располагаются в полости левого и в 5% — правого желудочка [4]. В зависимости от расположения в полости сердца выделяют диагональные, поперечные и продольные АРХ. У детей чаще встречаются АРХ с диагональным (22,1%), затем с продольным (7,5%) и, наконец, поперечным (4,6%) расположением [5].

Пролапс митрального клапана (ПМК) — одна из наиболее распространенных и клинически значимых аномалий клапанного аппарата сердца у детей, при которой одна или обе створки митрального клапана прогибаются во время систолы желудочков в левое предсердие. ПМК не заболевание, а синдром, присущий разным нозологическим состояниям, что объясняется разнообразием механизмов формирования митрального пролабирования.

Принято выделять первичный («идиопатический») и вторичный ПМК. Принадлежность первичных форм ПМК к недифференцированной ДСТ в настоящее время не подлежит сомнению и находит подтверждение во внешних и висцеральных фенотипических особенностях пациентов с этим синдромом. Вторичный ПМК развивается на фоне воспали-

тельного, коронарогенного, травматического поражения сердца и обусловлен нарушением сократимости миокарда левого желудочка и дисфункцией папиллярных мышц.

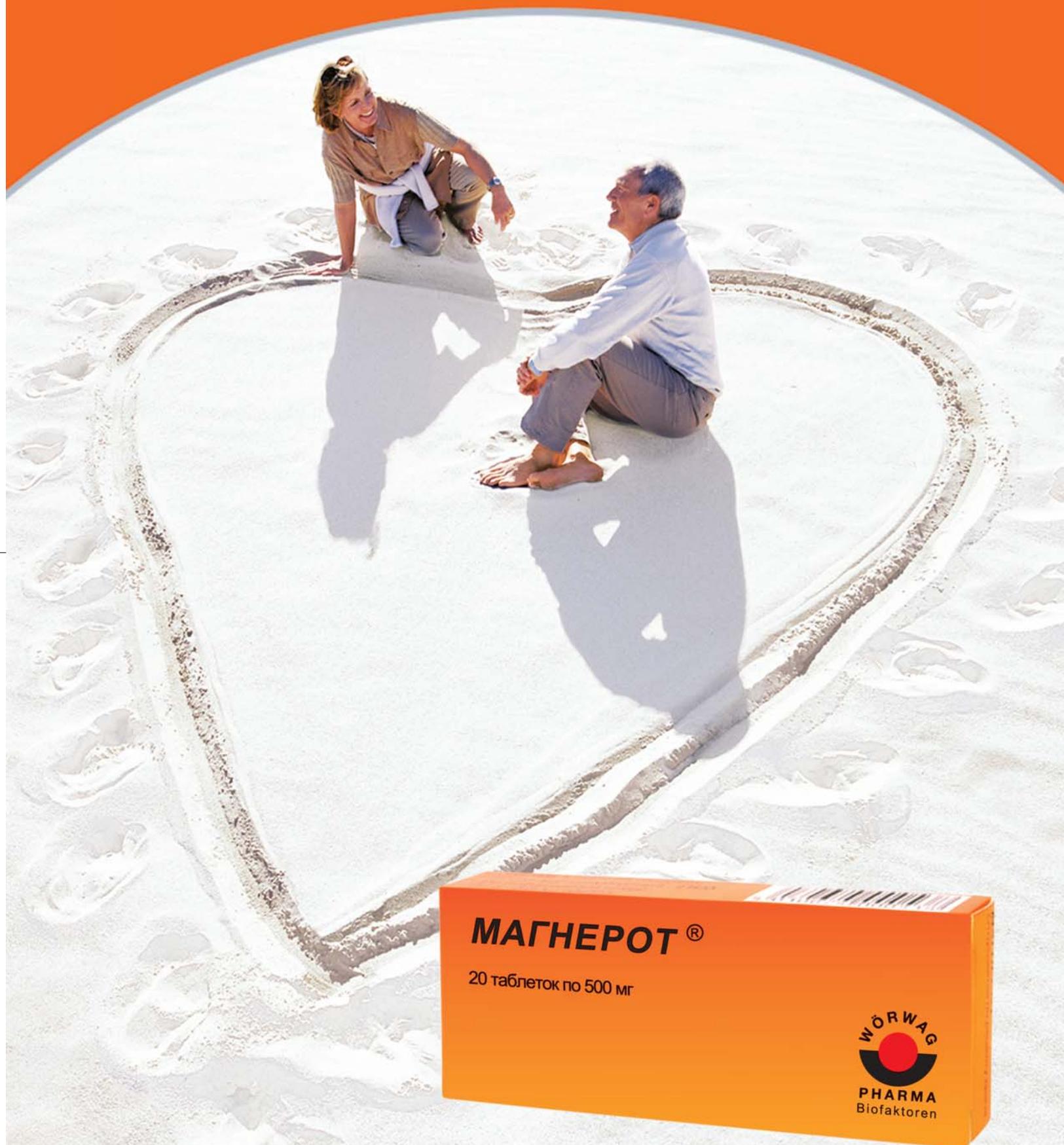
Первичный ПМК характеризуется благоприятным течением и хорошим долговременным прогнозом, однако пристальное внимание педиатров и кардиологов к данному синдрому обусловлено риском развития таких тяжелых осложнений, как митральная регургитация, нарушения ритма сердца, инфекционный эндокардит и др. [6–8].

Гемодинамически значимая митральная регургитация обычно связана с миксоматозным перерождением структур клапанного аппарата и характеризуется диффузным поражением фиброзного слоя, деструкцией и фрагментацией коллагеновых и эластических волокон, усиленным накоплением гликозамингликанов во внеклеточном матриксе [9]. У половины больных с ПМК гистологическими и гистохимическими методами обнаружено миксоматозное перерождение также и проводящей системы сердца и внутрисердечных нервных волокон [10]. Макроскопически створки клапана выглядят утолщенными, увеличенными в размерах, «вздутыми». Прикрепляющиеся к створкам хорды на всем протяжении фрагментарно утолщены, с участками надрывов. Миксоматозно измененная ткань утрачивает обычную плотность. При нормальном уровне внутрисердечного давления створки митрального клапана с нарушенной архитектурой коллагеновых фибрилл выбухают в полость левого предсердия вследствие их избыточности, а также удлинения прикрепляющихся к створкам хорд [11].

Высокая распространенность в детском возрасте, тяжесть возможных последствий не могут не привлекать пристального внимания к проблеме своевременной диагностики и адекватного лечения первичного ПМК, которое должно включать как воздействие на ДСТ в целом и на ДСТ сердца в частности и складываться из мероприятий симптоматической и патогенетической терапии. Симптоматическая терапия при этом позволяет провести коррекцию основных клинических проявлений и осложнений заболевания с учетом характера, выраженности и субъективной переносимости симптомов, индивидуальных особенностей вегетативного гомеостаза и включает применение различных вегетотропных и психотропных средств, при необходимости — антиаритмических препаратов. Стратегия патогенетического лечения ДСТ сердца сводится к коррекции нарушений метаболизма коллагена с использованием витаминов, анаболических средств, препаратов магния. Рост цепей коллагена и созревание его молекулы происходит под влиянием ферментов пролин- и лизилгидроксилаз, кофактором которых является аскорбиновая кислота. Витамин С усиливает синтез коллагена (особенно I и III типов), стимулируя проколлагеновую мРНК. Известно благоприятное действие на состояние коллагена витамина В<sub>6</sub>. Кофакторная форма этого витамина — пиридоксаль-5-фосфат — имеет отношение к окислительному дезаминированию лизина и оксализина (аминокислот, обеспечивающих прочность поперечных связей молекулы коллагена). В качестве лекарственных препаратов, стимулирующих коллагенообразование, могут с успехом использоваться негормональные средства анаболического действия. Пониженное содержание глутамина и производных глутаминового цикла, установленное у пациентов с ДСТ, обосновывает курсовое применение анаболиков (оротат магния, оротат калия, рибоксин).

Среди возможных механизмов ДСТ, в том числе и сердца, в последнее время все большее внимание уделяется дефициту магния. Установлено, что в условиях магниевой недостаточности фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген. Предполагается, что дефицит магния в первую очередь сказывается на активности магнийзависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [12–17]. Это, в свою очередь, приводит к слабости соединительнотканного аппарата митрального клапана, представля-

# Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



Представительство компании «Вёрваг Фарма»:  
117545, Москва, а/я 43  
Варшавское шоссе, 125 Ж, корп Б  
Тел.: (495) 382-85-56  
Факс: (495) 382-28-01

## Защищает Ваше сердце

ющего собой сложную структуру, которая включает соединительнотканное атриовентрикулярное кольцо, створки, сухожильные хорды, папиллярные мышцы. В ряде исследований показано, что латентная тетания (признанное проявление магниевой недостаточности) выявляется у 85% больных с ПМК и, наоборот, данная клапанная аномалия встречается у каждого четвертого пациента с латентной тетанией.

Имеются сведения о положительном влиянии терапии препаратами магния на клапанные структуры при ПМК, что выражается в уменьшении глубины пролабирования створок митрального клапана либо в исчезновении эхокардиографических признаков пролабирования [18–20]. В последние годы также получены сведения об успешном применении препаратов магния с антиаритмической целью [21–30]. Кроме того, частое сочетание экстрасистолии с ПМК в детской популяции делает возможность такой терапии еще более привлекательной.

Многие авторы указывают на взаимосвязь ПМК и других видов ДСТ сердца с нарушениями его ритма [23, 24]. Частота выявления желудочковых экстрасистол колеблется от 18 до 91%, наджелудочковых экстрасистол — в пределах 16–80% [25, 26]. Патогенетическими факторами нарушения сердечного ритма считаются миксоматозная дегенерация проводящей системы сердца и створок (особенно задней), а также митральная регургитация [27, 28]. В генезе наджелудочковых аритмий особое значение придается раздражению субэндокардиальных участков левого предсердия регургитирующей струей крови, что приводит к развитию очагов эктопического возбуждения [29]. В числе причин желудочковых нарушений ритма рассматривают гиперсимпатикотонию, аномальную тракцию папиллярных мышц, аномальное расположение (поперечное, диагональное) трабекул в полости желудочка [5, 30].

Проблема желудочковых аритмий (ЖА) у детей широко изучается. Однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о необходимости проведения антиаритмической терапии при бессимптомной идиопатической мономорфной желудочковой аритмии у больных без органического заболевания сердца. В этой ситуации использование традиционных антиаритмических средств, способных оказать лишь «косметический эффект» представляется нецелесообразным с учетом возможных побочных эффектов, включая их кардиотоксическое, а в ряде случаев и проаритмогенное действие.

Ион магния известен как универсальный регулятор биохимических процессов и кофактор более 300 ферментов. Магний, являясь естественным антагонистом кальция, оказывает мембраностабилизирующее действие, способен удерживать калий в клетке и препятствовать симпатикотоническим влияниям, что дает возможность использовать препараты магния для лечения нарушений сердечного ритма. Сочетание же нарушений ритма сердца и ДСТ сердца позволяет рассматривать препараты магния в качестве перспективного средства патогенетического лечения данной патологии.

В серии работ, проведенных в НЦЗД РАМН на базе кардиологического отделения, отделения функциональной диагностики и лаборатории патофизиологии, установлена зависимость выраженности клинических проявлений первичного ПМК, включая степень вегетативной дисфункции и аритмического синдрома, от дефицита магния. Изучение внутриклеточной (в эритроцитах) концентрации магния продемонстрировало отчетливое нарушение магниевого гомеостаза у детей с первичным ПМК и нарушением ритма сердца (НРС). Это позволило обосновать необходимость применения с патогенетической целью препарата магния у данной категории больных. С этой целью был использован комплексный препарат Магнерот (Wörwag Pharma, Германия), представляющий собой комбинацию магния и нестероидного анаболика — оротовой кислоты. Наряду с анаболическим действием оротовая кислота, индуцируя синтез протеинов, участвует в обмене фосфолипидов, являющихся составной частью клеточных мембран, необходимых для фиксации внутриклеточ-

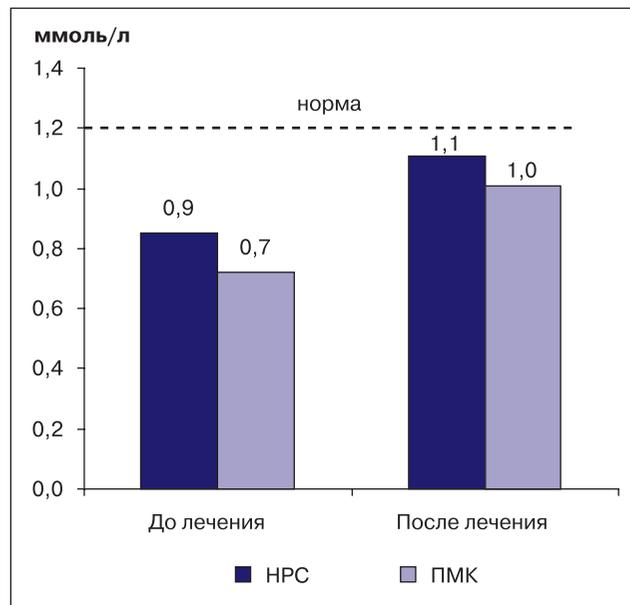
точного магния. Выбор препарата был также обусловлен антиаритмическими свойствами иона магния, характерными для антиаритмических препаратов I и IV класса (мембраностабилизирующие и антагонисты кальция), а также отсутствием побочных эффектов, которые могут появляться при применении традиционной антиаритмической терапии.

Препарат применяли в виде монотерапии в дозе 40 мг/кг в сутки в течение первых 10 дней приема, затем — по 20 мг/кг в сутки в течение 6 мес. В результате терапии содержание магния в эритроцитах возросло, однако оставалось пониженным (рис. 1).

Через 6 мес от начала применения оротата магния жалобы уменьшились у 52% и исчезли у 12% детей. Изменился характер кардиального шума, выслушиваемого у пациентов с ПМК, что можно объяснить уменьшением степени пролабирования и регургитации. При эхокардиографическом исследовании выявлено уменьшение степени пролабирования передней створки митрального клапана, у части детей — задней створки. Кроме того, у 33% пациентов исчезла митральная регургитация и у 17% детей уменьшилась ее степень со II до I.

Антиаритмический эффект отмечен у большинства больных. Так, в 50% случаев зафиксировано полное восстановление нормального ритма, у ряда пациентов уменьшилось количество парасистол, предсердных экстрасистол, в том числе исчезли блокированные экстрасистолы и эпизоды желудочкового ритма. Следует отметить, что антиаритмический эффект чаще отмечался у пациентов с желудочковой парасистолой, чем с экстрасистолой. Антиаритмический эффект препарата мог быть в этом случае связан с уменьшением скорости диастолической деполяризации в результате антагонизма магния и кальция, что могло привести к исчезновению защитной блокады входа и разрядке парацентра. Среди прочих эффектов оротата магния при НРС установлено его влияние на продукцию оксида азота, которая, в отличие от контроля, в 60% случаев увеличивалась в 2–2,5 раза (рис. 2). Этот эффект можно рассматривать, как положительный с учетом способности оксида азота корректировать влияние вегетативной нервной системы на сердце и предупреждать тромбообразование. Вероятно, с этим связано уменьшение жалоб пациентов на фоне лечения: реже возни-

**Рис. 1.** Изменение содержания магния в эритроцитах у детей с ПМК и НРС в результате 6-месячной терапии оротатом магния



**Примечание:**

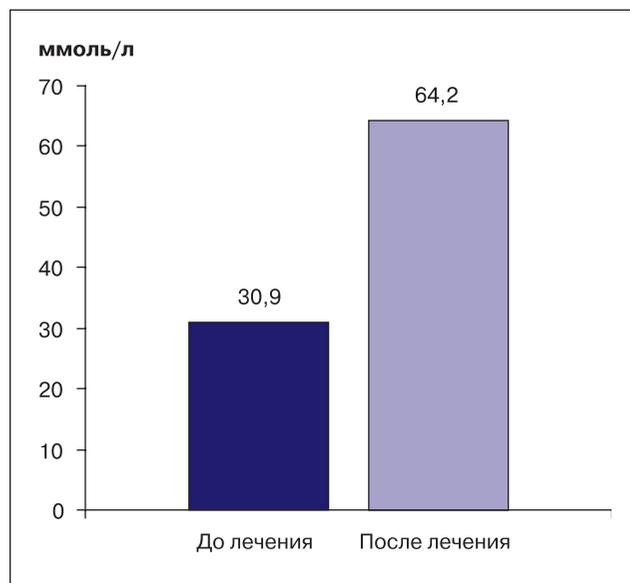
НРС — нарушение ритма сердца;

ПМК — пролапс митрального клапана.

кала головная боль, уменьшалась эмоциональная лабильность. За период наблюдения у детей не было отмечено каких-либо неприятных ощущений и болей в области сердца. Важен тот факт, что ни у одного из включенных в исследование пациентов не зарегистрировано побочных эффектов связанных с применением препарата.

Таким образом, несмотря на высокую распространенность в популяции и тяжесть возможных последствий синдрома ДСТ сердца зачастую выпадает из сферы внимания практических врачей. Очевидно, что наличие ДСТ влияет на особенности течения заболеваний внутренних органов, а дефицит магния имеет непосредственное отношение не только к нарушенному синтезу коллагена как патогенетической основе ДСТ, в том числе и сердца, но и ко многим клиническим проявлениям последней и требует определенной корректировки проводимой терапии. Лечение детей с ПМК с применением орота магния приводит к уменьшению пролабирования и степени митральной регургитации. У больных с асимптомной идиопатической ЖА препарат магния способствует уменьшению частоты желудочковых комплексов, а у ряда больных — исчезновению ЖА и может быть использован для монотерапии пациентов с идиопатической асимптомной ЖА. Приведенные сведения позволяют рассматривать ДСТ как клиническую форму первичного магниевых дефицита и, соответственно, использовать оротат магния в качестве эффективного средства патогенетического лечения этой формы патологии.

**Рис. 2.** Динамика содержания метаболитов оксида азота в крови на фоне терапии оротатом магния у детей с НРС



Примечание:

НРС — нарушение ритма сердца.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boudoulas H., Schaal S.F., Stang J.M. et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival // *Int. J. Cardiol.* — 1990. — V. 26, № 1. — P. 37–44.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. и др. Терминология, определенная с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тезисы симпозиума. — Омск, 1990. — С. 3–5.
- Singh J., Evans J., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiol.* — 1999. — V. 83, № 6. — P. 897–902.
- Домницкая Т.М. Аномально расположенные хорды у взрослых и детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — С. 30.
- Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2006. — № 4. — С. 20–25.
- Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // *Российские медицинские вести.* — 1999. — № 2. — С. 64–69.
- Сторожаков Г.И., Копелев А.М., Остроумов Е.Н. Перфузия миокарда при пролапсе митрального клапана с аритмическим синдромом // *Кардиология.* — 1992. — № 9. — С. 48–50.
- Bobkowski W., Siwinska A., Zachwieja J. et al. Electrolyte abnormalities and ventricular arrhythmias in children with mitral valve prolapse // *Pol Merkuriusz Lek.* — 2001. — V. 11, № 62. — P. 125–128.
- Cole W., Chan D., Hiskey A. et al. Collagen composition of normal and mixomatous human mitral heart valves // *Biochim. J.* — 1984. — V. 219, № 2. — P. 451–460.
- Disse S., Abergei E., Derrebi A. et al. Mapping of the first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2 — p.12.1 // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1999. — V. 65, № 5. — P. 1242–1251.
- Baker P., Bansal G., Boudoulas H. et al. Floppy mitral valve chordae tendinae: histopathologic alterations // *Hum. Pathology.* — 1998. — V. 19, № 5. — P. 507–512.
- Kitlinski M., Konduracka E., Piwowarska. Evaluation of magnesium cation levels in serum of patients with mitral valve prolapse syndrome // *Folia Med Cracov.* — 2000. — V. 41, № 3–4. — P. 17–24.
- Pedersen H., Haggstrom J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man // *Cardiovasc Res.* — 2000. — V. 47, № 2. — P. 234–243.
- Durlach J., Vac P., Durlach V. Neurotic, neuromuscular and autonomic nervous form of magnesium imbalance // *Magnes Res.* — 1997. — V. 10, № 2. — P. 169–195.
- Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit // *Magnes Res.* — 1994. — V. 7, № 3–4. — P. 339–340.
- Coghlan H., Natello G. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary mitral valve prolapse: relationship to symptoms, mitral leaflet thickness, joint hypermobility and autonomic regulation // *Magnesium Trace Elem.* — 1991–1992. — V. 10, № 2–4. — P. 205–214.
- Cheng T. Mitral valve prolapse and hypomagnesemia: how are they casually related? // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — V. 80, № 7. — P. 976–979.
- Lichodziejewska B., Klos J., Rezier J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — V. 76, № 6. — P. 768–772.
- Pedersen H., Mow T. Hypomagnesemia and mitral valve prolapse in Cavalier King Charles spaniels // *Zentralbl Veterinarmed A.* — 1998. — V. 45, № 10. — P. 607–614.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // *Тер. арх.* — 2000. — T. 72, № 9. — С. 67–70.
- Puljevic D., Buljevic B., Milicic D. Current management of patients with ventricular tachycardia // *Lijec Vjesn.* — 2001. — V. 23, № 7–8. — P. 191–200.
- Ramos R., Vieira S., Ribeiro J. Role of magnesium in the management of cardiopathy // *Arq Bras Cardiol.* — 1995. — V. 65, № 5. — P. 431–435.
- Daoud Z.F. Prolapsed mitral valve: model of presculation in 160 Jordanian patients // *Eur. Heart J.* — 1994. — № 15. — P. 415.
- Минкин Р.Б., Минкин С.Р. Пролапсы клапанов (клиническая, эхокардиографическая, фонокардиографическая и электрокардиографическая характеристики) // *Клин. мед.* — 1993. — № 4. — С. 30–34.
- Shioto T., Takenaka K., Sakamoto T. Antiarrhythmic action of beta-blocking agent in patients with mitral valve prolapse having premature ventricular contractions // *J. Cardiol. Suppl.* — 1989. — № 18. — P. 65–74.
- Абдуллаев Р.Ф., Рельфгат Е.Б., Бабаев З.М. и др. Нарушения сердечного ритма и изменения интервала QT при синдроме пролабирования митрального клапана // *Кардиология.* — 1991. — № 12. — С. 74–76.
- Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1995. — С. 18.
- Wroblewska-Kaluzewska M., Piorecka-Makula A., Tomik A. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse // *Wiad. Lek.* — 2000. — V. 53, № 9–10. — P. 13–517.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Часть II. Нарушения ритма и психологический статус // *Кардиология.* — 1998. — T. 38, № 2. — С. 74–81.
- Сторожаков Г.И., Копелев А.М., Царева Л.А. О внезапной смерти при пролапсе митрального клапана // *Тер. арх.* — 1989. — T. 61, № 4. — С. 135–137.

## В помощь врачу

**М.М. Лохматов, П.Л. Щербаков**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Клиническое значение внутрипросветной эндоскопии в диагностике болезней органов пищеварения у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИНФОРМАТИВНОЙ ЦЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ 2098 ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. СФОРМУЛИРОВАН АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЕЙШИХ МЕТОДОВ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ЭНДОСКОПИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ЭНДОСКОПИЯ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ, ДИАГНОСТИКА.

134

### Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-04-12  
Статья поступила 01.02.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Последние десятилетия отмечается рост числа заболеваний органов пищеварения, что делает актуальными научные исследования, направленные на разработку критериев ранней диагностики, поиск эффективных мер этиотропной и патогенетически обоснованной терапии [1]. Внедрение в практическую гастроэнтерологию новейших эндоскопических методик: эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ), двухбаллонной энтероскопии позволило не только осматривать слизистую оболочку, но и проводить лечебные манипуляции, в том числе в ранее недоступных отделах пищеварительного тракта. На первых этапах развития детской эндоскопии происходило накопление информации о состоянии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в норме и при различных патологических процессах [2]. В дальнейшем это позволило выработать алгоритмы эндоскопического обследования и лечения детей с различной патологией ЖКТ [3]. В настоящее время происходит стремительная модернизация старых и появление новых эндоскопических методик, в результате чего появилась возможность сравнить информативность данных методов обследования пищеварительного тракта, что и послужило основанием для проведения нашей работы [4]. В процессе исследования мы стремились определить место и значение различных методов внутрипросветной эндоскопии при оценке состояния слизистой оболочки ЖКТ и проведении эндоскопических методов лечения, а также показания и противопоказания для проведения внутрипросветной эндоскопии ЖКТ у детей.

Нами было обследовано 2194 ребенка (49% мальчики). Из них 618 страдали гастро- и дуоденопатией, 386 — гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). У 369 детей выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной

**M.M. Lokhmatov, P.L. Shcherbakov**

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

**Clinical significance  
of intraluminal endoscopy  
in diagnostics of digestive  
tract diseases in children**

THE ARTICLE PRESENTS THE AUTHORS' DATA ON THE INFORMATION VALUE OF DIFFERENT METHODS OF ENDOSCOPIC EXAMINATION OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN. EXAMINATION DATA OF 2098 CHILDREN WITH DIFFERENT PATHOLOGIES OF DIGESTIVE ORGANS AND 96 CHILDREN FROM CONTROL GROUP, ARE GIVEN. THE EXAMINATION ALGORITHM OF CHILDREN SUFFERING FROM DIGESTIVE TRACT DISEASES WITH THE USE OF THE LATEST METHODS OF INTRALUMINAL ENDOSCOPY, IS FORMULATED.

**KEY WORDS:** CHILDREN, ENDOSCOPY, GASTROINTESTINAL TRACT, DIAGNOSTICS.

кишки, у 43 — синдром мальабсорбции, у 162 — пищевая аллергия. По поводу болезни Крона наблюдались 52 ребенка, у 225 был установлен неспецифический язвенный колит, у 222 — хронический колит. Ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) страдали 12 детей, тотальным полипозом (синдром Пейтца–Егерса) — 9 детей. Из обследованных детей 104 (5%) были в возрасте от 1 до 3 лет, 141 (6%) ребенок — от 3 до 7 лет, 491 (22%) — от 7 до 12 лет, 610 (28%) — от 12 до 15 лет и 848 детей (39%) — старше 15 лет. Средний возраст детей составил  $13 \pm 2$  лет.

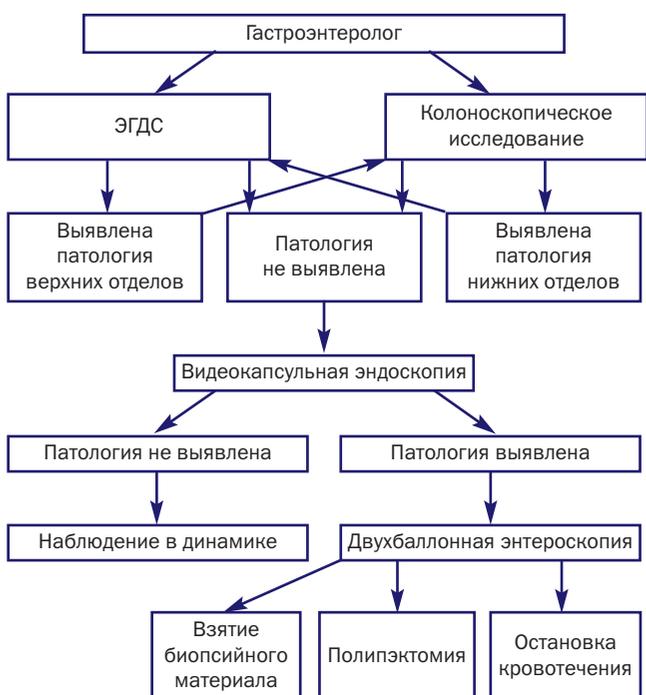
Для оценки состояния слизистой оболочки ЖКТ и взятия биопсийного материала всем детям была проведена ЭГДС, 525-ти — колоноскопическое исследование с пункционной биопсией измененных участков слизистой оболочки всех осмотренных отделов кишечника, 119-ти — видеокапсульная эндоскопия (в 18 случаях детям в возрасте от 1 до 5 лет), 20-ти — исследование при помощи двухбаллонного энтероскопа. При анализе результатов исследований выявлено, что максимальное число детей с гастро- и (или) дуоденопатией были в возрасте от 12 до 18 лет, что, видимо, связано с гормональной перестройкой организма и частыми стрессами в этот период. Наиболее часто ГЭРБ встречалась у детей в возрасте старше 12 лет. У 73% детей диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки был поставлен в возрасте 15–18 лет, а до 12 лет данная патология встречалась редко. Синдром мальабсорбции более свойственен детям раннего возраста, до 3 лет, гораздо реже он встречается в старшем возрасте. Пищевая аллергия — патология, более свойственная детям раннего и дошкольного возраста, по мере взросления детей распространенность этого заболевания снижается, что связано с созреванием барьерной функции ЖКТ. Наибольшее число детей с болезнью Крона были в возрасте от 12 до 15 лет. Среди детей, страдавших неспецифическим язвенным колитом, 105 (47%) были в возрасте от 12 до 15 лет и 20 детей (9%) — старше 15 лет. Хронический колит чаще встречался у детей после 12 лет. Из 12 человек с диагнозом ЮРА 7 (58%) детей были в возрасте от 3 до 7 лет, 4 (25%) ребенка 7–12 лет и один мальчик 15 лет. Синдром Пейтца–Егерса в 89% случаев был обнаружен у детей в возрасте от 7 до 12 лет и только в одном случае — у девочки 15 лет. В группе больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, в которую вошло 370 человек, наиболее часто выявлялась гастро- или дуоденопатия с эрозиями (25%) или с гиперемией (75%), дуоденогастральный (14%) и гастроэзофагальный рефлюксы (41%). При ЮРА, даже при отсутствии у детей жалоб, во время проведения ЭГДС часто (до 75%) выявляется патология верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), что вызвано как основным заболеванием, так и осложнениями терапии. У детей, страдавших синдромом мальабсорбции, эндоскопически слизистая оболочка кишечника истончена, усилен сосудистый рисунок. Ворсинчатый слой сглажен, что проявляется поперечной исчерченностью, либо полностью отсутствует, в этом случае кишечник представляет собой голую гофрированную трубку. Гастропатия — наиболее часто наблюдаемая (67%) патология у детей с диагнозом болезнь Крона. Среди детей, болеющих неспецифическим язвенным колитом (225 человек), нами выявлено большое количество сопутствующей патологии ВОПТ (90%). У 222 детей с диагнозом хронический колит, наиболее часто встречаемой патологией является гастро- и (или)

дуоденопатия (76%), а также в большом проценте случаев выявлялись лимфоангиэктазии (31%) в тонкой кишке. В группе детей с синдромом Пейтца–Егерса в 66% случаев в тощей кишке были выявлены полипы округлой формы, от 3 до 30 мм в диаметре, с равномерно дольчатой поверхностью, напоминавшие ягоду малины, имевшие короткую широкую ножку, располагавшиеся на расстоянии 20–30 см от связки Трейца. У 3 детей при проведении ЭГДС патологии не выявлено.

У детей с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и ЮРА видеокапсульная эндоскопия проводилась как метод, дополняющий результаты ЭГДС и колоноскопии. При синдромах мальабсорбции и Пейтца–Егерса ВКЭ приобретает особую значимость и может использоваться как основной метод диагностики. ЭГДС и колоноскопическое исследование у детей в их современном виде широко используются у нас в стране с середины 70-х годов прошлого столетия. В последние годы появилась возможность применять для диагностики такие принципиально новые методики, как ВКЭ и стандартные модернизированные, как двухбаллонная энтероскопия. ЭГДС проводилась 2194 детям. Жалобы на «верхнюю диспепсию» предъявляли 1423 ребенка, из них у 1421 выявлялась патология ВОПТ. У 640 детей из 659, предъявлявших жалобы на «нижнюю диспепсию», также обнаружены различные изменения со стороны слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Патологические изменения выявлены также у 92 детей из 113, не предъявлявших гастроэнтерологических жалоб. Колоноскопическое исследование было выполнено у 525 детей, имевших жалобы на «нижнюю диспепсию», в 96% случаев была обнаружена патология органов ЖКТ. ВКЭ проведена 25 детям с жалобами на «верхнюю диспепсию», из них у 19 человек обнаруживались патологические изменения со стороны слизистой оболочки ВОПТ. Из 81 ребенка с жалобами на «нижнюю диспепсию» патология нижних отделов пищеварительного тракта выявлялась у 73. ВКЭ проводилась также 14 детям без гастроэнтерологических жалоб, у 3 из них выявлены изменения слизистой оболочки органов ЖКТ. Двухбаллонная энтероскопия проводилась у 20 детей, патологические изменения верхних отделов пищеварительного тракта выявлены в 19 случаях, патология нижних отделов пищеварительного тракта — у 1 ребенка. У 60 детей, которым выполнены ЭГДС и ВКЭ и 58 детей, которым проводилось колоноскопическое исследование, производился забор материала для проведения гистологического исследования. Результаты их обследования позволили нам сравнить эффективность эндоскопических и гистологических методов исследования. Так, эффективность видеокапсульной эндоскопии при обследовании ВОПТ составила в среднем (в зависимости от патологии) 50%, ЭГДС — 54%. Эффективность колоноскопического исследования при выявлении патологии толстой кишки равнялась 49%.

В процессе проведения исследования нами был разработан и внедрен в практику алгоритм диагностических мероприятий, необходимых детям с патологией пищеварительного тракта (см. рис.). Детей с жалобами на расстройства пищеварения педиатр направляет на консультацию к гастроэнтерологу, который, ориентируясь на конкретные симптомы, назначает эндоскопическое исследование — либо ЭГДС, либо колоноскопию. При выявлении патологии, если возникает необходимость,

**Рис.** Алгоритм диагностики заболеваний органов пищеварения у детей



проводится дополнительное эндоскопическое исследование (ВКЭ, двухбаллонная энтероскопия) для уточнения диагноза и решения вопроса о лечении. Если патология не выявлена, но жалобы сохраняются, необходимо проведение ЭГДС или колоноскопического исследования (в зависимости от того, какое из этих исследований еще не проводилось), и, в последствии видеокапсульной эндоскопии. Если патология не выявлена, а симптомы не возобновляются, показано динамическое наблюдение. При выявлении патологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, требующих хирургических манипуляций, необходимо проведение двухбаллонной энтероскопии и выполнение полипэктомии, остановки кровотечения или взятия биопсийного материала.

Таким образом, проведенное исследование доказало высокую информативность ЭГДС в качестве метода диагностики заболеваний ВОПТ, тогда как двухбаллонная энтероскопия, ВКЭ и колоноскопическое исследование — заболеваний нижних отделов ЖКТ. Проведение обследования с помощью этих методов параллельно с гистологическим исследованием показало возросшую за последние десятилетия в связи с появлением новой, высокотехнологичной аппаратуры, диагностическую ценность эндоскопических методик, что, в комплексе с клиническим обследованием, позволяет верифицировать локализацию патологического процесса, его распространенность и глубину поражения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. — М.; Медпрактика, 2003. — С. 450.
2. Вейман П.А., Пальцев А.И., Ефремов А.В. и др. К вопросу диагностики и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 150.
3. Григорьев П.Я. и др. Стандарт диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. — М., 2002. — С. 97.
4. Климанская Е.В., Щербаков П.Л. Эндоскопия в гастроэнтерологии В кн: Детская гастроэнтерология / Под ред. Баранова А.А., Климанской Е.В., Римарчук Г.В. — М., 2002. С. 102–121.

## Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2008 года\*

### 350 лет

I выпуск отечественных лекарей, подготовка которых была организована при Аптекарском приказе и которые направлялись в полки (1658).  
Обнаружение «красных шариков» (эритроцитов) в крови лягушки (J. Swammerdam, 1658).

\*\*\*

### 250 лет

Введение термометрии в клиническую практику (A. De Naen, 1758).

\*\*\*

### 200 лет

Перевод и переиздание Ж. Корвизаром сочинения Ауэнбруггера о перкуссии, начало ее широкого применения (J. Corvisart, 1808).  
Привлечение женщин-сиделок для ухода за больными (Москва, Павловская больница, 1808).

\*\*\*

### 150 лет

Открытие сосудосуживающих и сосудорасширяющих нервных волокон (C. Bernard, 1858–1859).  
«Die Cellularpathologie» («Целлюлярная патология», R. Virchow, 1858).

### 125 лет

Первое указание на принадлежность катаральной желтухи к инфекционным заболеваниям («болезнь Боткина») (С.П. Боткин, 1883).  
Введение в бактериологическую практику автоклава (Л.Л. Гейденрейх, 1883–1885) — начало эры асептики.

Первое описание полиомиелита как самостоятельной формы инфекционного заболевания (А.Я. Кожевников, 1883).  
Создание фагоцитарной теории иммунитета (И.И. Мечников, 1883).

Сформулированы принципы медико-педагогического обслуживания детей с нервно-психическими расстройствами (K.L. Kahlbaum, 1883).

Обнаружение и выделение в чистом виде возбудителя дифтерии (впоследствии этот возбудитель получил название «дифтерийная бацилла Клебса–Левфлера») (E. Klebs, F. Löffler, 1883–1884).

Получено болеутоляющее средство «антипирин», которое впоследствии стало использоваться для производства пирамидона (амидопирина) и анальгина (L. Knorr, 1883).  
Выделение холерного вибриона в чистой культуре и изучение его свойств (R. Koch, 1883–1884).

Описание нефрогенной остеопатии — рахитоподобных изменений костей у детей и подростков, страдающих заболеваниями почек (R.C. Lucas, 1883).

### 100 лет

Присуждение Нобелевской премии И.И. Мечникову и П. Эрлиху за исследования в области иммунитета (1908).

Впервые предложен аускультативный способ измерения как систолического, так и диастолического артериального давления (Н.В. Коротков, 1908).

Предложена диагностическая подкожная туберкулиновая реакция Манту (C. Mantoux, 1908).

\*\*\*

### 90 лет

Декрет СНК РСФСР «Об учреждении Народного Комиссариата здравоохранения» (1918, 11 июля). День рождения советской (государственной) системы здравоохранения — системы Семашко.

\*\*\*

### 50 лет

Создание в СССР живой вакцины против полиомиелита (М.П. Чумаков, А.А. Смородинов, 1958–1960).

\* Составители: Н.П. Воскресенская. Под редакцией профессора М.Б. Мирского // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. Тематический выпуск. — М., 2007.

Е.В. Ших<sup>1</sup>, Н.Н. Еременко<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт клинической фармакологии, Москва<sup>2</sup> Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Препараты природного происхождения как альтернативный путь терапии болевого синдрома в ревматологии

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП) ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА, ЧТО ОБЪЯСНЯЕТСЯ ИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ, АНАЛГЕЗИРУЮЩИМ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ ЭФФЕКТАМИ. ИМЕЮЩИЕСЯ СВЕДЕНИЯ О НЕБЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НПВП ОБУСЛОВЛИВАЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОДОБНЫМИ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ. АЛЬТЕРНАТИВОЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ МОГУТ БЫТЬ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ, В ЧАСТНОСТИ, ИЗГОТОВЛЕННЫЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ИМБИРЯ И АЛЬПИНИИ ПО LIPOCAP-ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТ ЗИНАКСИН, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ, ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ И ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫМ ЭФФЕКТАМИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.

### Контактная информация:

Ших Евгения Валерьевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела мониторинга  
лекарственных средств Института  
клинической фармакологии  
Адрес: 109240, Москва,  
ул. Яузская, д. 11,  
тел. (495) 915-56-82  
Статья поступила 04.10.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Распространенность болевого синдрома в популяции достаточно высока. По данным ряда исследователей, боли в спине беспокоят 41% опрошенных, головная боль — 26%, боли в животе — 17%, лицевые боли — 12%, боли в грудной клетке — 12%. Известно, что у трети пациентов острая боль переходит в хроническую, сохраняющуюся более 12 нед [1]. При этом, за врачебной помощью обращается менее половины пациентов; большинство предпочитают фармакотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые отпускаются в аптеках без рецепта врача.

На сегодняшний день НПВП — одна из наиболее применяемых в терапии боли фармакологических групп. Большая популярность НПВП объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение, воздействуя на соответствующие симптомы (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях. За последние годы перечень НПВП значительно расширился; и сегодня в этой группе насчитывается большое число препаратов, различающихся особенностями действия и применения. Следовательно, актуальным вопросом остается изучение безопасности применения препаратов данной группы. Наиболее изученной проблемой является гастротоксичность НПВП. При длительном их приеме диспепсия развивается в 15–20% случаев, язвенное поражение желудка у 5–8%, кровотечения, перфорация язвы, нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 1–1,5% больных [2]. Весьма значимы кардиоваскулярные эффекты НПВП: снижение эффективности гипотензивных препаратов (за исключением антагонистов кальция), негативное влияние на общую выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью за счет уменьшения эффективности действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, повышение риска развития инфаркта миокарда (ингибиторы ЦОГ-2), нарушение баланса между синтезом «протромбогенных» (главным образом, тромбксана) и «антитромбогенных» (в основном, простагландинов) в сторону преобладания первых и, следовательно, увеличение риска тромбозов. Существует также целый ряд нежелательных реакций при при-

137

Ye.V. Shikh<sup>1</sup>, N.N. Yeriomenko<sup>2</sup><sup>1</sup> Institute of Clinical Pharmacology, Moscow<sup>2</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Natural medications  
as an alternative way  
to treat the pain syndrome  
in rheumatology**

NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY MEDICATIONS ARE THE BASIS OF PHARMACOTHERAPY FOR THE PAIN SYNDROME, WHICH IS ACCOUNTED FOR THEIR ANTIINFLAMMATORY, ANALGESIC AND FEBRIFUGE EFFECTS. THE EXISTING DATA ON THE DANGERS EXPERIENCED DURING THE PROLONGED APPLICATION OF THE NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY MEDICATIONS DETERMINES THE NECESSITY TO LOOK FOR THE NEW MEDICATIONS WITH THE SIMILAR PHARMACODYNAMIC EFFECTS. AN ALTERNATIVE WAY TO TREAT PATIENTS, SUFFERING FROM CHRONIC PAIN SYNDROME, MIGHT BE PLANT EXTRACTS, IN PARTICULAR, ZINAXIN MADE OF GINGER AND GALANGAL IN COMPLIANCE WITH LIPOCAP TECHNOLOGY, WHICH HAS ANTIINFLAMMATORY, ANESTHETIC AND CHONDROPROTECTIVE EFFECTS.

**KEY WORDS:** CHILDREN, PAIN SYNDROME, RHEUMATIC DISEASES.

еме НПВП, которые традиционно отходят на второй план. К ним относятся НПВП-ассоциированная патология ЦНС (асептический менингит, экстрапирамидные реакции и др.), почеч (обратимая почечная недостаточность, канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит), гематологическая патология (апластическая анемия, тромбоцитопения, эритроцитарная аплазия и др.) [2].

Таким образом, имеющиеся сведения о небезопасности длительного применения НПВП делают необходимым поиск новых лекарственных препаратов со сходными фармакодинамическими эффектами.

Альтернативой НПВП в лечении пациентов с хроническим болевым синдромом могут быть растительные субстанции. В частности, изготовленный по уникальной *LipoCap*-технологии на основе лекарственных растений (экстракты имбиря и альпийной) препарат Зинаксин (Ферросан, Дания), оказывающий противовоспалительное, обезболивающее и хондропротективное действие без побочных эффектов, присущих НПВП. История использования имбиря при различного рода заболеваниях в народной медицине насчитывает более 3 тыс. лет. В кулинарии имбирь широко применялся как специя, ароматизатор, краситель, источник крахмала. Корень имбиря содержит более 477 ингредиентов, больше всего фенолов (гингеролы и шогаолы) [3–5].

Механизм действия экстракта имбиря заключается в угнетении циклооксигеназы (ЦОГ-2) и 5-липоксигеназы (ЛОГ), что проявляется уменьшением образования простагландинов, простаглицлинов, тромбксана и лейкотриенов. В отличие от большинства НПВП неселективного действия, имбирь не угнетает ЦОГ-1. Таким образом, он лишен нежелательных лекарственных реакций (НЛР), связанных с ее блокадой (гастротоксичность и др.). Кроме того, имбирь способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли (ФНО) $\alpha$ , являющиеся главными модуляторами процесса разрушения хряща. Дополнительным фактором в механизме действия экстракта имбиря является увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ 4 и ИЛ 10.

Зинаксин содержит 2 специально отобранных экстракта имбиря с доказанным синергичным действием — *Alpinia galanga* (калган) и *Zingiber officinale* (имбирь лекарственный). В препарате реализована уникальная технология производства лекарственной формы — *LipoCap*. Лекарственная форма имеет оболочку из диацетатов простых диглицеридов, обладающих стабильностью при низких pH среды, что предохраняет биокомплекс (имбирь + липокап) от инактивации агрессивной средой желудка. Активное гидрофильное вещество (имбирь) заключено в оболочку из жировых субстанций (липокап), что позволяет проникать вместе с жирами в лимфатическую систему.

В кишечнике под действием желчи липокап формирует липидные мицеллы, ядром которых является имбирь. Всасывание происходит в тонкой кишке путем пассивной абсорбции при контакте липидных мицелл с клеточной мембраной ресничек кишечного эпителия, откуда препарат транспортируется в лимфатический сосуд, далее — в грудной лимфатический проток и попадает в кровеносное русло, избегая эффекта первого прохождения через печень. Экспериментальные исследования на животных показали, что такая липокап-технология выпуска лекарственной формы позволяет увеличить ее биодоступность на 34%.

Исследование препарата, содержащего экстракт имбиря, в институте Джона Хопкинса имело целью установить, ингибирует ли он экспрессию ФНО $\alpha$  и ЦОГ-2, способствующих разрушению хряща, при участии активированных синовиоцитов [6]. Синовиальная ткань была получена от 9 пациентов, страдающих остеоартритом и подвергшихся хирургической операции. Клетки синовиоцитов изолировали путем биологической переработки и инкубировали в определенных условиях в течение 2–8 нед. Для определения действия экстракта имбиря клетки сеяли в 6-ячеечные планшеты. С целью альтерации синовио-

цитов («активации воспаления») к ним добавляли ФНО $\alpha$  и инкубировали с экстрактом имбиря в течение 1 ч. В результате в альтерированных с помощью ФНО $\alpha$  синовиоцитах происходило статистически достоверное снижение активности ФНО $\alpha$ , а также ЦОГ-2. Для сравнения эффективности экстракта имбиря с препаратами НПВП синовиоциты, подвергнутые воздействию ФНО $\alpha$ , инкубировали с аспирином и ибупрофеном. Отдельно аспирин и ибупрофен практически не изменяли активность ФНО $\alpha$ , тогда как комбинация препаратов с экстрактом имбиря приводила практически к полной потере активности ФНО $\alpha$  [6].

Эффективность экстракта имбиря подтверждена клиническими исследованиями, проведенными по стандартам GCP (Good Clinical Practice). R. Altman и соавт. [7] оценивали эффективность и безопасность экстракта 2 представителей семейства имбиря в рандомизированном, двойном слепом плацебо контролируемом, параллельном, многоцентровом (10 центров в США) 6-недельном исследовании у 261 пациента с остеоартрозом коленных суставов. Достоверный обезболивающий эффект отмечен ко 2-й неделе приема экстракта, а максимально выраженный — к 6-й неделе (на 40% отличающийся от эффекта плацебо). При оценке скованности по шкале WOMAC регистрировали постепенное уменьшение скованности (ко 2-й неделе), максимально выраженный достоверный эффект отмечен на 6-й неделе (отличие от плацебо на 31%). При сравнении анальгетической активности экстракта имбиря с препаратами НПВП в разных дозах (100 и 200 мг селективного блокатора ЦОГ-2 целекоксиба) по визуальной аналоговой шкале боли получены следующие результаты. Обезболивающий эффект экстракта имбиря и целекоксиба развивался к концу 2-й недели приема препаратов. Максимальный эффект зафиксирован при приеме целекоксиба в дозе 200 мг. Далее при приеме 100 мг целекоксиба эффект был стабильным на протяжении 4 нед, а при приеме 200 мг — стал постепенно уменьшаться к 6-й неделе приема препарата. В отличие от этого, эффект экстракта имбиря постепенно нарастал; максимум его действия отмечен к 6-й неделе приема. Указанные результаты позволили сделать заключение о статистически достоверном клиническом эффекте экстракта имбиря в лечении остеоартроза коленных суставов (по оценке выраженности боли и скованности), сопоставимом с таковыми при традиционной терапии остеоартроза. Авторы рекомендовали экстракт имбиря к раннему использованию в лечении остеоартроза как эффективное и безопасное средство [7].

Е.А. Якименко и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании изучали эффективность экстракта имбиря у 30 больных остеоартрозом в течение 3 мес [8]. При анализе динамики острофазовых показателей (активность СОЭ и С-реактивного белка — СРБ) через 3 мес лечения отмечалась статистически достоверная положительная динамика: снижение уровня СОЭ и СРБ, что свидетельствует о противовоспалительной активности препарата. Улучшение (разной степени выраженности) достигнуто у 90% больных. Отмечен явный положительный эффект в отношении основных проявлений болезни: боли, скованности, затруднения в выполнении повседневной деятельности, уменьшение выраженности явлений синовита по данным УЗИ. Важно, что достоверную положительную динамику основных клинических проявлений остеоартроза больные начали отмечать уже в конце 1-го мес лечения. Добавление экстракта имбиря к традиционной терапии НПВП позволило снизить дозы последних с 60 до 30 мг/сут и, соответственно, уменьшить выраженность НЛР [8].

Интересным представляется исследование, проводимое в Дании по правилам GCP, включающее 175 пациентов с болью в спине. В нем сравнивается эффективность приема комбинации экстракта имбиря с глюкозамином и ибупрофеном на протяжении 10 нед лечения. По предварительным данным можно заключить, что прием экстракта имбиря в сочетании с глюкозамином снизил выраженность боли уже к концу 2-й нед,

а в сочетании с глюкозамином и ибупрофеном — уже на исходе 1-й нед. До конца 2-й нед эффективность комбинации осталась стабильной, а начиная с 3-й нед была сопоставима с приемом только экстракта имбиря с глюкозамином. Следовательно, с учетом этих предварительных результатов можно сделать заключение о целесообразности применения ибупрофена только в первые 2 нед, а затем возможен перевод пациентов на терапию, включающую комбинацию экстракта имбиря с глюкозамином, что существенно улучшит течение и прогноз заболевания.

Добавление к экстракту имбиря глюкозамина придало ему дополнительные свойства. Глюкозамин представляет собой субстрат для синтеза глюкозаминогликанов (важный компонент матрикса хряща), стимулирует синтез протеогликанов (макромолекулы хрящевой ткани), облегчает течение воспалительных, обменных и дегенеративных поражений суставов и позвоночника. Он ингибирует действие катаболических ферментов (коллагеназы, разрушающей коллаген; фосфолипазы,

активирующей процесс воспаления и др.), активирует адгезию хондроцитов. Помимо этого, глюкозамин препятствует образованию свободных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов. Следует отметить, что глюкозамин не вырабатывается в организме взрослого человека. Это является одним из основных факторов развития возрастных заболеваний суставов (остеоартрит, остеоартроз). Из изложенного выше следует, что Зинаксин на основе экстракта имбиря может служить альтернативой длительному приему НПВП при различного рода воспалительных заболеваниях, сопровождающихся хроническим болевым синдромом. Есть основания допускать, что препараты природного происхождения, изготовленные из стандартизированного лекарственного сырья с использованием нанотехнологий, позволяют специалистам в полной мере использовать их преимущества: «мягкое» терапевтическое действие, безопасность, возможность длительного применения у пациентов разных возрастных групп.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веселовский В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. — Рига, 1991. — С. 30–145.
2. Зырянов С.К., Нельга О.Н., Белоусов Ю.Б. Терапия боли: как снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 7. — С. 14–16.
3. Dias M., Spinardi-Barbisan A., Rodrigues M. et al. Lack of chemopreventive effects of ginger on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // Food Chem Toxicol. — 2006. — V. 44, № 6. — P. 877–884.
4. Imanishi N., Andoh T., Mantani N. et al. Macrophage-mediated inhibitory effect of *Zingiber officinale* Rosc, a traditional oriental herbal medicine, on the growth of influenza A/Aichi/2/68 virus // Am. J. Chin. Med. — 2006. — V. 34, № 1. — P. 157–169.
5. Masada Y., Inoue T., Hashimoto K. et al. Studies on the pungent principles of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) by GC-MS // Yakugaku Zasshi. — 1973. — V. 93, № 3. — P. 318–321.
6. Компоненты экстракта имбиря подавляют индукцию экспрессии хемокинов в синовиоцитах человека // Журнал альтернативной и нетрадиционной медицины. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 149–154.
7. Altman R.D., Marcussen K.C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis // Arthritis Rheum. — 2001. — V. 44, № 11. — P. 2531–2538.
8. Якименко Е.А., Закатова Л.В., Кравчук О.Е. и др. Изучение эффективности и безопасности применения зинаксина в комплексной терапии больных остеоартрозом // Украинский терапевтический журнал. — 2005. — № 1. — С. 64–67.

## Из истории медицины

Джон Майкл Бишоп (22 февраля 1936 г., Йорк, Пенсильвания) — американский иммунолог и микробиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1989 г.) «за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов», которую он разделил с Харолдом Вармусом. Профессор Университета Калифорнии в Сан-Франциско, Джон Майкл Бишоп родился в семье лютеранского священника. Он окончил небольшую деревенскую школу, а затем провинциальную высшую школу. Дружба с семейным врачом Робертом Кафом стимулировала его интерес к биологии человека. Решив поступать в медицинскую школу, Бишоп сначала окончил Геттисбургский колледж, а затем начал изучать медицину в Гарвардском университете. Там он впервые начал заниматься с вирусами животных. После окончания медицинской школы Бишоп 2 года проработал врачом в Масачусетском общем госпитале, а затем поступил в пост-докторантуру в Национальный институт здоровья в Бетезде, где занимался репликацией полиовируса, а после годичного пребывания в Гамбурге получил позицию в Университете Кали-

форнии в Сан-Франциско, где работает до сих пор.

Изначально Джон Бишоп интересовался молекулярной биологией, но недостаток опыта не позволил ему напрямую заниматься исследованиями в этой области, поэтому он выбрал научную нишу, которая, не являясь областью фундаментальной молекулярной биологии, тем не менее, позволила ему быть вовлеченным в нее. Он занимался вирусами, в частности их репликацией. В Университете Калифорнии Бишоп начал работать с вирусом саркомы, который позже стал одним из классических ретровирусов. В это время Ховард Темин и Давид Балтимор открыли обратную транскриптазу, ключевой фермент ретровируса. Бишоп смог описать механизм копирования РНК в ДНК обратной транскриптазой и охарактеризовал вирусную РНК в инфицированной клетке. В конце 1970-х годов Бишоп и с Харолд Вармус исследовали процесс трансформации инфицированных вирусом саркомы клеток в неоплазму. Они обнаружили, что ген вируса, вызывающий образование опухоли, или неопластическую трансформацию инфицированных клеток, ока-



Джон Майкл Бишоп

заялся в вирусном геноме в результате захвата нормального клеточного гена (прото-онкогена) в процессе трансдукции. Мутация этого гена превратила его в онкоген. В 1989 г. Бишоп и Вармус получили за свои исследования Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Г.М. Черняков<sup>1</sup>, Л.С. Намазова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Новые Технологии», Санкт-Петербург

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

## Проблемы и перспективы использования немедикаментозных методов в терапии бронхиальной астмы у детей

140

Успехи, достигнутые к настоящему времени в медикаментозном лечении бронхиальной астмы (БА) сомнений не вызывают. Об этом свидетельствует внедрение термина «контроль над БА» как интегрированного показателя состояния пациента на фоне проводимой терапии. Согласно положениям современной Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA), целью лечения пациентов любого возраста с подтвержденным диагнозом «бронхиальная астма» является достижение и длительное поддержание, по возможности, полного контроля над болезнью. При этом «полный контроль», согласно GINA, характеризуется тем, что у пациента «отсутствуют симптомы БА в дневное время, или они развиваются не чаще 2-х раз в неделю; отсутствуют ограничения в повседневной активности, включая физические упражнения; отсутствуют ночные симптомы или пробуждения из-за БА; отсутствуют потребности в препаратах неотложной помощи, или их применяют не чаще 2-х раз в неделю), а также, регистрируются нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких».

Качество жизни человека, полностью контролирующего БА, практически эквивалентно (при прочих равных условиях) качеству жизни людей, не имеющих проблем с функцией дыхательной системы. Единственным специфическим и пока непреодолимым ограничением, является необходимость постоянного употребления препаратов базисной терапии, без чего контроль над болезнью неизбежно утрачивается. Все вышеизложенное делает необходимым внедрение в практику не только лекарственных препаратов, но и немедикаментозных методов лечения, которые бы обеспечивали контроль над БА. Особенно важным это является для детей, страдающих БА. В педиатрии в силу естественной настороженности, проявляемой в отношении любого длительного применения лекарственных препаратов, остро востребованным остается поиск немедикаментозных методов терапии БА, способных контролировать течение болезни, обеспечивать уменьшение доз лекарственных средств, а по возможности и полностью их исключить.

Применение немедикаментозных методов лечебного воздействия в терапии легочных заболеваний вообще, по мнению большинства специалистов, работающих над этой проблемой, весьма перспективно. По мнению профессора Г.Б. Федосеева, применение немедикаментоз-

ных методов лечения обеспечивает активизацию многообразных естественных механизмов регуляции дыхательной системы, нарушения которых лежат в основе многообразия различных звеньев патогенеза БА. Лекарственные препараты, применение которых нацелено, в основном, на манифестные звенья патогенеза БА, по понятным причинам, аналогичной тонкой избирательностью своего действия не обладают. В связи с этим для повышения комплаентности терапии нужна персонализация врачебных назначений, которая предлагается в последних редакциях Глобальной стратегии лечения и профилактики БА через «развитие сотрудничества между пациентом и врачом».

Логическим развитием этого «компонента лечения и профилактики обострений бронхиальной астмы» вполне могли бы послужить рекомендации индивидуально ориентированного применения комплекса так называемых «альтернативных и комплементарных» методов. В их перечень входят приемы лечения, основанные на применении исключительно естественных факторов. Это: ингаляционные методы, различные методы респираторной поддержки и лечебной физкультуры, а также методы акупунктуры, диетотерапии, фитотерапии, мануальной терапии, натуротерапии (например, высокогорный климат, и условия солевых пещер), психокоррекции, суггестии и т.п.

По существу воздействия на организм «альтернативные и комплементарные» методы в большинстве своем относятся к средствам тренирующей терапии, применение которых рационально лишь в стадии стихающего обострения или ремиссии БА, поскольку механизмы, за счет которых ликвидируется симптоматика обострений, находятся вне их компетенции. В спокойные же периоды вариативность реакций организма на внешние воздействия существенно расширяется за счет того, что доминирующими становятся индивидуальные особенности регуляторных и метаболических механизмов каждого пациента. В связи с этим сложно разработать рекомендации по применению этих методов на основании принципов доказательной медицины.

Не упрощает ситуацию с выработкой верифицированных рекомендаций применения комплементарных методов значительная длительность лечебных курсов тренирующей терапии, проведение которых осуществляется обя-

зательно в кабинете специалиста, санаторно-курортном учреждении или в определенной географической точке (в случае натуротерапии).

Не менее проблематично применение для лечения БА и стандартных физиотерапевтических методов, которые базируются на использовании искусственных источников энергии. Рассмотрение этой темы в глобальном масштабе (например, в структуре GINA) пока невозможно вообще в силу очень разного отношения к таким методам официальной медицины разных стран. Известно, в частности, что в большинстве стран Европы и США, официальное применение искусственных физических факторов в лечебной практике довольно строго ограничено, да и занимаются ими не врачи. В России физиотерапевтические методы используются для лечения различных заболеваний более широко.

Проблемы, с внедрением этих методов связаны с тем, что практически отсутствует методическая база для их применения. Например, для лечения БА, по данным современных российских руководств по физиотерапии, применяются более десятка вариантов искусственных физических факторов. В частности: электросонотерапия, диадинамотерапия, электропунктура, ультравысоко-частотная терапия, франклинизация, инфитатерапия, интерференцтерапия, постоянная магнитотерапия, высокочастотная магнитотерапия, амплипульстерапия, дециметроволновая терапия, лазеротерапия и др. Однако критерии применения каждого метода у конкретного пациента не разработаны, так как не проводились сравнительные исследования эффективности физиотерапевтических методов лечения при различных вариантах течения БА, и не разрабатывались конкретные показания для их применения.

Это связано с тем, что физиотерапевтические методы, рекомендованные к применению при БА, по существу не оказывают лечебный эффект, который характеризуется теми же признаками, которыми описываются результаты лечения того же заболевания обычными лекарственными препаратами. По существу воздействия на целостный организм (локальные процессы характеризуются в другой терминологии), подобно большинству активных факторов естественного происхождения, искусственные физические факторы являются сугубо неспецифическими раздражителями. Они отличаются один от другого только стартовыми условиями, которые формируются в пределах тканей, вовлеченных в процесс непосредственного взаимодействия с воздействующим потоком энергии.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что для реализации идеи применения немедикаментозных воздействий на организм, высказанной Г.Б. Федосеевым, готовых технических средств нет. В нужной мере для этого не пригодны ни методики, основанные на применении естественных активных факторов, ни физиотерапевтические методы, использующие искусственные источники энергии. Дело в том, что применение как тех, так и других факторов, если и может потенциально оказывать корректирующее влияние на состояние дыхательной системы, то исключительно непрямым путем. И при этом врач не может контролировать это воздействие. Помимо этого, крупным недостатком обоих вариантов немедикаментозных методов, описанных выше, является невозможность (хотя бы и по чисто техническим причинам) их перманентного использования, что является неотъемлемой частью применения базисных препаратов, обеспечивающих контроль над астмой.

# АСТЕР

## ПРОТИВ АСТМЫ



### Аппарат «Астер»:

**Нелекарственное лечение** бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и других хронических заболеваний органов дыхания у детей и взрослых

**Возможность контроля** течения бронхиальной астмы

**Сокращение сроков лечения** обострений, снижение риска следующего обострения

**Снижение лекарственной** нагрузки

**Простота и удобство** в обращении

**Улучшение** качества жизни пациентов

Россия, 123473, Москва, ул. Достоевского, д. 19\15, стр. 1,  
Тел.: (495) 626-22-26, Тел./факс: (495) 681-59-95, сайт: [www.aster-med.ru](http://www.aster-med.ru)

Применение аппарата «Астер» в лечебной практике разрешено Российской Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.  
Регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/2581-05 от 19.12.05  
Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ 18.В00194.

Из этого следует, что наиболее радикальным тактическим ходом является полный отказ от попыток адаптации старых методов и поиск новых технических решений. Центральным пунктом технического задания на это новое решение является требование соответствия практической реализации немедикаментозного воздействия характеру лечения хронического заболевания. Это значит, что немедикаментозное воздействие должно быть организовано, по крайней мере, по тем же принципам, в соответствии с которыми организуется специфическое лекарственное лечение БА. В частности, крайне важно, чтобы воздействие могло осуществляться не фрагментарно (курсами), как это характерно для применения всех ныне известных нелекарственных методов терапии, а постоянно, как базовой лекарственной терапии, и быть эффективным как в периоды ремиссии заболевания, так и в периоды его обострений.

Это требование влечет за собой необходимость решения целого комплекса чисто технических проблем, обусловленных необходимостью создать такой инструмент, которым можно было бы снабдить каждого пациента. В этот комплекс задач входят: обеспечение безопасности эксплуатации лечебного аппарата на уровне, соответствующем, как минимум, безопасности использования бытовых приборов; обеспечение возможности целевого использования лечебного инструмента совершенно необразованным потребителем; обеспечение надежности работы лечебного инструмента в широком диапазоне внешних условий и самодиагностики его исправности; обеспечение удобства целевой эксплуатации лечебного инструмента в любом положении пациента (сидя, лежа, стоя и проч.).

Следующим пунктом технического задания должно быть обеспечение строго целевого назначения лечебного инструмента. Это значит, что инструмент должен быть создан специально для лечения БА, или нескольких родственных (по одному или ряду признаков) заболеваний дыхательной системы. При этом аппарат должен быть, по возможности, универсальным по признаку эффективности его применения пациентами любого возраста и пола. Наконец, еще одним важным условием, которому должен удовлетворять создаваемый инструмент, является обеспечение возможности объективного обнаружения эффекта (или эффектов), который индуцируется применением данного инструмента и проявляется положительной динамикой клинических симптомов БА.

Соответственно изложенным выше техническим требованиям к инструменту, предназначенному для немедикаментозного лечения БА, российскими учеными при поддержке российских предпринимателей разработан и недавно создан образец лечебного аппарата, которому в процессе его государственной регистрации было присвоено название «Астер». В Государственном реестре изделий медицинской техники аппарат зарегистрирован под названием: «Устройство для неинвазивного воздействия на кожную проекцию дыхательных путей». Регистрационное удостоверение № ФС 022a2005/2581-05 от 19.12.05.

В отношении этого аппарата проведены все, установленные соответствующим порядком, сертификационные мероприятия и получен Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ18.В00194.

Аппарат представляет собой портативный источник электромагнитного излучения сантиметрового диапазона ( $\lambda \sim 7$  см) нетепловой интенсивности (ППЭ  $\leq 100$  мкВт·см<sup>2</sup>), приспособленный для индивидуального использования, как в условиях стационара, так и в домашних условиях, что особенно важно при лечении БА и других болезней легких в периоды относительной стабилизации патологического процесса. Длина волны излучения в данном случае соизмерима с размерами кожной зоны, определяемой на передней поверхности тела человека, в числе зон, именуемых «зонами Захарьина–Геда». Локализуется эта зона в пределах площади воображаемого треугольника, основание которого соответствует линии, проведенной от середины одной до середины другой ключицы, а две другие стороны проведены от середин обеих ключиц к вершине мечевидного отростка. Пространственно-временная структура излучения аппарата организована таким образом, что его воздействие адресуется непосредственно регуляторным механизмам дыхательной системы человека. Это обстоятельство принципиально отличает его от всех немедикаментозных методов, которые применяются для лечения БА, но влияние на дыхательную систему реализуются через активизацию преимущественно неспецифических защитных сил человеческого организма, вследствие воздействия на него энергии тех или иных искусственных физических факторов.

Особенности аппарата делают его принципиально новым для проведения нелекарственной терапии БА. Вместе с тем он не является заменой медикаментозного лечения этого заболевания. Напротив, применять данный аппарат, как лечебное средство, особенно во время первых нескольких недель его использования, рекомендуется только на фоне базисной лекарственной терапии. Учитывая, что воздействие аппарата, будучи сопоставимо с лекарственными воздействиями по лечебному эффекту должно быть сопоставимо с лекарствами и по технологии его клинического освоения. Первым серьезным шагом в реализации этой технологии с полным правом можно назвать многоцентровое клиническое исследование, организованное и проведенное под эгидой Союза педиатров России в 2007 г. В исследовании приняли участие Научный центр здоровья детей РАМН (Москва), Сибирский государственный медицинский университет (Томск), Читинская государственная медицинская академия и Астраханская государственная медицинская академия. Целью исследования явилась выработка методических рекомендаций по длительному использованию аппарата «Астер» детьми, страдающими БА тяжелой и средней тяжести. Продолжительность наблюдения составила от 3 до 11 мес.

Подробный отчет о результатах этого многоцентрового исследования будет представлен в одном из ближайших номеров журнала.

Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Лечение детей с бронхиальной астмой, резистентной к традиционной медикаментозной терапии

В настоящее время в мире отмечается рост аллергических заболеваний, обусловленный, с одной стороны, изменениями социально-экономических условий жизни и улучшением диагностики, с другой — влиянием неблагоприятных экологических факторов. В среднем от 10% до 40% населения Земли страдает различными формами аллергической патологии. При этом отмечается выраженная тенденция к ежегодному увеличению ее частоты [1–3]. Столь значительная распространенность аллергических болезней связывается также с интенсивным развитием всех видов промышленности без достаточного соблюдения природоохранительных мер, широким использованием косметики и синтетических изделий, изменением образа жизни и питания населения, увеличением аллергенной нагрузки [4–6]. Распространенность аллергических болезней в разных регионах России, по данным эпидемиологических исследований, составляет 15–30%, а в некоторых экологически неблагоприятных районах она достигает 40–50% [7]. На сегодняшний день наиболее распространенными аллергическими заболеваниями у детей являются бронхиальная астма (БА), аллергический ринит и атопический дерматит. Так, по данным официальной статистической отчетности (Минздрав РФ) в 2002 г. БА была зарегистрирована у 251 047 детей в возрасте до 14 лет, аллергический ринит — у 92 247, атопический дерматит — у 317 351. Для сравнения, в 2000 г. детей с БА было 224 157, с аллергическим ринитом — 90 077, с атопическим дерматитом — 293 347. Аналогичная ситуация отмечена и среди детей в возрасте 15–17 лет. Более того, сама аллергическая патология меняется. Характерно наличие у одного больного одновременно нескольких видов сенсибилизации, поражения нескольких органов и функциональных систем. Это нередко обуславливает резистентность к традиционной медикаментозной терапии и определяет трудности выбора оптимальной тактики лечения таких больных [4–8].

Наряду с высокой распространенностью этих болезней отмечается и увеличение частоты тяжелых инвалидизирующих форм заболевания, иногда приводящих к смертельному исходу [8]. Изучение летальных исходов у больных БА показывает, что почти 50% смертей можно было бы предотвратить, так как они связаны с неадекватным лечением или неправильным оказанием медицинской помощи. Как результат, неадекватное лечение БА приводит к неконтролируемому течению заболевания. Длительное время, скрываясь за диагнозами «обструктивный

синдром», «астматический бронхит» и т.д., БА своевременно не распознается, что мешает правильной оценке состояния здоровья детей, препятствует назначению адекватной терапии и, соответственно, ухудшает исход болезни [6].

БА, начавшаяся в детском возрасте, является причиной инвалидизации и взрослого населения. У 40–50% взрослых инвалидов по БА заболевание началось в детском возрасте. В структуре инвалидности у детей болезни органов дыхания в течение последних лет постоянно занимают четвертое ранговое место (9%). Среди них 95–97% случаев инвалидности приходится именно на БА [9]. Следует отметить, что БА является причиной значительного снижения качества жизни детей. Частые пропуски занятий в школе, ограничение физической активности отрицательно сказываются на развитии ребенка, вызывают значительные трудности у его родителей. Нельзя забывать и о том, что с БА связаны значительные затраты здравоохранения, т.е. это заболевание является не только медико-социальной, но и экономической проблемой.

Новые подходы к лечению БА представлены в руководстве по диагностике, лечению и поддержанию контроля заболевания (GINA, 2006). Достижение контроля БА означает устранение или уменьшение проявлений заболевания с помощью рациональной медикаментозной терапии [10]. В настоящее время стандартное лечение тяжелых форм БА заключается в применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и бронходилататоров, в частности агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов [11, 12]. В целом эти препараты обладают высокой эффективностью, однако у части пациентов на фоне проводимой терапии не удается достичь контроля заболевания. Пациенты с тяжелыми формами БА обычно применяют высокие дозы стероидов (перорально или в инъекциях), что сопряжено с формированием зависимости и опасностью развития тяжелых побочных явлений. Согласно новой версии Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2006) рекомендован 5-ступенчатый подход к терапии с применением антител к IgE на пятой ступени при неконтролируемом течении БА.

В большинстве случаев, особенно у детей, развитие БА связано с IgE-опосредованными (атопическими) механизмами. В основе различных клинических проявлений атопических болезней лежит высвобождение воспалительных медиаторов в результате взаимодействия аллергена с IgE, фиксированном на поверхности тучных

клеток и базофилов. Вместе с тем, выработка антител к IgE является эффективным методом торможения аллергических реакций [11].

Создание омализумаба (Ксолар, Новартис Фарма, Швейцария), инновационного препарата нового класса, действующей основой которого являются рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к IgE, открывает уникальное терапевтическое направление в лечении аллергических болезней [13]. Омализумаб показан для лечения взрослых и подростков (12 лет и старше), страдающих среднетяжелыми и тяжелыми формами атопической БА, симптомы которой не контролируются приемом ГКС. Поскольку для детей высокие дозы кортикостероидов представляют большую опасность, омализумаб может в дальнейшем стать важным средством лечения детей и более младших возрастных групп.

Применение омализумаба у таких пациентов позволяет в значительной степени снизить частоту обострений БА, число неотложных визитов к врачу, а также уменьшить объем проводимой базисной терапии (снизить дозу ГКС, частоту применения короткодействующих бронхолитиков для купирования приступа). Значительным преимуществом омализумаба является существенное улучшение в результате его применения качества жизни больных БА.

Высокая эффективность и безопасность омализумаба, в первую очередь у больных с тяжелым неконтролируемым течением БА, продемонстрирована в 7 международных контролируемых клинических исследованиях. Одним из центров применения омализумаба у детей с БА в России является Научный центр здоровья детей РАМН (НЦЗД). Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 812 от 28 декабря 2007 г. «...применение поли-

компонентной терапии с использованием иммунобиологических препаратов при неконтролируемом течении БА, резистентной к терапии высокими дозами кортикостероидов...» относится к высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой за счет средств федерального бюджета.

В настоящее время на базе отделения диагностики и восстановительного лечения и отдела стационарозамещающих технологий НЦЗД терапия омализумабом проводится у 2 пациентов (15 и 16 лет), с тяжелым неконтролируемым течением БА. Оба пациента имеют длительный аллергоanamнез (10 и 11 лет) и сопутствующие аллергические болезни (аллергический ринит, атопический дерматит); атопическая, IgE-опосредованная природа болезни подтверждалась при неоднократных обследованиях (IgE 383–630 МЕ/мл). При исследовании функции внешнего дыхания отмечались выраженные нарушения бронхиальной проходимости. Учитывая отсутствие контролируемого течения астмы на фоне проводимой терапии с использованием высоких доз ингаляционных стероидных препаратов, или длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов в сочетании с ГКС, у данных пациентов, согласно рекомендациям GINA, было решено перейти на пятую ступень терапии астмы с применением анти-IgE-антител для достижения контроля над заболеванием. Один из пациентов получает антитела в течение 12, второй — в течение 8 нед. На данный момент побочных эффектов при применении омализумаба у детей отмечено не было, отмечается положительная динамика в течении заболевания. В дальнейшем планируется продолжить динамическое наблюдение за пациентами с целью получения окончательных результатов об эффективности и безопасности данного препарата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильина Н.И. Аллергопатология в разных регионах России по результатам клинко-эпидемиологических исследований: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — С. 24.
- Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 623.
- Лусс Л.В. Аллергический ринит, проблемы, диагностика, терапия // Лечащий врач. — 2002. — № 4. — С. 24–28.
- Пыцкий В.И. и др. Аллергические заболевания. — М.: Трида-Х, 1999. — С. 470.
- Паттерсон Рой и др. Аллергические болезни. — М., Геотар, 2000. — С. 733.
- Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 56–62.
- Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 12. — С. 718–729.
- Геппе Н.А., Коростовцев Д.С., Макарова И.В. и др. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей. Пособие для врачей / Под ред. А.А. Баранова — М., 1999. — С. 24.
- Прошин В.А., Блистинова З.А., Булгакова В.А. Организация медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания в Москве // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 14–18.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA — 2006). — М.: Атмосфера, 2006. — С. 34.
- Chang T.W. The pharmacological basis of anti-IgE therapy // Nature Biotechnol. — 2000. — V. 18, № 2. — P. 157–162.
- Busse W.W., Lemanske R.F. Asthma // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 344, № 5. — P. 350–362.
- Ames S.A., Gleeson C.D., Kirkpatrick P. Omalizumab // Nat. Rev. Drug Discov. — 2004. — V. 3, № 3. — P. 199–200.



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

# КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;  
тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268;  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

**Ксолар**  
омализумаб

## Из истории педиатрии

**Н.В. Соболюк, Е.А. Потрохова**

Омская государственная медицинская академия

# Омская школа педиатров

### Контактная информация:

Соболюк Николай Васильевич,  
доктор медицинских наук, профессор,  
декан педиатрического факультета,  
заведующий кафедрой детских  
болезней № 2 Омской государственной  
медицинской академии,  
Заслуженный врач РФ  
Адрес: 644099, Омск,  
ул. Ленина, д. 12,  
тел. (3812) 23-19-39  
Статья поступила 17.05.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Право на существование научной медицинской школы определяется вкладом ее создателей в решение важнейших задач практического здравоохранения, фундаментальностью, новизной и практической значимостью научных исследований, постоянном, на качественно новом уровне, развитии идей Учителя его учениками. Все эти черты присущи научной педиатрии Омского Прииртышья, что закономерно позволяет говорить об Омской школе педиатров. Эта школа не замыкалась и не замыкается в рамках лишь научной педиатрии, ей по праву принадлежит многотысячная армия врачей-педиатров, питомцев нашего факультета, работающих в практическом здравоохранении и решающих конкретные задачи охраны здоровья матери и ребенка, важнейшие проблемы приоритетного национального проекта по здравоохранению.

За более чем 75-летний период развития подготовлена многочисленная плеяда ученых-педиатров, научный вклад которых в копилку Омской педиатрической школы трудно переоценить. Естественно, не представляется возможным в рамках этого исторического очерка назвать каждого из них. Проследим лишь основные этапы, связанные с именами наиболее ярких представителей школы.

Идея создания в Омске второго в Западной Сибири медицинского факультета возникла зимой 1919–1920 гг. и обуславливалась чрезвычайно неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой и антисанитарным состоянием населенных мест.

На обширной территории Омской губернии, в состав которой входили в то время современные Тюменская, Кокчетавская, Северо-Казахстанская и Акмолинская области, нарастала заболеваемость сыпным, возвратным, брюшным тифом, оспой, дизентерией, малярией, туберкулезом, сифилисом, дифтерией и другими заразными болезнями. Младенческая смертность составляла 319,0 на 1000 родившихся живыми, а общая достигала 29,3 на 1000 населения. На одного врача в среднем приходилось по 19 300 жителей, а территория одного врачебного участка составляла в среднем 20 000 кв. верст с радиусом до 85 верст (Омская медицинская академия/исторический очерк // под ред. Л.В. Полуэктова, А.С. Зиновьева, В.В. Семченко, 1995).

К 1919 г. подготовка врачей в Сибири велась лишь на медицинском факультете Томского университета, выпускавшего в среднем 40 специалистов в год, что было крайне не достаточно для обширной территории Западной Сибири. Понимая критическую ситуацию с подготовкой врачей, Совет по делам высших учебных заведений Главпрофобра 15 октября 1921 г. (протокол № 11) санкционировал создание медицинского института в Омске, а 27 октября 1921 г. это решение утверждено коллегией Наркомпроса (протокол № 55). Так в г. Омске начал функционировать Западно-Сибирский медицинский институт с пятигодичным сроком обучения (в наши дни Омская государственная медицинская академия).

**N.B. Sobotiuk, E.A. Potrokhova**

Omsk State Medical Academy

## Omsk School of Pediatricians

С августа 1921 г. институт приступил к созданию собственных педиатрических клиник. Организовать и возглавить кафедру детских болезней, во вновь организованном медицинском институте в Омске, было предложено выпускнице медицинского факультета Томского университета Ольге Дмитриевне Соколовой (1922 г.) (до замужества О.Д. Эростова).

В 1913 г. Ольга Дмитриевна с отличием закончила медицинский факультет Томского университета. В то время педиатрия, как самостоятельная дисциплина, в Сибири только зарождалась. Учение о детских болезнях являлось «придатком» к акушерству (болезни детей раннего возраста) и отчасти к учению о внутренних болезнях (болезни детей старшего возраста). После окончания университета Ольга Дмитриевна остановила свой выбор на педиатрии. Первые 9 лет врачебной деятельности протекали в Томской железнодорожной амбулатории. Днем вела прием больных детей, а вечером проводила научные исследования под руководством профессора М.Г. Курлова, талантливого терапевта-клинициста, и профессора по детским болезням С.М. Тимашева. В результате упорного труда в 1917 г. была блестяще защищена диссертация на степень доктора медицины на тему «Материалы по определению границ здорового детского сердца путем ортодиагностики в вертикальном положении тела». Можно с уверенностью сказать, что в Томске сформировались окончательные научные взгляды молодого врача-педиатра, был заложен крепкий фундамент пытливого исследователя, достигший своего расцвета за 32-летний период работы в Омском медицинском институте.

К началу учебного года (1922) в институте, благодаря усилиям Ольги Дмитриевны, была открыта клиника детских болезней. Предстояла совсем не простая задача — создание коллектива. Со свойственной ей энергией и прозорливостью Ольга Дмитриевна среди практических врачей быстро выделила наиболее перспективных и пригласила их в ординатуру. Формировался костяк коллектива кафедры, разворачивалась научно-исследовательская работа.

За период своей научной деятельности Ольга Дмитриевна с учениками сумела вскрыть ряд явлений, которые оставались неясными для многих педиатров того времени — это проблемы краевой патологии у детей. Описание клинической картины таких заболеваний, как эндемический зоб, бруцеллез, описторхоз, разработка методов их лечения обогатили отечественную педиатрию и высоко подняли качество организации медицинской помощи больным детям.

Всесторонние исследования эпидемиологии, клиники и профилактики эндемического зоба у детей Горного Алтая были признаны не только в нашей стране, но и получили высокую оценку за рубежом. Эти материалы были доложены на Международном конгрессе педиатров в США и в дальнейшем обобщены в монографии О.Д. Соколовой-Пономаревой «Эндемический зоб у детей Ойротии» (1944) — первой монографии по данной проблеме в отечественной педиатрии.

На протяжении почти 20 лет коллектив детской клиники Омского медицинского института под руководством Ольги Дмитриевны изучал особенности эпидемиологии, клиники, лечения и профилактики бруцеллеза у детей.

По своей глубине, обширности и многоплановости эти исследования сохраняют актуальность до настоящего времени. Не случайно монография Ольги Дмитриевны Соколовой-Пономаревой «Бруцеллез у детей» выдержала 2 издания (1946, 1955 гг.), а одноименная книга академика В.П. Бисяриной (1971 г.) не потеряла актуальности и в наши дни.

Большой вклад сотрудники Омской педиатрической школы внесли в изучение описторхоза у детей — широко распространенного гельминтоза в Обь-Иртышском бассейне. Были уточнены и углублены представления о клинических проявлениях заболевания, предложены и внедрены в практику эффективные методы лечения и профилактики.

В 1931 г. Ольга Дмитриевна была утверждена в звании профессора. Она стала первой женщиной-профессором по детским болезням в нашей стране.

Решение проблемы охраны здоровья матери и ребенка на качественно новом уровне требовало подготовки квалифицированных врачей-педиатров, организации педиатрических факультетов. Одним из создателей педиатрического факультета в Омском медицинском институте (1931 г.) была профессор Ольга Дмитриевна Соколова-Пономарева.

Омский педиатрический факультет был единственным в течение многих лет на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока, питомцы которого реализовали на практике свои знания, что позволяет говорить о влиянии Омской школы педиатров на этой обширной территории страны. В годы становления педиатрического факультета наиболее ярко проявился организаторский талант и мудрая прозорливость лидера педиатрической школы. По ее настоянию в 1933 г. кафедра детских болезней первая из всех клиник Омского института перешла на базу практического здравоохранения (ныне Детская клиническая больница № 2 г. Омска). Этот шаг на многие годы определил основную черту отечественной педиатрии — совместную работу клинических кафедр и практических врачей.

Плодотворная организаторская и научная деятельность О.Д. Соколовой-Пономаревой обеспечила подготовку научных кадров и возможность организации профильных кафедр педиатрического факультета, которые возглавили ее ученики: Т.Л. Мариупольская (кафедра госпитальной педиатрии), доцент З.П. Коваленко (кафедра пропедевтики детских болезней), доцент О.Д. Зотова (кафедра факультетской педиатрии), доцент В.П. Бисярина (кафедра детских болезней лечебно-профилактического, санитарно-гигиенического и, позже, стоматологического (организован в 1957 г.) факультетов).

Омская педиатрическая школа прошла период становления, была признана научной общественностью страны. Авторитет ее подтверждает приглашение родоначальника школы О.Д. Соколовой-Пономаревой возглавлять Всесоюзный научно-исследовательский институт АМН СССР в Москве в 1954 г., в стенах которого она стала академиком АМН (1958 г.) и проработала до конца своей жизни (1966 г.).

Развитие идей Учителя, как основополагающего признака научной школы, продолжили ученики, одним из наиболее блистательных представителей которых стала В.П. Бисярина (1912–1997 гг.), действительный член

АМН СССР, Герой Социалистического Труда, Почетный Гражданин г. Омска, ветеран Великой Отечественной войны. Блестящий клиницист, педагог, исследователь, ученый, которому присущ дар научного предвидения, не только развила, но и приумножила славу Омских педиатров.

Под руководством В.П. Бисяриной расширилось и углублялось изучение краевой патологии. Результатом ее являлась защита докторской диссертации Е.К. Миняило (1973 г.), посвященная изучению состояния органов пищеварительной системы у детей при описторхозе, докторская диссертация Л.А. Кривцовой на тему: «Иммунологические и клинические варианты хронического описторхоза у детей различных этнических групп» (1994 г.).

Наиболее широкую известность омской школе педиатров принесли исследования проблем кардиологии и ревматологии детского возраста. Начало этих исследований было положено организацией О.Д. Соколовой-Пономаревой на базе Омской городской клинической больницы № 2 ревматологического отделения на 50 коек. Это было первое ревматологическое отделение не только в Омске, но, пожалуй, во всем Сибирском регионе в то время.

Фундаментальные исследования В.П. Бисяриной и ее учеников о состоянии сердечно-сосудистой системы при бруцеллезе и различных формах туберкулеза у детей, по проблеме ревматизма, неревматических кардитов и сосудистых дистоний оставили заметный след в отечественной педиатрии.

Работы учеников Валентины Павловны внесли вклад в разработку этапного лечения ревматизма, углубили представления о состоянии обмена веществ, включая обмен лизосомальных ферментов, о состоянии сократительной способности миокарда, регионального кровообращения вплоть до его терминального звена.

Совместно с институтом ревматологии АМН СССР, при участии стран социалистического содружества, выполнен фрагмент исследований по разработке диагностических критериев ревматизма и ревматоидного артрита у детей. Использование этих критериев явилось основой снижения гипердиагностики и дало возможность получить сравнимые результаты эпидемиологии этих заболеваний.

Значительный вклад внесли педиатры Омского Прииртышья в исследование неревматических заболеваний сердца, занимающих значительный удельный вес в структуре сердечно-сосудистой патологии детского возраста. Изучены вопросы эпидемиологии, особенности клиники неревматических кардитов с использованием современных инструментальных, биохимических и иммунологических методов исследования. У истоков организации иммунологической службы в Омске стояла ученица Валентины Павловны — к.м.н. Веримеевич Л.И., возглавляющая до настоящего времени один из лучших в регионе центр клинической иммунологии и аллергологии детского возраста, расположенный на базе Детской клинической больницы № 2 им. В.П. Бисяриной.

Научные работы по проблеме сердечно-сосудистой патологии у детей получили признание не только в стране, но и за ее пределами. Материалы исследований были доложены на 8 международных конгрессах (Токио, 1965 г.; Лиссабон, 1967 г.; Киото, 1973 г.; Барселона, 1983 г. и др.). Они включены в ряд фундаментальных отечественных руководств (Ревматизм у детей, 1965 г.; Руководство по кардиологии детского возраста, 1969 г.; Руководство по детской артрологии, 1987 г. и др.).

Об авторитете Омской школы педиатров и ее лидера академика В.П. Бисяриной свидетельствует редактирование раздела педиатрии Большой медицинской энциклопедии (III издание), избрание Председателем Всероссийского научного общества детских врачей.

Омский медицинский институт (ныне медицинская академия) — единственный нестоличный вуз страны, в стенах которого работали два академика-педиатра.

Сегодня научные идеи основоположников Омской школы педиатров успешно развивают многочисленные ученики. Их вклад в развитие службы охраны здоровья подрастающего поколения, в решение задач приоритетного национального проекта по здравоохранению трудно переоценить. Об этом свидетельствует достойный показатель младенческой смертности в регионе, в 2006 г. составивший 7,7‰ по г. Омску и 9,02‰ в целом по области. Этот показатель достигнут благодаря совместной работе научных сотрудников педиатрических кафедр академии и педиатров региона, 96% которых являются питомцами Омской медицинской академии. Особо хотелось бы подчеркнуть, что показатель младенческой смертности в нашей области в 2006 г. ниже, чем в целом по Сибирскому федеральному округу (11,4‰) и по России в целом (10,2‰). Благоприятная динамика одного из основных показателей эффективности педиатрической службы региона — уровня младенческой смертности — объективно отражает качество подготовки врачей-педиатров на педиатрическом факультете нашей академии. Это, в первую очередь, связано с высоким кадровым потенциалом профильных кафедр факультета. В лучшие годы советского периода на выпускающих кафедрах факультета работали 3–4 профессора. Сегодня подготовку врачей-педиатров на пяти профильных кафедрах педиатрического факультета ведут 11 профессоров. Возглавляют педиатрические кафедры академии ученики Валентины Павловны: профессора Л.А. Кривцова, Н.В. Соболюк, А.В. Лукьянов, Ю.Б. Белан. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что Омская школа педиатров имеет свою историю и занимает достойное место среди российских педиатрических школ. Ее жизнестойкость проверена многими десятилетиями. Многочисленные питомцы педиатрического факультета нашей академии, работающие во многих регионах России, ближнего и дальнего зарубежья бережно хранят и развивают научные идеи Учителя — ветерана Великой Отечественной войны, академика РАМН, Героя Социалистического Труда, Почетного Гражданина Омска, профессора Валентины Павловны Бисяриной.