

# 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**

Сайгитов Р.Т.

**Секретариат редакции**

Антонова Е.В., Бакрадзе М.Д.,

Винярская И.В., Кованова Н.Н.

**Дизайн**

Архутик А.Б.

**Выпускающий редактор**

Пугачева У.Г.

**Отдел рекламы**

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (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



**Редколлегия**

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

Нисевич Л.Л.  
Новик А.А.  
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.  
Шахгильян И.В.  
Шиляев Р.Р.  
Школьникова М.А.  
Щербаков П.Л.  
Эрдес С.И.  
Юрьев В.К.  
Яковleva T.B.  
Яцык Г.В.

**Редакционный совет**

Аккерблом 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)  
Бочкин 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)  
Исаев 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)  
Прощин 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)

1

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2008 / ТОМ 7 / № 2

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/ № 2

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b>	
5	<b>ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТИЯМИ</b> Л.В. Нefедовская, Р.Н. Терлецкая
9	<b>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНВАЛИДНОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ В СВЯЗИ С БОЛЕЗНЯМИ ГЛАЗА У ДЕТЕЙ</b> В.Р. Кучма, Ж.Ю. Горелова
14	<b>МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ШКОЛЬНОГО ПИТАНИЯ</b>
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>	
18	Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, К.Б. Исаева, А.М. Чомахидзе, Е.Л. Семикина, С.С. Акулова, Е.А. Копыльцова, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова
22	<b>РИТУКСИМАБ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО РЕФРАКТЕРНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА</b> Л.Г. Медынцева, Л.Н. Денисов
30	<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА ПРЕПАРАТАМИ ИБУПРОФЕНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ИХ ВВЕДЕНИЯ</b> К.В. Арифуллина
36	<b>ТЕРАПИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА</b> Е.И. Алексеева, А.М. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова
42	<b>ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЮНОШЕСКОГО АРТРИТА</b> Е.В. Деева, Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.В. Шевелева
55	<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИМЕКРОЛИМУСА ПРИ ЛЕГКОМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ</b> В.М. Шайтор, И.Ю. Мельникова, А.И. Сафонова
62	<b>ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b> С.Н. Орлова, А.И. Рывкин
68	<b>РИБОМУНИЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ</b> Дж. Карамиа, Е. Клементе, Р. Соли, В. Мэй, Р. Кера, В. Карнелли, В. Вентуроли, А. Корзини
72	<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ</b>
<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
77	<b>ПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРТАКТИН-СОДЕРЖАЩИХ БЕСКЛЕТОЧНЫХ АКДС-ВАКЦИН</b> С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик
82	<b>ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ</b> Н.Н. Климко
93	<b>ПОЗАКОНАЗОЛ — НОВЫЙ АЗОЛЬНЫЙ АНТИМИКОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ</b> Р.Т. Сайгитов
102	<b>ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ КАК ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНита У ДЕТЕЙ</b>
<b>ОБМЕН ОПЫТОМ</b>	
107	<b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ «NESTOGEN 1» У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ</b> А.В. Килина, М.Б. Колесникова
111	<b>АНТЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b> Л.И. Васечкина, Т.К. Тюрина, Н.А. Печкина, В.В. Кривоусова
114	<b>ЛАКТУЛОЗА В ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ</b> А.С. Боткина
119	<b>ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СМЕКТИТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ</b>
<b>В ПОМОЩЬ ВРАЧУ</b>	
124	<b>ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b> Т.И. Каганова, О.В. Кучумова
128	<b>ФАКТОРЫ РИСКА ЗАДЕРЖКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ</b> Т.С. Лазарева
131	<b>ОСТРАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ</b> Л.Д. Ксензова
135	<b>ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЪЮНКТИВИТА У ДЕТЕЙ</b>
<b>ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ</b>	
141	<b>ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРЕЗИДИУМА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК № 47 ОТ 27 ФЕВРАЛЯ 2008 Г. «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ДАТЫ ОСНОВАНИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН»</b>
142	<b>ПРЕСС-РЕЛИЗ XII КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»</b>
<b>КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ</b>	
144	<b>СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ АСТРАХАНСКОГО ГАЗОВОГО КОМПЛЕКСА</b> Н.В. Гуничева, Т.А. Ахадов, В.Н. Шубкин, Л.Б. Пужицкий, Р.А. Кешишян
146	<b>МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ У ПОДРОСТКОВ ЮБИЛЕЙ</b> С.Н. Зоркин
148	<b>К 25-ЛЕТИЮ УРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН</b>

# 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.,

Sergyeyeva 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

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

### Correspondence address

Nº 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.**

### Publisher

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



### 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.  
Dvoryakovsky 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.  
Lyutkina I.N.  
Maslova O.I.  
Mikirtychyan G.L.  
Namazova L.S.

Nisievich L.L.  
Novik A.A.  
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.  
Shahghuidyan 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)  
Balikin V.F. (Ivanovo)  
Baranov K.N. (Moscow)  
Beloborodova N.V. (Moscow)  
Bogomilsky 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)  
Mutalov A.G. (Ufa)  
Naigovzina N.B. (Moscow)  
Nikanorova M.Yu. (Moscow)  
Novikov P.V. (Moscow)  
Pivovarov Yu.P. (Moscow)  
Proshin V.A. (Moscow)  
Razumovsky A.Yu. (Moscow)  
Rachinsky S.V. (Moscow)  
Rokitsky M.R. (Moscow)  
Semionov B.F. (Moscow)  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)  
Stepanov Ye.A. (Moscow)  
Sudarova O.A. (Moscow)  
Sukharev A.G. (Moscow)  
Uvarova Ye.V. (Moscow)  
Hallmann N. (Helsinki, Finland)  
Tsaregorodsev A.D. (Moscow)  
Shakhbazian I.Ye. (Moscow)  
Iakushenko M.N. (Nalchik)  
Yasinsky A.A. (Moscow)  
Yatsyik S.P. (Moscow)

3

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2008 / ТОМ 7 / № 2

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/ № 2

## CONTENT

### ASPECT OF SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

S.Y. Volgina, Z.M. Aminova, S.Sh. Yafarova

#### 5 LEGAL ASPECTS OF INCAPACITATED CHILDREN HEALTHCARE

L.V. Nefedovskaya, R.N. Terletskaya

#### 9 PREVALENCE OF INVALIDITIES CONNECTED WITH CHILD EYE DISEASES

V.R. Kuchma, Zh.Y. Gorelova

#### 14 INTERNATIONAL EXPERIENCE OF ORGANIZING SCHOOL NUTRITION

##### ORIGINAL ARTICLES

E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, K.B. Isaeva, A.M. Chomakhidze, E.L. Semikina, S.S. Akulova, E.A. Kopyl'tsova, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, E.Y. Gudkova

#### 22 RITUXIMAB: NEW RESOURCES OF MANAGEMENT OF SEVERE REFRACTORY JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

L.G. Medyntseva, L.N. Denisov

#### 30 EFFICACY OF COMBINED TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS WITH IBUPROFEN IN DIFFERENT ROUTE OF INTRODUCTION

K.V. Arifullina

#### 36 EFFICACY OF HYOSCINE BUTYLBROMIDE IN TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN: PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

E.I. Alekseeva, A.M. Alekseeva, S.I. Valiev, T.M. Bzarova, R.V. Denisova

#### 42 INFILIXIMAB EFFECT ON CLINICAL AND LABORATORY ACTIVITY PARAMETERS IN CASES OF VARIOUS JUVENILE ARTHRITIS VARIANTS

E.V. Deeva, L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.V. Shevelyova

#### 55 COMPARISON OF CLINICAL ACTIVITY OF PIMECROLIMUS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ATOPIC DERMATITIS

V.M. Shaytor, I. Y. Mel'nikova, A.I. Safronova

#### 62 RISK FACTORS OF SYNCOPAL STATE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH LONG-TERM EFFECTS OF PERINATAL LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

S.N. Orlova, A.I. Rivkin

#### 68 RIBOMUNYL IN PROPHYLACTICS OF RELAPSE OF STENOSING LARYNGOTRACHEITIS

G. Caramia, E. Clemente, R. Solli, V. Mei, R. Cera, V. Carnelli, V. Venturoli, A. Corsini

#### 72 EFFICACY AND SAFETY OF PIDOTIMOD IN THE TREATMENT OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

##### LITERATURE REVIEWS

M.V. Fesenko, L.S. Namazova

#### 77 PROTECTIVE EFFICACY OF PERTACTIN-CONTAINING ACCELLULAR DPT VACCINES

Makarova, T.E. Borovik

#### 82 INTESTINAL DYBSIOSIS IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY: PATHOGENETIC ASPECTS AND MODERN CORRECTION METHODS

N.N. Klimko

#### 93 POSACONAZOLE — NEW AZOLE BROAD-SPECTRUM ANTIFUNGAL AGENT FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INVASIVE MYCOSES

R.T. Saygitov

#### 102 IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE AS THE MAIN OBJECTIVE OF ALLERGIC RHINITIS THERAPY IN CHILDREN

##### EXCHANGE OF EXPERIENCE

O.V. Zaytseva, V.A. Pastukhova, E.V. Moiseeva, S.V. Zaytseva, N.A. Aleksandrina, T.N. Praznikova, T.L. Borisova, E.E. Lokshina

#### 107 EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF MILK FORMULA «NESTOGEN 1» IN HEALTHY CHILDREN OF FIRST SIX MONTHS OF LIFE

A.V. Kilina, M.B. Kolesnikova

#### 111 ANTEPARTAL DEVELOPMENT AND ADAPTATION PERIOD OF INFANTS BORN BY MOTHERS WITH GESTATIONAL DIABETES

L.I. Vasechkin, T.K. Tyurina, N.A. Pechkina, V.V. Krivousova

#### 114 LACTULOSE IN THE THERAPY OF FUNCTIONAL DISORDER OF CHILDREN'S DIGESTIVE APPARATUS

A.S. Botkina

#### 119 USAGE OF DIOCTAHEDRAL SMECTITE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

##### A DOCTOR'S AID

G.N. Bondar'

#### 124 THE MANAGEMENT OF COUGH IN PEDIATRICS

T.I. Kaganova, O.V. Kuchumova

#### 128 RISK FACTORS OF DELAYS OF CHILD PHYSICAL DEVELOPMENT

T.S. Lazareva

#### 131 ACUTE DIARRHEA IN CHILDREN

L.D. Ksenzova

#### 135 TREATMENT OF CHILDREN'S ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

##### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

#### 141 RESOLUTION OF THE PRESIDIUM OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE № 47 DATED FEBRUARY 27, 2008 ON «CONFIRMATION THE DATE OF ESTABLISHING OF THE CHILDREN'S HEALTH SCIENTIFIC CENTER OF RAMS»

#### 142 PRESS-RELIASE OF THE XII<sup>th</sup> CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»

##### SHORT MESSAGES

I.A. Aksenov, A.A. Dzhumagaziyev

#### 144 CONDITION OF BLOOD SYSTEM IN CHILDREN WHO RESIDE IN THE DISTRICT OF ASTRAKHAN GAS COMPLEX

N.V. Gunicheva, T.A. Akhadov, V.N. Shubkin, L.B. Puzhitskiy, R.A. Keshishian

#### 146 MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF OSTEOGENIC SARCOMA IN TEENAGERS

##### JUBILEE

S.N. Zorkin

#### 148 TO THE 25<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE UROLOGY DEPARTMENT OF CHILDREN'S HEALTH SCIENTIFIC CENTER (RAMS)

## Социальная педиатрия и организация здравоохранения

**С.Я. Волгина, З.М. Аминова, С.Ш. Яфарова**

Казанская государственная медицинская академия

# Правовые аспекты охраны здоровья детей с ограниченными возможностями

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ И НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ АКТОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ОКАЗАНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ДЕЯМ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ И ИХ СЕМЬЯМ. ИЗЛОЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ДЕТЕЙ. ОТРАЖЕНЫ ДОСТИЖЕНИЯ И СОХРАНЯЮЩИЕСЯ ПРЕПЯТСТВИЯ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ-ИНВАЛИДЫ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ.**

### Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
педиатрии и перинатологии  
Казанской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 420012, Казань,  
ул. Муштари, д. 11,  
тел. (843) 516-87-20  
Статья поступила 19.10.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

На рубеже 80–90-х годов прошлого века в России вступил в силу ряд международных конвенций, гарантирующих защиту детей с ограниченными возможностями: «Конвенция о правах ребенка» (1989), «Декларация о правах инвалидов» (1975), «Декларация о правах умственно отсталых лиц» (1971), «Стандартные правила обеспечения равных возможностей для инвалидов» (1993), провозглашенные Генеральной Ассамблеей ООН. Данные правовые нормы нашли отражение в российском законодательстве (рис.).

Генеральная Ассамблея ООН одобрила «Конвенцию о правах инвалидов» (13.12.2006 г.) — первый всеобъемлющий международно-правовой документ, защищающий права лиц с различными видами физических, умственных и сенсорных расстройств. Она содержит 50 статей, направленных на защиту и поощрение их прав, ликвидацию дискриминации, обеспечение права на работу, здравоохранение, образование и полное участие в жизни общества, доступа к правосудию, личной неприкосновенности, свободы от эксплуатации и злоупотреблений, свободы передвижения. Согласно положениям документа, равные права для инвалидов достижимы только путем перемен в отношении к ним остальных людей. Представители 81 страны подписали ее 30.03.2007 г. в Нью-Йорке. В России этот документ в настоящее время проходит согласование в ряде государственных учреждений.

Права детей-инвалидов закреплены в Семейном кодексе РФ, «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», а также в Федеральных законах (ФЗ) РФ «Об образовании», «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации», «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов», «О государственной социальной помощи» [1–4].

Особое значение имеет Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», регулирующий весь комплекс вопросов

**S.Y. Volgina, Z.M. Aminova, S.Sh. Yafarova**

Kazan State Medical Academy

## Legal aspects of incapacitated children healthcare

THE ARTICLE PROVIDES ANALYSES OF KEY LEGAL AND REGULATORY ACTS THAT REGULATE MEDICAL AND SOCIAL CARE PROVIDED TO INCAPACITATED CHILDREN AND THEIR FAMILIES. THE ARTICLE SPECIFIES MAIN MEASURES FOR HEALTHCARE AND SOCIAL SUPPORT PROVIDED TO CHILDREN OF THIS CATEGORY, MENTIONS CURRENT ACHIEVEMENTS AND REMAINING OBSTACLES FOR PROVIDING COMPLEX REHABILITATION OF INVALID CHILDREN.

**KEY WORDS: INVALID CHILDREN, REHABILITATION, HEALTHCARE.**

**Рис.** Гармонизация законодательства Российской Федерации с законодательством мирового сообщества



медицинской помощи детям с ограниченными возможностями [5]. В нем дано определение понятия «инвалид», основанное на Концепции последствий болезни ВОЗ: лицо, которое имеет нарушение здоровья со стойким расстройством функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящими к ограничению жизнедеятельности и вызывающее необходимость его социальной защиты [5].

Категория «ребенок-инвалид» с 01.01.2000 г. устанавливается гражданину в возрасте до 18 лет при наличии ограничений жизнедеятельности любой категории и любой из 3 степеней выраженности (которые оцениваются в соответствии с возрастной нормой), вызывающих необходимость социальной защиты [6, 7]. С данным понятием следует отличать формулировку «инвалид с детства», которая определяется как причина инвалидности гражданам старше 18 лет [8].

Юридическое признание ребенка инвалидом осуществляется только при проведении медико-социальной экспертизы (МСЭ), на которую он направляется организацией, оказывающей лечебно-профилактическую помощь, либо органом, осуществляющим пенсионное обеспечение, органом социальной защиты населения. В «Направлении на медико-социальную экспертизу организацией, оказывающей лечебно-профилактическую помощь» (форма № 088/у-06), указываются данные о состоянии здоровья, отражающие степень нарушения функций органов и систем, состояние компенсаторных возможностей организма, а также результаты проведенных реабилитационных мероприя-

тий. В случае, если перечисленные организации отказали в направлении ребенка на МСЭ, выдается справка, на основании которой его законный представитель имеет право обратиться в бюро самостоятельно. Для проведения освидетельствования необходимо заявление гражданина (его законного представителя), поданное в письменной форме, с приложением направления на МСЭ и медицинских документов, подтверждающих нарушение здоровья (история развития ребенка — форма № 112/у, выписки из стационаров, справки медицинских организаций, заключения врачей-специалистов).

МСЭ проводится в бюро по месту жительства. Возможно ее осуществление на дому, если ребенок не может явиться в бюро по состоянию здоровья и это подтверждается заключением организации, оказывающей лечебно-профилактическую помощь; в стационаре, где ребенок находится на лечении; заочно. Решение о признании инвалидом либо об отказе в этом принимается простым большинством голосов специалистов после комплексной оценки состояния здоровья на основе анализа клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых, психологических данных ребенка. Выписка из акта МСЭ гражданина, признанного инвалидом, в 3-дневный срок со дня принятия соответствующего решения направляется в орган, осуществляющий пенсионное обеспечение. Датой определения инвалидности считается день поступления в бюро заявления законного представителя ребенка о проведении МСЭ. Переосвидетельствование детей-инвалидов проводится 1 раз в течение срока, на который установлена категория «ребенок-инвалид». Родителям (законному представителю) выдаются справка, подтверждающая факт установления инвалидности, и индивидуальная программа реабилитации [9]. Эта справка является «паспортом» ребенка с ограниченными возможностями, где поэтапно должны быть расписаны все мероприятия по медицинской, психолого-педагогической, социальной реабилитации. Законодательно закрепленная обязательность разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации призвана обеспечить равенство прав здоровых и детей-инвалидов. Это отражает смену приоритетов с социального обеспечения и изоляции данной категории на предоставление детям возможности быть активными членами общества.

Важно подчеркнуть актуальность комплексной реабилитации, основные направления которой включают: восстановительные медицинские мероприятия, реконструктивную хирургию, протезирование и ортезирование, санаторно-курортное лечение; профессиональную ориентацию, обучение и образование, содействие в трудуоустройстве, производственную адаптацию; социально-средовую, социально-педагогическую, социально-психологическую и социокультурную реабилитацию, социально-бытовую адаптацию; физкультурно-оздоровительные мероприятия, спорт. Их реализация предусматривает использование инвалидными детьми технических средств реабилитации, создание необходимых условий для беспрепятственного доступа к объектам

инженерной, транспортной, социальной инфраструктурой и пользования средствами транспорта, связи, а также обеспечение детей-инвалидов и членов их семей информацией по вопросам реабилитации. Распоряжением Правительства Российской Федерации утвержден «Федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду» за счет средств федерального бюджета [10]. Однако в данный перечень не включены упомянутые выше меры социальной реабилитации, предусмотренные ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».

К сожалению, не все инабильные дети на сегодняшний день обеспечены индивидуальной программой реабилитации. Причинами этого являются нормативная нечеткость механизмов разработки программ, неполная согласованность в работе реабилитационных учреждений различных ведомств, несоответствие количества и профиля имеющихся учреждений действительной потребности, недостаточная работа реабилитологов бюро МСЭ, а также порой пассивная позиция семьи ребенка-инвалида [11].

Ст. 18 ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» предусматривает организацию физкультурно-оздоровительных и спортивных мероприятий с инвалидами. Развитие физической культуры и спорта для людей с ограниченными возможностями направлено на повышение двигательной активности и является непрерывным и определяющим условием их всесторонней реабилитации и социальной адаптации [12].

Государство гарантирует детям, имеющим недостатки в физическом и (или) психическом развитии, условия для получения ими образования, коррекции нарушений развития и социальной адаптации на основе особых педагогических подходов [1, 5]. Для этого могут быть установлены специальные государственные образовательные стандарты, созданы коррекционные образовательные учреждения (классы, группы), обеспечивающие лечение, воспитание и обучение, социальную адаптацию и интеграцию в общество. Дети с ограниченными возможностями направляются в данные учреждения только с согласия родителей (законных представителей) по заключению медико-психологопедагогической комиссии [1].

Образовательные учреждения совместно с органами социальной защиты населения и органами здравоохранения обеспечивают дошкольное, внешкольное воспитание и обучение детей-инвалидов, получение ими среднего общего, среднего профессионального и высшего профессионального образования в соответствии с индивидуальной программой реабилитации.

Инабильным детям должны в первоочередном порядке предоставляться места в детских дошкольных учреждениях [13]. Для детей, состояние здоровья которых исключает возможность их пребывания в детских дошкольных учреждениях общего типа, а в школьном возрасте — в общеобразовательных учреждениях, создаются специальные учреждения или обеспечивается с согласия родителей обучение детей на дому.

Основанием для последнего является заключение лечебно-профилактического учреждения с учетом перечня заболеваний, утверждаемого Минздравсоцразвития РФ [14].

При успешном прохождении вступительных испытаний дети с ограниченными возможностями принимаются вне конкурса в государственные и муниципальные учреждения среднего профессионального и высшего профессионального образования, если, согласно заключению бюро МСЭ, им не противопоказано обучение в соответствующих заведениях [5].

Однако не все дети-инвалиды могут реализовать эти права. Так, по данным специального доклада «О соблюдении прав детей-инвалидов в Российской Федерации» [11], сегодня около 200 тыс. инабильных детей школьного возраста не получают образования, особенно часто — с отклонениями в психическом и умственном развитии. Подчеркивается комплексный характер причин подобных нарушений законодательства: неполная разработка примерных учебных планов для этой категории, отсутствие условий для обучения и воспитания детей-инвалидов в образовательных учреждениях, недостаточное финансирование данного направления в ряде субъектов РФ, дефицит квалифицированных кадров.

Система льгот и выплат в России уже сложилась и реализуется. В набор социальных услуг, предоставляемых государством, включены такие как дополнительная бесплатная медицинская помощь, в том числе предусматривающая обеспечение в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера), необходимыми лекарственными средствами, предоставление путевки на санаторно-курортное лечение при наличии медицинских показаний. Следует особо выделить дополнение перечня обязательных лекарств с 01.01.2007 г. изделиями медицинского назначения, а также специализированными продуктами лечебного питания [15, 16]. В данный набор также входит бесплатный проезд на пригородном железнодорожном и междугороднем транспорте к месту лечения и обратно. Все услуги предоставляются только в случае, если ребенок-инвалид (либо его законный представитель) не отказался от их получения [4].

Постоянно проживающие в Российской Федерации инабильные дети имеют право на социальную пенсию [17]. Она назначается в 100% размере базовой части трудовой пенсии по инвалидности. Кроме того, производится ежемесячная денежная выплата [5].

Важной мерой социальной помощи является улучшение жилищных условий семьям, имеющим ребенка с ограниченными возможностями. Основанием для этого являются: обеспеченность жильем на каждого члена семьи ниже уровня, устанавливаемого органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации; проживание в доме, не отвечающем установленным санитарным и техническим требованиям, в общежитиях, в квартирах, занятых несколькими семьями, если в составе семьи имеются больные, страдающие тяжелыми формами некоторых хронических заболеваний, при которых совместное пребывание с ними

(по заключению государственных или муниципальных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения) в одном жилом помещении невозможно; проживание 2 и более семей в смежных неизолированных комнатах при отсутствии родственных отношений; проживание длительное время на условиях поднайма в домах государственного, муниципального и общественного жилищного фонда, либо найма в домах жилищно-строительных кооперативов, или в помещениях, принадлежащих гражданам на праве собственности, не имеющим другой жилой площади. Квартиры, занимаемые детьми-инвалидами, должны оборудоваться специальными средствами и приспособлениями в соответствии с индивидуальной программой реабилитации [18]. Семьям, имеющим инабильных детей, предоставляется скидка не ниже 50% на оплату жилья (в домах государственного или муниципального жилищного фонда) и коммунальных услуг (независимо от принадлежности жилищного фонда), а в жилых домах, не имеющих цент-

рального отопления, — на стоимость топлива, приобретаемого в пределах норм, установленных для продажи населению [3].

Таким образом, права ребенка-инвалида и его семьи закреплены на законодательном уровне. Главным направлением политики в России в отношении детей с ограниченными возможностями в настоящее время является обеспечение их реабилитации, включая профессиональное образование. Решению этих проблем уделяется пристальное внимание. Следует подчеркнуть, что на практике, к сожалению, не всегда осуществляется реализация инабильными детьми всех гарантированных им прав, что связано с несовершенством законодательной базы, отсутствием нормативного закрепления конкретных механизмов оказания комплексной помощи, взаимодействия и преемственности учреждений различных ведомств, инфраструктур и условий, соответствующих потребностям особого контингента.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон РФ от 10.07.1992 г. № 3266-1 «Об образовании» (в ред. ФЗ от 13.01.1996 г. № 12-ФЗ).
2. Федеральный закон от 24.07.1998 г. № 124 «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 02.08.1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов».
4. Федеральный закон от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи».
5. Федеральный закон от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
6. Классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы. Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.08.2005 г. № 535.
7. Федеральный закон от 17.07.1999 г. № 172 «О внесении изменений в Федеральный закон от 24.11.1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
8. Постановление Минтруда РФ от 15.04.2003 г. № 17 «Об утверждении разъяснения «Об определении учреждениями государственной службы медико-социальной экспертизы причин инвалидности».
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 20.02.2006 г. № 95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом».
10. «Федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду». Утвержден Распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.12.2005 г. № 2347-р.
11. «О соблюдении прав детей-инвалидов в Российской Федерации». Специальный доклад уполномоченного по правам человека в Российской Федерации от 10.05.2006 г.
12. Федеральный закон от 29.04.1999 г. № 80-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации».
13. Указ Президента РФ от 02.10.1992 г. № 1157 «О дополнительных мерах государственной поддержки инвалидов».
14. Постановление Правительства РФ от 18.07.1996 г. № 861 «Порядок воспитания и обучения детей-инвалидов на дому и в негосударственных образовательных учреждениях».
15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09.01.2007 г. № 1 «Об утверждении перечня изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера), при оказании медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи».
16. Федеральный закон от 25.11.06 г. № 195 «О внесении изменений в статью 6.2 Федерального закона «О государственной социальной помощи».
17. Федеральный закон от 15.12.2001 г. № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации».
18. Постановление Правительства РФ от 27.07.1996 г. № 901 «О предоставлении льгот инвалидам и семьям, имеющим детей-инвалидов, по обеспечению их жилыми помещениями, оплате жилья и коммунальных услуг».

## Социальная педиатрия и организация здравоохранения

**Л.В. Нефедовская, Р.Н. Терлецкая**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Распространенность инвалидности, возникшей в связи с болезнями глаза у детей

ИНВАЛИДНОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ БОЛЕЗНЯМИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА, СОСТАВЛЯЕТ ОКОЛО 1% В СТРУКТУРЕ ОБЩЕЙ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В РОССИИ. МАКСИМАЛЬНЫЕ ЕЕ ЗНАЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ У МАЛЬЧИКОВ В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ. В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ГЛАЗА БЛИЗКИ К ТАКОВЫМ В РОССИИ В ЦЕЛОМ. НАИБОЛЕЕ НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ СИТУАЦИЯ ОТМЕЧАЕТСЯ В ПРИВОЛЖСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ИНВАЛИДНОСТЬ, БОЛЕЗНИ ГЛАЗА, РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ.**

**Контактная информация:**

Терлецкая Римма Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник лаборатории  
медико-социальных проблем охраны  
здравия детей отдела социальной  
педиатрии Научного центра  
здравия детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 967-15-71  
Статья поступила 14.11.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Охрана зрения населения относится к важным медико-социальным задачам современного общества, что обусловлено не только уникальной ролью зрительного анализатора, но также высокой, неуклонно возрастающей распространенностью болезней глаза. Для формирования адекватной социальной политики и рациональной организации офтальмологической помощи особое значение приобретают сведения об эпидемиологии заболеваний органа зрения у детей. Анализ распространенности инвалидности, наступившей в результате болезней глаза, имеет большое значение для системы здравоохранения, образования и социальной защиты, так как позволяет определить основные направления работы в области ее профилактики и реабилитации детей-инвалидов [1–5].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности в Российской Федерации инвалидности, обусловленной болезнями глаза, у детей разных возрастных групп. Анализ показателей инвалидности, связанной с заболеваниями глаза, среди детского населения Российской Федерации проведен за период 1996–2006 гг. на основе данных официальной статистики с использованием отчетно-статистических форм Госкомстата РФ (формы 12 и 19). В процессе анализа использовались методы сравнения данных с применением показателей наглядности (ранговых мест) и оценки значимости различий (моделирование трендов), методы медицинского картографирования в формате Европейского регионального бюро ВОЗ.

Основным критерием для признания ребенка инвалидом является заболевание, приводящее к таким последствиям, из-за которых он не может вести обычную для своего возраста жизнь [6]. Было установлено, что, инвалид-

**L.V. Nefedovskaya, R.N. Terletskaya**

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

## Prevalence of invalidities connected with child eye diseases

INVALIDITY CONDITIONED BY DISEASES OF THE EYE AND ITS ACCESSORY APPARATUS CONSTITUTES APPROXIMATELY 1% OF THE OVERALL STRUCTURE OF CHILD INVALIDITY IN RUSSIA. MAXIMUM FIGURES ARE REGISTERED IN BOYS AGED 10–14. THE FIGURES OF CHILD EYE INVALIDITY IN FEDERAL REGIONS (FR) ARE CLOSE TO OVERALL RUSSIAN FIGURES. THE MOST DIRE SITUATION IS REGISTERED IN PRIVOLZHKY AND SOUTH FO.

**KEY WORDS:** CHILDREN, INVALIDITY, EYE DISEASES, REGIONAL SPECIFICS.

ность регистрируется примерно у 1% детей с заболеваниями глаза. В РФ в 2006 г. были признаны инвалидами 32 892 ребенка в возрасте младше 18 лет с указанной патологией.

С 1996 г. число детей, инвалидность которых была обусловлена заболеваниями глаза и его придаточного аппарата, увеличивалось и только с 2001 г. стало сокращаться, тем не менее, до сих пор число инвалидов с этой патологией остается таким же, как и 10 лет назад (табл. 1). Несмотря на то, что абсолютное число детей-инвалидов в возрасте 0–15 лет в 2006 г. оказалось таким же, каким оно было в 1996 г., уровень инвалидности в связи с сокращением численности детского населения в стране стал значительно выше — 11,57 против 7,98 на 10 тыс. детей соответствующего возраста. Показатели инвалидности, возникшей в результате болезней глаза и его придаточного аппарата, в целом у детей в возрасте 0–17 лет оставались на одном уровне, с небольшой тенденцией к снижению. В 2006 г. этот показатель составил 11,97%. В структуре общей детской инвалидности болезни глаза как ее причина занимают 4-е ранговое место; на их долю в разные годы приходилось 5,7–6,6% случаев инвалидности у детей.

Анализ показал, что по отношению к 1996 г. произошло снижение численности детей-инвалидов в возрасте 5–9 лет и ее увеличение в возрасте 0–4 года; в подростковом возрасте устойчивой односторонней тенденции не наблюдалось.

Возрастная структура инвалидности при данной патологии среди детей в возрасте 0–15 лет за период 1996–2006 гг. не изменилась. По-прежнему большинство (44,9%) составляли дети в возрасте 10–14 лет. Несколько увеличился (на 3,6%) удельный вес детей в возрасте 0–4 года, составив 12,5% и в возрасте 15 лет (на 6,1%, что составило 13,4%). Уменьшилась доля детей в возрасте 5–9 лет до 29,9% (на 7,2%).

После расширения возрастного состава старшей подростковой группы с 2001 г. (были включены подростки 16 и 17 лет) в структуре инвалидности, обусловленной

болезнями глаза, произошли некоторые изменения. Наиболее многочисленной остается группа детей 10–14-летнего возраста; в 2006 г. на их долю пришлось 36,4%. На 2-е место вышли подростки старшего возраста, на долю детей-инвалидов с болезнями глаза в возрасте 5–9 лет приходится 24,2%, в возрасте 0–4 года — 10,1%. Таким образом, максимальной инвалидность, обусловленная болезнями глаза, остается в группе 10–14-летних.

Структура детской инвалидности в зависимости от пола на протяжении анализируемого периода характеризовалась наиболее высокими показателями у мальчиков во всех возрастных группах. Соотношение распространенности инвалидности среди мальчиков и девочек в возрасте 0–17 лет составляло 1,3:1. Отметим, что с возрастом удельный вес мальчиков увеличивался: в группе 0–4 года соотношение мальчиков и девочек составляло 1,1:1, в 5–9 лет — 1,2:1, в 10–14 лет — 1,3:1, а среди 15–17-летних — уже 1,4:1.

При выявлении региональных особенностей было установлено, что число детей-инвалидов в результате болезней глаза сокращалось во всех федеральных округах. В 2006 г. самое большое их число проживало в Южном и Центральном федеральных округах — соответственно 10 249 и 6 756 человек, меньше всего — в Дальневосточном федеральном округе (1291 ребенок).

Сравнительный анализ распространенности инвалидности в связи с болезнями глаза в 2001–2006 гг. среди детей в возрасте 0–17 лет показал, что в Северо-Западном, Приволжском, Сибирском федеральных округах, как и по России в целом, происходило постепенное достоверное ее снижение. В остальных округах этот показатель стал снижаться после некоторого подъема в 2002–2003 гг. В Уральском и Дальневосточном федеральных округах он стал ниже, чем в 2001 г., в Южном и Центральном федеральных округах не достиг этого уровня. В 2006 г. был отмечен значительный рост инвалидности в связи с болезнями глаза в Южном федеральном округе (табл. 2).

**Таблица 1.** Показатели инвалидности, обусловленной болезнями глаза и его придаточного аппарата, в различных возрастных группах в РФ (в %)

Год	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	0–15 лет	15–17 лет	0–17 лет
1996	3,16	8,72	10,10	7,98	—	—
1997	3,90	10,15	12,03	9,57	—	—
1998	4,21	10,91	13,04	10,44	—	—
1999	4,57	12,25	14,72	11,79	—	—
2000	4,6	12,98	15,42	12,58	—	—
2001	4,45	13,01	15,48	12,50	13,43	12,31
2002	4,35	12,88	15,79	12,45	15,10	12,66
2003	4,28	12,56	16,26	12,22	15,58	12,63
2004	4,33	12,09	16,33	11,87	15,82	12,42
2005	4,26	11,56	15,19	11,11	14,86	11,62
2006	4,66	12,46	15,87	11,57	15,03	11,97

**Таблица 2.** Динамика показателей инвалидности, обусловленной болезнями глаза, у детей в возрасте 0–17 лет в РФ в целом и в федеральных округах (%)

Территория	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
РФ	12,31	12,66	12,63	12,42	11,62	11,97
Северо-Западный	10,09	9,98	9,99	9,63	9,11	8,81
Центральный	10,83	11,78	12,16	12	11,45	10,98
Приволжский	13,14	12,92	12,69	12,7	11,56	10,91
Южный	14,93	16,54	17,90	16,38	15,8	20,09
Уральский	10,93	10,94	11,11	10,82	9,92	9,54
Сибирский	12,36	11,4	11,17	10,77	9,74	9,02
Дальневосточный	12,20	12,98	12,09	11,04	10,26	9,4

Минимальной распространенность инвалидности при болезнях глаза и его придаточного аппарата у детей в 2006 г. была в Северо-Западном и Сибирском федеральных округах, максимальной — в Южном федеральном округе. Следует подчеркнуть, что уровень детской инвалидности в течение почти всего периода исследования (2001–2006 гг.) в Южном и Приволжском федеральных округах был стабильно выше общероссийского, а в остальных федеральных округах — ниже таковых.

Если в России в целом болезни глаза как причина инвалидности занимали 4-е ранговое место, то в Центральном, Приволжском, Уральском, Сибирском федеральных округах они находились на 5-й позиции. В Северо-Западном и Дальневосточном федеральных округах инвалидность, обусловленная болезнями глаза, занимала 6-е место и только в Южном федеральном округе — 4-е.

На разных территориях РФ уровень инвалидности колебался в больших пределах и иногда достигал таких значений, что определял окружной уровень. В целом около 30% субъектов РФ имеют показатели выше общероссийских. В 2001–2006 гг. на 70 территориях из 89 произошло снижение распространенности инвалидности, обусловленной патологией глаза и его придаточного аппарата, в остальных субъектах РФ этот показатель вырос, значительно превысив на некоторых территориях общероссийский уровень.

Из федеральных округов с показателями инвалидности ниже уровня по России, только в Северо-Западном, Центральном, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах эта ситуация сохранилась во всех возрастных группах. В Приволжском и Уральском федеральных округах высокие показатели отмечались у детей в возрасте 0–4 года, в Южном федеральном округе — во всех возрастных группах.

Проведенные исследования показали выраженную тенденцию к увеличению показателя инвалидности при болезнях глаза с севера на юг по территории России, особенно в европейской части страны, на Урале и Дальнем Востоке (рис.). Большинство регионов Северо-Западного округа вошли в ранги ниже средних значений. Исключением явился Сибирский федеральный округ с наличием 2 географических центров по этому

классу патологии — на крайнем юге и крайнем севере округа (Таймырский, Эвенкийский АО), причем все это были национальные регионы. Наименьшая мозаичность отмечена на северо-западе и северо-востоке страны, где выявлена низкая распространенность патологии глаза, а также на Урале и в Сибири, где зарегистрированы средние показатели.

Таким образом, географическая тенденция заключалась в росте показателей инвалидности с севера на юг (кроме Сибири). Географическими центрами были южные республики Сибирского федерального округа, Южный федеральный округ, пограничная область Центрального и Северо-Западного округов, республики Поволжья. Аналогичные данные были получены и Ж.В. Гудиновой (2005) [7].

Во всех федеральных округах, как и в России в целом, распространенность инвалидности нарастала по мере взросления детей и чаще максимальной становилась в

**Рис.** Инвалидность, обусловленная болезнями глаза и его придаточного аппарата, у детей в возрасте 0–17 лет в РФ в 2006 г.



**Таблица 3.** Показатели инвалидности, обусловленной болезнями глаза, у детей разных возрастных групп в РФ в целом и в федеральных округах в 2006 г. (%)

Территория	0–17 лет	0–4 года	5–9 лет	10–14 лет	15–17 лет
РФ	11,97	4,66	12,46	15,87	15,03
Северо-Западный	8,81	3,41	10,01	11,47	10,72
Центральный	10,98	4,17	10,73	14,83	14,31
Приволжский	10,91	4,71	11,68	13,45	13,67
Южный	20,09	6,72	20,63	27,40	25,36
Уральский	9,54	5,06	10,82	11,93	10,74
Сибирский	9,02	3,74	9,04	11,72	11,96
Дальневосточный	9,40	3,49	8,95	12,81	12,65

10–14 лет. Только в Приволжском и Сибирском федеральных округах максимальный уровень инвалидности приходился на возраст 15–17 лет (табл. 3).

В возрастной структуре общей детской инвалидности во всех регионах самой многочисленной явилась группа в возрасте 10–14 лет: от 34,9% в Приволжском федеральном округе до 40% в Южном федеральном округе (РФ — 36,4%).

Динамика показателей инвалидности, обусловленной болезнями глаза и его придаточного аппарата, в возрастном аспекте (за период 2001–2006 гг.) в федеральных округах характеризовалась разнонаправленными тенденциями.

Так, в возрасте 0–4 года уровень инвалидности значительно снижался в Северо-Западном и Сибирском федеральных округах, и нарастал с разной интенсивностью в остальных федеральных округах. Распространенность инвалидности при указанной патологии среди детей в возрасте 5–9 лет уменьшалась в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, в возрасте 10–14 лет — в Уральском и Сибирском феде-

ральных округах. В старшей подростковой группе (15–17 лет) отмечено достоверное снижение этого показателя в Центральном, Южном и Дальневосточном федеральных округах.

Таким образом, инвалидность, обусловленная болезнями глаза и его придаточного аппарата, в структуре общей детской инвалидности занимает одно из первых мест. Как число детей-инвалидов, так и распространенность инвалидности, связанной с болезнями глаза, в целом уменьшаются, однако в старшем подростковом возрасте отмечаются неблагоприятные тенденции. Наибольший удельный вес в структуре инвалидности в связи с указанной причиной занимает возрастная группа 10–14 лет, причем характерно преобладание в этой группе мальчиков. В федеральных округах динамика детской инвалидности при болезнях глаза повторяет таковую в России в целом. Количественная оценка инвалидности при данной патологии необходима для реализации профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение и улучшение зрения детского населения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сидоренко Е.И. Доклад по охране зрения детей. Проблемы и перспективы детской офтальмологии // Вестник офтальмологии. — 2006. — Т. 122, № 1. — С. 41–42.
- Хватова А.В. Состояние и современные аспекты детской офтальмологии // Материалы научно-практической конференции «Детская офтальмология: итоги и перспективы», 21–23 ноября. — М., 2006. — С. 11–23.
- Яблонская Л.Я. Современные тенденции заболеваемости болезнями глаза и пути совершенствования организации офтальмологической помощи в субъекте Российской Федерации: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2006. — С. 23.
- Ganz M., Xuan Z., Hunter D. Prevalence and correlates of children's diagnosed eye and vision conditions // Ophthalmology. — 2006. — V. 113, № 12. — P. 2298–2306.
- Kocur I. Приоритеты «Зрения 2020» в области профилактики и ухудшения зрения у детей // Материалы II Российско-го межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ. Ликвидация детской слепоты», 11–12 октября 2004 г., Самара. — М., 2004. — С. 35–38.
- Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. — М.: Медицина, 2001.
- Гудинова Ж.В. Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Омск, 2005. — С. 20.

## Информация для педиатров

### ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета послевузовского профессионального образования педиатров была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе послевузовского его этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО (педиатров), заведующая ревматологическим отделением Научного Центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (ГУ НЦЗД РАМН), д.м.н., профессор Екатерина Иосифовна Алексеева. тел./факс: **8 (499) 134-14-94**

e-mail: [alekseeva@nczd.ru](mailto:alekseeva@nczd.ru).

В состав факультета включено 5 кафедр:

**Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии.** Зав. кафедрой — директор ГУ НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор Александр Александрович Баранов тел.: **(499) 134-30-83**

**Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.** Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Лейла Сеймуровна Намазова тел.: **(495) 967-14-14**

**Кафедра гигиены детей и подростков.** Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Владислав Ремирович Кучма тел.: **(495) 917-77-87, 917-48-31**

**Кафедра педиатрии.** Зав. кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев тел.: **(495) 256-60-25, 259-96-75**

**Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии.** Зав. кафедрой — директор ФГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, академик РАМН, профессор Геннадий Тихонович Сухих тел.: **(495) 438-21-00.**

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 15 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе ГУ НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006 г. на кафедрах факультета обучено 1115 специалистов с медицинским образованием, из них 1065 врачей и 11 медицинских сестер.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). С сентября по декабрь 2006 г. было проведено дополнительно 5 сертификационных циклов, на которых обучено 144 участковых врача-педиатра Москвы, Московской, Белгородской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru), [www.mma.ru](http://www.mma.ru) и по тел.: **(499) 134-14-94, 132-31-78.**



## Социальная педиатрия и организация здравоохранения

**В.Р. Кучма, Ж.Ю. Горелова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Международный опыт организации школьного питания

ПРОАНАЛИЗИРОВАН ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ШКОЛЬНОГО ПИТАНИЯ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ И США. ОТМЕЧЕНО, ЧТО ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПРОГРАММЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОПТИМИЗАЦИЮ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ, БЛАГОПРИЯТНО ВЛИЯЮТ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, КУЛЬТУРУ ИХ ПИТАНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ПОДОБНЫХ ПРОГРАММ В РОССИИ НЕ ВЫЗЫВАЕТ СОМНЕНИЙ: ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ ЧАСТО НЕ СОБЛЮДАЮТСЯ, А ШКОЛЬНЫЕ ЗАВТРАКИ И ОБЕДЫ НЕ СООТВЕТСТВУЮТ ВОЗРАСТНЫМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПОТРЕБНОСТЯМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПИЩЕВЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЭНЕРГИИ. В ЭТОЙ СИТУАЦИИ ИМЕЮЩИЙСЯ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБОГАЩЕННЫХ ВИТАМИНАМИ ПРОДУКТОВ, А ТАКЖЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ У ДЕТЕЙ, ПОЗВОЛИТ БЫСТРЕЕ РЕШИТЬ СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ИХ НЕПРАВИЛЬНОГО, А ПОРОЙ И НЕДОСТАТОЧНОГО, ПИТАНИЯ

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ШКОЛЬНОЕ ПИТАНИЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ, МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ.

14

**Контактная информация:**  
Горелова Жанетта Юрьевна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая лабораторией  
эпидемиологии питания Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 103064, Москва,  
Малый Казенный переулок, д. 5,  
тел. (495) 916-06-91  
Статья поступила 06.11.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

На 55-й Сессии Европейского регионального комитета ВОЗ (Бухарест, Румыния, 12–15 сентября 2005 г.) была принята Европейская стратегия «Здоровье и развитие детей и подростков» одним из приоритетных направлений действия которой стало питание: «Хорошее питание имеет важнейшее значение для здорового развития. Недостаточное питание приводит к нарушениям здоровья, что, в свою очередь, способствует дальнейшему ухудшению состояния питания. Нездоровый рацион питания вызывает все большую озабоченность почти во всех европейских странах. Он может приводить к ожирению детей школьного возраста и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и других системных заболеваний на более поздних этапах жизни. Нарастающая эпидемия ожирения является одним из факторов риска для здоровья, вызывающих все большую озабоченность во многих европейских странах». С подобным заключением Евросоюз за здоровье детей. Европейский Союз (ЕС) всерьез взялся за здоровье детей во всех 27 государствах, входящих в этот альянс. В настоящее время экспертами разрабатывается план, который должен войти в силу с 1 января 2008 г., одним из основных положений которого является бесплатная поставка свежих фруктов и овощей в школьные столовые. Каждый год в ЕС прибавляется 400 тысяч детей, страдающих ожирением, а общее число толстых школьников достигло уже 3 млн. Примером для всех стран ЕС стала Великобритания, где подобный план уже действует. Со столов в британских школах исчезли солонки и бутылки с кетчупом и майонезом. Приправы выдаются исключительно в пакетиках на одну порцию. В ежедневный рацион учеников входят свежие овощи и фрукты. Таково будущее и всех европейских школьных столовых.

### ОПЫТ ВЕЛИКОБРИТАНИИ

В конце 2005 г. была создана отдельная государственная структура Трест Школьного Питания (School Food Trust), не подчиняющийся другим ведомствам. С 1944 г. до создания треста вопросы организации питания лежали в сфере ответственности местных образовательных учреждений. Правительство Великобритании обеспокоило здоровье детей и ситуация с питанием в школах. Питание детей в стране на момент создания треста было пло-

**V.R. Kuchma, Zh.Y. Gorelova**

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

## International experience of organizing school nutrition

THE EXPERIENCE OF ORGANIZING SCHOOL NUTRITION IN EUROPE AND USA IS ANALYZED. IT IS NOTED THAT LONG-TERM PROGRAMS AIMED AT OPTIMIZING SCHOOLCHILDREN NUTRITION HAVE A BENEFICIAL EFFECT ON THE CHILDREN'S HEALTH, CULTURE OF THEIR NUTRITION AND QUALITY OF LIFE. THE IMPORTANCE OF CARRYING OUT SIMILAR PROGRAMS IN RUSSIA IS BEYOND ANY DOUBT: ACCORDING TO POPULATION RESEARCH, THE BASIC PRINCIPLES OF GOOD NUTRITION ARE OFTEN NOT OBSERVED, AND SCHOOL BREAKFASTS AND LUNCHES DO NOT CORRESPOND TO THE AGE PHYSIOLOGICAL NEEDS OF CHILDREN AND TEENAGERS FOR NUTRIENT MATERIALS AND ENERGY. IN THIS SITUATION, THE AVAILABLE EXPERIENCE OF USING VITAMIN-ENRICHED PRODUCTS AS WELL AS VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES IN CHILDREN WILL PERMIT TO QUICKLY RESOLVE THE EXISTING PROBLEMS OF THE IMPROPER, AND SOMETIMES, INSUFFICIENT, NUTRITION.  
**KEY WORDS:** SCHOOL NUTRITION, ORGANIZATION, INTERNATIONAL EXPERIENCE.

хо организовано, мониторинг питания показал, что существует нехватка витаминов и микроэлементов, зато заметен переизбыток жиров, сахара и соли. Плюс возникла тенденция ожирения детей.

Цели, которые стоят перед Трестом Школьного Питания в настоящее время:

- увеличить охват детей, которые питаются в школе;
- обеспечивать детей питанием, отвечающим требованиям качества, содержания витаминов и микроэлементов, санитарных норм;
- проводить образовательно-разъяснительную работу по популяризации здорового питания.

Несмотря на то, что трест создан совсем недавно, уже есть определенные результаты. Удалось добиться понижения в рационах питания количества жиров, сахара и соли.

### **АВСТРАЛИЯ - НАЛОГ НА ФАСТ-ФУД**

По информации ИТАР-ТАСС, введение в Австралии общенационального налога на продажу пищевых продуктов быстрого приготовления не сумеет в полной мере решить растущую проблему детского ожирения. К такому выводу пришла группа ученых из отделения разработки программ по здравоохранению при университете Кертина, базирующегося в городе Перт. По мнению профессора Марка Добба, возглавляющего исследования, планка упомянутого сбора, аналогичного налогам на табак и алкоголь, должна быть поднята еще как минимум на 15%. Это поможет собирать ежегодно до 2 млрд австралийских долларов (около \$1,5 млрд) дополнительно, которые можно будет потратить на просвещение населения и лечение ожирения. Между тем глава австралийского общества по изучению проблем избыточного веса доктор Тим Гил считает, что хотя такая инициатива и имеет положительные стороны, у федерального правительства никогда не будет достаточно средств для противостояния рекламному натиску гигантов пищевой индустрии. «Спорным пунктом для разрешения этой серьезной проблемы является то, каким образом следует расходовать собранные деньги, — подчеркнул ученый. — При этом было бы крайне полезно повысить качественный и количественный уровень просветительской информации по вопросам, как здорового питания, так и образа жизни».

### **ОПЫТ ФИНЛЯНДИИ**

**Предыстория.** Служба школьного питания в Финляндии является единственной в своем роде с тех пор, как бесплатные школьные завтраки стали ежедневно получать ученики общеобразовательных школ и в старших классах. Первая школьная столовая была открыта в начале прошлого века. В 1943 г. был принят закон, требующий от муниципалитетов предоставлять бесплатные завтраки всем ученикам младших классов, и с конца 70-х годов школьное питание стало бесплатным для всех учеников от начальной до старшей ступени в возрасте от 7 до 19 лет.

**Школьный завтрак** включает основное горячее блюдо, салат, молоко и хлеб. Существуют рекомендации по школьному питанию, включающие советы по питанию, составлению рационов (основное блюдо, хлеб, овощи, обезжиренное или с низким содержанием жира молоко и вода) и относительно внешнего вида столовой. Раздача школьной еды осуществляется хорошо обученным персоналом и контролируется учителями. Углеводосодержащие напитки и раздаточные автоматы в школьных столовых запрещены.

Важности школьного питания, как педагогического средства обучения правильному питанию и предпочтениям в еде, придается особое значение наряду со значимостью увеличения потребления овощей, хлеба из цельных зерен и

обезжиренного молока. Никакие другие напитки кроме молока и воды не должны подаваться на регулярной основе в школьных столовых. Стакан молока содержит широкий спектр микронутриентов, большинство из которых обеспечивает ежедневную потребность детского организма в микронутриентах.

**Во что это обходится?** В Хельсинки стоимость обслуживания школьного питания составляет 5% всего бюджета на образование, 50% от этой суммы идет на продукты, другая половина — на зарплаты и аренду столового и кухонного оборудования. Реальная стоимость среднегодового школьного завтрака в этом году составила 1,65 евро в общеобразовательных школах. Стоимость молока в среднем составляет 12% от всей стоимости продуктов. Это оплачивается из городского бюджета, поддерживается государственным бюджетом, а школьное молоко субсидируется ЕС.

**Школьное молоко**<sup>1</sup>. Молоко подается в каждой школе охлажденным каждый день. В большинстве школ предлагается как минимум 2 вида молока (полужирное и обезжиренное). Все школьное молоко пастеризовано, есть также молоко с пониженным содержанием лактозы. В Финляндии молоко в качестве добавки содержит витамин D. Около 5% всего потребляемого в Финляндии молока реализуется в школах.

Наиболее важной частью обеспечения школьников молоком является обучение модели потребления молока с пищей. Эта модель потребления молока должна рекламироваться как можно чаще компаниями-производителями молока совместно с персоналом школьных столовых и учителями. «Молочная девушка» выбирается каждый год. Она посещает школы с целью продвижения молока и служит образцом для учеников.

Охлажденное молоко, заботливый персонал и симпатичная столовая являются факторами, которые увеличивают потребление школьной еды и молока. Потребление школьной еды и молока варьируется в разных школах и зависит не только лишь от количества школьных средств, потраченных на продукты, но и от атмосферы в школьной столовой и от поддержки родителей.

### **ОПЫТ США**

По данным Министерства сельского хозяйства США (МСХ США) и Службы продовольствия и питания (СПП) Программы детского питания, среди которых Национальная программа школьных обедов (National School Lunch Program — NSLP), программа школьных завтраков (School Breakfast Program — SBP), специальная программа по молоку (Special Milk Program — SMP), программа продовольственного обеспечения детей и взрослых (Child and Adult Care Food Program — CACFP) и программа по летнему обслуживанию продуктами питания (Summer Food Service Program — SFSP), обеспечивают питанием детей в школах и других общественных институтах. Программа продовольственного обеспечения детей и взрослых CACFP также обеспечивает продуктами питания пожилых людей и взрослых с хроническими нарушениями здоровья.

МСХ США, в соответствии с федеральным законодательством, компенсирует денежные и продуктовые затраты на каждую порцию предоставленного питания и оказывает штатам финансовую помощь для покрытия административных расходов по этим программам. Соответствующие агентства штатов, принимающие участие в этой работе, осуществляют управление этими программами в государственных школах и учреждениях. Большинство штатов также управляют этими программами в некоммерческих частных школах и учреждениях, хотя некоторым штатам это

<sup>1</sup> По материалам Конференции по школьному молоку, 11–14 апреля 2005 г., Финляндия.

либо запрещается по закону, либо они предпочитают не брать на себя руководство этими программами в таких учреждениях. В таких штатах управление программами должна взять на себя Служба продовольствия и питания (СПП). Национальная программа школьных обедов (NSLP) была учреждена в 1946 г. для того, чтобы защищать здоровье и благополучие детей в стране и поддерживать внутреннее потребление питательной сельскохозяйственной продукции и других продуктов питания через оказание федеральной денежной и товарной поддержки для организации обедов, предоставляемых местными школами. Чтобы принять участие в Национальной программе школьных обедов, школы и учреждения должны дать согласие предоставлять питание, соответствующее определенным требованиям по питательным характеристикам, и выполнять требования данной программы, касающиеся ведения учета и отчетности.

Компенсация по федеральной программе предоставляется школам и учреждениям через агентства штатов на основании числа обедов, предоставленных детям в тех школах, которые участвуют в программе, по ставке возмещения, которая варьируется в зависимости от потребностей семьи. В зависимости от уровня доходов семьи дети подпадают под право на получение бесплатного обеда или обеда по льготной цене. Право на получение бесплатного питания в соответствии с размером доходов устанавливается на уровне 130 процентов от Федеральных нормативов по прожиточному минимуму (Federal Poverty Guidelines), а право на получение питания по льготной цене — на уровне 185 процентов. В настоящее время ребенок из семьи, состоящей из четырех человек, с годовым доходом \$26 000 или менее, вправе получать бесплатное питание, и питание по льготной цене, если доход семьи не превышает \$37 000. Текущая ставка возмещения бесплатного обеда составляет \$2,40 за обед, ставка по льготной цене \$2,00, а ставка возмещения оплачиваемого обеда — \$0,23. Кроме того, школы в настоящее время имеют право на получение 16,75 центов в виде продуктов в залог каждого предоставляемого ими обеда. (Школы в особенно нуждающихся районах получают дополнительное финансирование.) Пересмотр этих ставок осуществляется в июле каждого года.

В 2005 бюджетном году в среднем 30 млн детей получали питание в рамках программы каждый учебный день, около 59% питания предоставляется бесплатно или по льготной цене.

Программа школьных завтраков (SBP) была санкционирована на постоянной основе в 1975 г. Чтобы принять участие в Программе школьных завтраков, школы и учреждения должны дать согласие предоставлять завтраки, соответствующие нормам в отношении содержания питательных веществ, и выполнять требования данной программы, касающиеся ведения учета и отчетности.

Программа школьных завтраков действительна для тех же школ и учреждений, что и Национальная программа школьных обедов, и уровень доходов, дающий право на участие, по той и другой программам одинаков. В настоящее время школы, принимающие участие в Программе школьных завтраков, получают компенсации в размере \$0,24 за завтрак по полной стоимости, \$1,01 за завтрак по льготной стоимости и \$1,31 за бесплатные завтраки. Школы, оказывающие помощь большому проценту нуждающихся детей, получают более высокие ставки возмещения. Программа помогает меньшему количеству детей, чем Национальная программа школьных обедов — в бюджетном 2005 г. завтраки получали 9,3 млн детей в день. Около 82% этого питания было предоставлено бесплатно или по льготной цене.

В последнее время растет озабоченность в отношении продажи в школах продуктов питания с низкой питательной

ценностью. В частности, предметом для беспокойства является доступность для школьников «конкурентных продуктов питания», термин, который объединяет широкий спектр продуктов питания, не подпадающих под понятие возмещающего питания в рамках Национальной программы школьных обедов или Программы школьных завтраков. Такие продукты питания очень часто можно приобрести из порционного меню в кафетерии, в торговых автоматах и школьных магазинах.

В настоящий момент МСХ США обладает очень ограниченными полномочиями по регулированию такого питания в школе. Решения в этой области принимаются на местном уровне, и все большее число правительства штата и местного самоуправления признают этот факт и уже предприняли шаги по ограничению продажи в школах продуктов питания и напитков с высоким содержанием жиров и сахара. Как бы то ни было, за последние годы вырос интерес к установлению общенациональных ограничений или нормативов по продаже продуктов питания за рамками программ обедов на территории школы.

Программа по предоставлению свежих фруктов и овощей (Fresh Fruit and Vegetable Program — FFVP) была санкционирована в качестве пилотного проекта в четырех штатах и в одной индейской племенной организации в 2002 г., как способ постараться включить свежие фрукты и овощи в Национальную программу школьных обедов и Программу школьных завтраков. Как показало исследование влияния Программы по предоставлению свежих фруктов и овощей, практически все пилотные школы решительно поддержали ее продолжение, а 80% школьников с большим энтузиазмом отозвались об этом проекте. Поэтому в 2004 г. в результате повторного согласования Программа по предоставлению свежих фруктов и овощей была утверждена в качестве постоянной программы, и было добавлено еще четыре штата и еще две племенные организации. В последующие годы были добавлены новые штаты. Сегодня в рамках Программы по предоставлению свежих фруктов и овощей бесплатные свежие фрукты и овощи получают дети из более чем 350 школ в 17 штатах и в 3 индейских племенных организациях по всей стране.

Специальная программа по молоку (SMP), которая была санкционирована в рамках Закона о детском питании, помогает школам и учреждениям, не принимающим участие в других программах по предоставлению питания, субсидируемого государством, обеспечивать детей бесплатным или дешевым молоком с тем, чтобы поддержать его потребление. Поскольку участие ограничивается теми школами, которые не принимают участие в других программах, Специальная программа по молоку является относительно небольшой программой, с ежегодным финансированием менее чем \$15 миллионов.

Программа по летнему обслуживанию продуктами питания (SFSP) была учреждена в 1975 г. для того, чтобы продовольственное обслуживание было доступно детям из районов с низким уровнем доходов в период, когда в школах нет учебных занятий. Обслуживающие учреждения или «спонсоры» должны оказывать услуги детям в «районах со слабой хозяйственной конъюнктурой» — обозначенных как районы, в которых 50 процентов или более детей имеют право на получение бесплатного школьного питания или школьного питания по льготной стоимости. В 2005 бюджетном году более 3700 спонсоров участвовали в работе этой программы примерно в 31 000 городов по всей стране. Только в июле 2005 г. такие услуги предоставлялись около 2 млн детей в день.

Среди спонсоров, которые могут принимать участие в программе, есть общественные или частные некоммерческие

школы; государственные структуры; общественные или частные некоммерческие лагеря постоянного проживания; колледжи и университеты, работающие в рамках Национальной программы молодежного спорта (National Youth Sports Program); и другие частные некоммерческие организации, действующие на определенных условиях и в рамках определенных ограничений. Спонсоры предоставляют бесплатное питание детям до 19 лет, участвующим в программах. Большинство спонсоров могут кормить одного ребенка два раза в день.

На покрытие административных и эксплуатационных расходов спонсорам выделяются наличные деньги, которые также покрывают самостоятельное приготовление еды и приобретение питания у школ. Спонсорам, самостоятельно готовящим пищу, спонсорам, использующим школы для приготовления пищи, и школьным спонсорам предоставляются продукты. Кроме этого, для проведения медицинских осмотров, проверки качества пищи, а также оплаты административных расходов государственным агентствам штатов предоставляются денежные средства.

Так как программа работает каждый год короткий период времени и часто является значительным дополнительным бременем для операторов других летних программ, много летней проблемой стало найти и сохранить достаточное число спонсоров и мест, чтобы детям из семей с низким доходом был предоставлен доступ к программе.

Программа продовольственного обеспечения детей и взрослых (CACFP) была учреждена в 1975 г., чтобы представлять льготы, подобные тем, которые имеются в рамках Национальной программы школьных обедов и Программы школьных завтраков, для детей, являющихся подопечными различных некоммерческих учреждений социального обеспечения детей. (Коммерческие центры могут также участвовать, если не менее чем 25% их подопечных, либо получают средства от Медикэйд — государственной программы бесплатной или льготной медицинской помощи — или единовременные субсидии по соцобеспечению, или имеют право на получение бесплатного питания или питания по льготной стоимости.) В 1987 г. центры дневного ухода за взрослыми, оказывающие помощь лицам с хроническими нарушениями здоровья, были подключены к этой Программе; в 1998 г. также добавили приюты для бездомных, аварийные убежища и программы продленного дня для социально незащищенных детей. Все эти пункты, кроме аварийных убежищ, должны предоставлять участникам опеку вне места жительства, чтобы иметь право на компенсацию в рамках Программы продовольственного обеспечения детей и взрослых. В 2005 бюджетном году более 20 000 учреждений, работающих на территории 200 000 пунктов, обеспечивали питанием почти 3,1 млн детей и взрослых каждый день.

Для каждого пункта существуют разные требования в отношении ограничений по возрасту, лицензированию, количеству разрешенных раздач пищи в день, а также требования, касающиеся подопечных. В большинстве случаев по программе выплачивается компенсация за двухразовое питание и один снек, или два снека и одноразовое питание в день для детей в возрасте 12 лет и моложе. В приютах дети могут получать такое питание до 18 лет, тогда как по программам для социально незащищенных детей снеки представляются детям в возрасте 18 лет и младше.

Критерии уровня доходов для участия в программе и для выплат центрам практически такие же, как и установленные в рамках Национальной программы школьных обедов. Однако здесь существует двухуровневая система выплаты компенсаций для семейных домов дневного ухода, которая зависит от географического места расположения такого

дома или уровня доходов кормильца или числа детей, которым оказана помощь. «Дома дневного ухода I уровня» получают более высокий уровень компенсаций, чем «дома II уровня». Организациям, спонсирующим работу семейных домов дневного ухода, оплачиваются административные расходы; также определенные средства предоставляются государственным агентствам штатов на аудиторские расходы, связанные с управлением Программой продовольственного обеспечения детей и взрослых.

Чтобы решать вопросы питания и здоровья детей через Программы детского питания, десять лет назад МСХ США инициировало программу «Команда питание — Team Nutrition», всеобъемлющий интегрированный план с применением трех стратегий, направленных на изменение привычек в отношении приема пищи и физической активности: 1) помочь в подготовке и техническое содействие профессионалам службы питания, чтобы помочь им в разработке и подготовке пищи, отвечающей Диетическим нормативам (Dietary Guidelines); 2) предоставление обучения по вопросам питания для детей и тех, кто оказывает им услуги, чтобы мотивировать их делать свой выбор в пользу здорового питания и физической активности; а также 3) работа на уровне школы и сообщества, направленная на то, чтобы люди, принимающие решения от лица школы и сообщества, поддерживали бы идеи здорового питания и физической активности.

Сеть общественных и частных организаций задействована для рекламы программы «Команда питание», разработки и распространения материалов, управления ресурсами, расширения информационного охвата и построения широкого фундамента для поддержки. В эту сеть входят компании частного сектора, а также некоммерческие и пропагандистские организации, включая такие, которые интересуются вопросами питания, здоровья, образования, досуга, а также промышленные группы.

Материалы и помощь от программы «Команда питание» предоставляются всем школам и центрам и домам по уходу за детьми, принимающим участие в Программах детского питания. В настоящее время существует более 30 000 школ, где работает «Команда питание» (школы, которые подписались на участие в «Команде питание» и дали обязательство проводить, по крайней мере, одно общебразовательное мероприятие по вопросам питания в год).

МСХ США также предпринимает шаги по использованию Программ детского питания в заботе о детском здоровье. Школы формируют отношение и привычки школьников, которые живут и учатся в этих школах, разными способами. С помощью своей программы-призыва «Повысим здоровье американской школы — Healthier US School Challenge» Министерство пытается решить проблемы питания — включая все возрастающую проблему детского ожирения — собрав вместе всех тех, кто занимается в школах созданием атмосферы, способствующей здоровому питанию и физической активности. Эта программа-призыв основана на принципах «Команды питание» с применением новых добровольных общешкольных стандартов в отношении конкурирующих продуктов питания и по другим аспектам вопросов питания. МСХ США на национальном и местном уровне отмечает те школы, которые откликаются на призыв, сертификатами «Серебряный» или «Золотой», призываю другие школы последовать их примеру.

В рамках Программы по маркировке детского питания (Child Nutrition Labeling Program) МСХ США проверяет заявки на маркировку продуктов для приготовления закусок, если в этих продуктах в значительном объеме содержатся мясо/мясозаменители, а также на маркировку 50% соков содержащих напитков. В программах питания для детей ис-

пользуют этикетки с буквами CN (Child Nutrition), чтобы отразить пищевые компоненты, которые применялись при составлении рецептуры. С момента начала работы программы в 1984 г. пищевым продуктам было присвоено более 67580 идентификационных номеров CN. Более 1340 пищевых учреждений подали запросы на получение разрешения на CN номера и/или маркировку. В 2005 г. было рассмотрено более 3440 заявок на получение маркировки; из них более 2170 получили окончательное разрешение.

Чтобы уберечь детей от ожирения, «эпидемия» которого охватила всю Америку, высококлассные кулинары дают уроки правильного питания в школьных столовых. Многие диетологи сошлись во мнении, что для поддержания жизненного тонуса и здоровья человек должен ежедневно съедать несколько порций свежих овощей, фруктов и зелени. В мае 2005 г. экс-президент США Билл Клинтон и губернатор Арканзаса объявили общенациональную кампанию по изменению привычек питания американцев. Чуть позже британский повар Джеми Оливер в своем телевизионном кулинарном шоу призвал правительство выделить средства на питание школьников. Его выступление увенчалось успехом: правительство Великобритании выделило субсидии на общую сумму 220 млн фунтов стерлингов (около 390 млн долларов), которые пошли на улучшение качества питания в школах.

## АНГЛИЯ

Школьные обеды стали темой для обсуждения ведущих газет, тележурналистов и политиков. Газета «Гардиан», например, упрекнула правительство в том, что «даже во время второй мировой войны, когда продукты были по карточкам, а поставки зависели от удачи морских караванов, которые подвергались смертельной опасности от немецких подводных лодок, дети в школах питались лучше, чем сегодня».

Вслед за «Гардиан» обвинил правительство в бездействии и заведующий отделом по связям с общественностью Ведомства школьного питания Крис Вейнрай. Он пожаловался, что «проблемы школьного питания в Англии правительство игнорировало 25 лет. За это время школьные кухни обветшали, многие вообще закрылись. Согласно результатам опросов, от 75 до 100% оборудования выпуска 30-летней давности. Многие директора школ вынуждены закрывать кухни, потому что на них небезопасно готовить».

Джеми Оливер (британский повар — ведущий телевизионного кулинарного шоу) считает, что школьные обеды не должны стать козырной картой в политической игре: «Я хочу, чтобы школьное питание улучшилось вне зависимости от того, кто будет в правительстве».

Джеми Оливер удостоился встречи с британским премьер-министром Тони Блэром. После этой встречи министр образования Рут Келли объявила о выделении школьным столовым дополнительно \$520 млн ежегодно. Одновременно она подписала указ о повсеместном запрете в школах фаст-фуда. Вне закона оказались автоматы по продаже сладостей, чипсов и сладкой газированной воды. В марте 2005 г. правительство заложило в бюджет на школьное питание 280 млн фунтов на три года. При этом, по подсчетам Оливера, «переоснащение школьных кухонь (чтоб там был возможен полный процесс приготовления пищи) обойдется в 290 млн фунтов, причем этой суммы хватит для школ, в которых уже есть кухни».

Школьным поварикам нужно лучше платить, чаще заниматься их профессиональным обучением и, кроме того, необходимо оснастить их профессиональным оборудованием. В пункте четвертом Оливер констатирует, что современный британский тинэйджер гораздо больше знает о

том, какие существуют наркотики и из чего их изготавливают, чем о банальной петрушке.

Шеф-повар подсчитал, что на питание школьника правительство тратит в четыре раза меньше, чем на питание заключенного в тюрьме.

На то, чтобы приучить школьников к новому меню, понадобилось полгода. Во-первых каждая школа утвердила список продуктов, которые можно приносить в школу, а какие нельзя, и дала его на подпись родителям. Однако, чтобы изменения не были слишком резкими, на обед в школе разрешено подавать любимые fish and chips (картошку и рыбу фри), но не более двух раз в неделю.

Чтобы научить школьников и их родителей есть полезные продукты, Джеми Оливер начал вести теле-шоу «Школьные обеды Джеми», где в доступной и понятной подросткам форме рассказал о необходимости правильно питаться.

Школьным работникам Оливер рекомендовал провести «День мусорной амнистии», чтобы увидеть, сколько всякого съедобного мусора приносят дети.

Здоровое школьное питание, с точки зрения Джеймса Оливера, должно составлять 1/3 часть дневного рациона ребенка. При этом именно в школе ребенок должен получать половину витаминов и микроэлементов, необходимых растущему организму. «Большую часть обеда должны составлять свежие овощи, не менее 10% из них жизненно важных, и эта цифра должна постепенно вырасти до 25%». В общем, Джеймс Оливер пытается наладить в Англии систему школьного питания, которая когда-то была создана в Советском Союзе. Наши диетологи подсчитали, что школьные завтраки и обед должны были «обеспечивать 25 и 35% суточной потребности соответственно, а по содержанию белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных солей и микроэлементов завтрак и обед в сумме должны обеспечивать 55–60% рекомендуемых суточных физиологических норм». Кроме того, было регламентировано, что школьное питание должно быть щадящим как по способу приготовления (ограничение жареных блюд), так и по своему химическому составу (ограничение синтетических пищевых добавок, соли, специй и др.) И третий, очень важный пункт организации школьного питания: «Каждая школа имеет собственные помещения для приготовления и приема пищи». И никаких полуфабрикатов.

При этом Джеми Оливер считает, что школьникам нужно предлагать блюда, которые будут не только полезными, но еще и вкусными, красиво оформленными и разнообразными. Он даже разработал двухнедельное меню школьных обедов. Так, в первый понедельник, он рекомендует подавать школьникам спагетти Болоньез, салат из свежих овощей и фруктовый салат на десерт. Во вторник — цыпленок с белым рисом и местными овощами, фруктовое пюре на десерт. В среду — запеченная говядина с грибами, сервированная картошкой и глазированной морковью, и пудинг на десерт. В четверг — рыба с местными овощами и фруктовые оладьи на десерт. В пятницу — мясной рулет с салатом из свежих овощей и морковное пирожное на десерт. Оливер напоминает еще о том, что каждую порцию нужно подавать с хлебом и водой, а так же молоком или кефиром, ну и конечно на столе должны быть фрукты.

Вот такими представляются Джемису Оливеру хорошие школьные обеды. И вполне вероятно, что очень скоро все английские дети будут питаться именно так.

Так какая же страна все-таки лучше заботится о здоровье своих маленьких граждан — Америка или Англия? Судите сами: многие «звездные» американские кулинары из высококлассных ресторанов все чаще выбирают местом работы... школьную столовую.

По обзору публикаций Яна Гринберга удалось узнать очень интересные детали.

Новое место работы — школа. Джордж Коллазо, бывший повар частной юридической конторы на Уолл-стрит в Нью-Йорке и бывший инструктор Кулинарного института в Монпелье, в прошлом году стал корпоративным шефом системы школьного питания в Нью-Йорке. «Я всегда мечтал иметь в своей работе социальную направленность», — объясняет он свой выбор.

Джордж Коллазо разрабатывает меню в соответствии с требованиями диетологов. В его блюдах меньше жиров, сахара и соли. Он сам печет цельнозерновой хлеб, варит каши из зерновых, готовит макаронные изделия только из твердых сортов пшеницы. Он включает в меню школьников салаты из свежих овощей (для этого организован салат-бар). Дети каждый день едят свежие фрукты. «Учащиеся — это мои клиенты. Я стараюсь накормить их так, как сделал бы это в ресторане». Коллазо обучает своих коллег, которые порой не имеют даже элементарных знаний технологии питания. Кроме того, Джордж готовит и блюда этнических кухонь для детей разных национальностей. Например, в его столовой можно заказать курицу по-カリбски, куриные террияки и даже вяленого цыпленка.

Джин Ронней работала менеджером в отеле корпорации «Марриотт». Сейчас же она управляет компанией, на которую государство ежегодно выделяет 18 млн долларов. Эта компания обеспечивает питанием 43 тысячи детей в 68 школах Сент-Пола. Стоимость обеда в них составляет 2 доллара 26 центов, из них 15 центов поступают из федерального бюджета. Джин Ронней включила в меню свежие овощи и фрукты и несколько восточных блюд. С помощью родителей и местных рестораторов она устраивает и праздничные обеды по особым случаям. «Я люблю еду, — говорит

Джин. — И думаю, что нужно питаться со вкусом. Я считаю, что должна открыть детям глаза на разнообразие продуктов, привить им вкус к натуральной пище».

Каждый будний день в полшестого утра Роберт Серлс приходит на кухню школы в Нью-Йоркском Вестсайде, чтобы начать готовить завтраки для детей, их родителей и работников школы. До этого он работал личным поваром известного спортсмена. Одним из его первых шагов по улучшению питания в школьной столовой была замена жареной картошки на печенную и исключение из меню кетчупа. «Я счастлив видеть детей, которые с удовольствием едят здоровую пищу, — говорит он. — В школьной столовой должны работать те, кто разбирается в здоровом питании и, кроме того, вкладывает душу в свое дело. Даже если им придется использовать полуфабрикаты, они все равно сумеют приготовить полезное блюдо».

Энн Купер, недавно оставившая свою должность шеф-повара школы в Восточном Гэмптоне (штат Нью-Йорк), — основательница организации «Обеденные уроки», которая консультирует по вопросам детского питания школы по всей Америке. Ее последняя книга «Обеденные уроки: изменим пищу, которой Америка кормит своих детей» скоро выйдет в свет. «Думать о том, чем питается ваш ребенок в школе, так же важно, как и о том, каким предметам его там учат. Правильное питание значит не меньше, чем хорошее образование. Если к сорока годам у вас целый букет болезней, никакое знание тригонометрии вам не поможет» — цитата из книги, довольно точно отражающая современные представления о важности правильной организации школьного питания. Воплощением ее отношения к проблеме питания является ее работа: каждый месяц в течение двух недель Купер работает с Алис Воторс<sup>2</sup> в Калифорнии, разрабатывая

## СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ

**Пиковит®**  
Витамины и минералы  
для успеха Вашего ребенка.

1 год + →      4 года + →      5 лет + →      7 лет + →

Russia, 01/2008, 2008-6817

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ

Пиковит пастилки — рег.уд.№ П № 013559/01 от 05.09.07  
Пиковит сироп — рег.уд.№ П № 013559/02 от 31.08.07

Пиковит Д — рег.уд.№ П № 013771/01 от 07.12.2007  
Пиковит форте — рег.уд.№ П № 013746/01 от 26.11.2007

Наши инновации и опыт —  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.



идеальную программу сбалансированного питания детей. «Если мы сможем готовить вкусную и питательную еду, дети с удовольствием будут ее есть, — говорит она, — и вы заметите разницу в их поведении и отметках» — вывод, который, несомненно, находит свое подтверждение в действительности. Работы много, но она того стоит. Дон Ричардсон, директор отдела питания группы школ района Рэйнолдс в Фэрвью (штат Орегона), попал в школу скорее случайно, чем по желанию: он, прежде всего, искал дружный рабочий коллектив, который стал бы его второй семьей. Восемь лет назад он его нашел — в школе. Спустя два года Дону поручили возглавить здесь отдел питания, который организовывал питание учащихся 11 начальных, 3 средних и 2 высших школ, готовя в год более 600 тыс. завтраков и миллион обедов. «Повсюду открывали ресторанчики типа «Макдоналдс» и «Пицца Хат». В мою задачу входило изменить меню в столовой таким образом, чтобы дети избегали подобных заведений и оставались кушать в школе, — рассказывает Дон. — Я не просто менеджер. Мне приходится обучать персонал технике приготовления блюд, а иногда даже и правильной чистке овощей и фруктов».

Роберт Фоикс (Новая Прага, штат Миннесота) пришел работать в школьную столовую 16 лет назад. До этого он 18 лет проработал в отеле сети «Рэдиссон» в Далласе. «Когда я только начинал работать, мы открывали консервы, закладывали их содержимое в кастрюлю и тем, что получалось, кормили детей, — рассказывает Роберт. — Сейчас мы больше занимаемся о здоровье учащихся». Фоикс убирает жир с мяса, готовит низкокалорийные салатные заправки. Дети каждый день едят свежие яблоки и овощи. «На праздники я вырезаю ледяные скульптуры, а потом иду в класс и готовлю разные блюда вместе с ребятами. Тот интерес, который они проявляют к моей работе, — самая большая похвала для меня». Билл Варне, выпускник Американского института кулинарии (Гайд Парк, Нью-Йорк), стал директором отдела питания в школе Лексингтона, где он кормит детей в возрасте до 17 лет. Перед поступлением на работу в школу Барнс продал свой ресторан, которым владел в течение трех лет. «Честно говоря, мой бизнес попросту прогорел, — говорит он. — И я решил полностью сменить направление своей деятельности». Тут Биллу помог случай: в школе «Сэйр» в Лексингтоне строили новую кухню и решили качественно улучшить питание своих воспитанников. С этой целью директор школы и пригласил Барнса возглавить отдел питания. «Я говорю людям, что работа в школе — лучшая из тех, что у меня были. То, почему я научился до этого, очень мне помогло, ведь кормить детей — труд нелегкий. Приготовить обед для 650 ребят — все равно, что накрыть стол для грандиозного банкета. Прибавьте к этому общение с детьми, их родителями и преподавателями».

### ОПЫТ РОССИИ

По данным Института гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, в настоящее время у 20–23% московских школьников 16–17-летнего возраста наблюдается достоверное снижение массы тела. Этот показатель в 2 раза выше, чем в 80-е годы, а вот число детей с избыточной массой тела снизилось с 10 до 6,6%.

В различных регионах России не всегда соблюдаются основные принципы правильного питания (см. табл.). В современных социально-экономических условиях пищевая ценность школьных завтраков и обедов, реализуемых в большинстве образовательных учреждений Российской Федерации, часто не соответствует возрастным физиологическим потребностям детей и подростков в пищевых веществах и энергии.

**Таблица.** Режим питания школьника

МОСКВА	МУРМАНСК
• Принимают пищу 4 раза в день — 30%	• Принимают пищу 2 раза в день — 26,5%
• Употребляют горячую пищу 1 раз в день — 20–30%	• Употребляют горячую пищу 1 раз в день — 40%
• Редко употребляют молоко — 25%	• Редко употребляют молоко — 50%
• Нерегулярное и редкое употребление овощей, фруктов и соков — 40%	• Нерегулярное и редкое употребление овощей, фруктов и соков — 76%

Качественный и количественный состав рациона школьных завтраков, реализуемых за счет средств, выделяемых из бюджета, жестко лимитируется размером денежной компенсации (дотации). Бесплатные школьные завтраки (за счет компенсации, выделяемой на питание из бюджетных средств) в большинстве регионов Российской Федерации, способны удовлетворить около 5–10% суточной потребности детей и подростков в пищевых веществах и энергии (вместо регламентируемых 25%). Крайне низким остается и количество рационов питания приобретаемых учащимися за родительские средства.

Кроме того, даже там, где организовано полноценное питание учащихся, промежуток между отдельными приемами пищи у школьников не всегда составляет рекомендуемые 3,5–4 ч. Многие учащиеся по различным причинам не получают полноценного домашнего питания. Устарела материально-техническая база предприятий школьного питания, имеет место некомпетентность кадров.

Эту проблему призвана решить программа «Школьное здоровое питание» (подпрограмма в рамках приоритетного национального проекта «Образование»), цель которой заключается в обеспечении здорового питания школьников в целях сохранения и укрепления здоровья, а также профилактики заболеваний.

Концепция программы исходит из того, что в основе системы организации школьного здорового питания лежит производство и реализация высококачественной продукции школьного питания. В свою очередь производство опирается на научные разработки, материально-техническую базу, кадры.

Ожидаемые результаты реализации программы:

- обеспечение высокого качества и безопасного питания в школах;
- повышение уровня здоровья школьников;
- снижение показателей заболеваемости среди школьников;
- обеспечение школьников оптимальным питанием;
- относительное снижение стоимости школьного питания;
- применение современных технологий производства питания, форм и методов обслуживания школьников.

В протоколе заседания Президиума совета при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике от 24 апреля 2007 г. № 18 отмечено: «В целях достижения соответствия общеобразовательных учреждений санитарно-гигиеническим нормам и правилам рекомендовать органам исполнительной власти субъектов РФ в срок до 1 сентября 2007 г. принять программы совершенствования организации питания и медицинского обеспечения в общеобразовательных учреждениях на 2008–2010 гг.,

<sup>2</sup> Алис Вотерс — основатель (1996 г.) Фонда Chez Panisse, способствующего реализации культурных и образовательных гастрономических программ. Одна из них — «Съедобный школьный двор»: организация пришкольного сада-огорода и учебной кухни, где учеников обучают садоводству, сбору и обработке урожая, приготовлению еды.

предусмотрев необходимые объем их финансирования и обратив особое внимание на участие в их реализации отечественных сельхозпроизводителей.

В декабре 2007 г. объявлен конкурс на осуществление экспериментальных проектов организации питания учащихся в общеобразовательных учреждениях.

В январе 2008 г. поступило 37 заявок из регионов. Победителями признаны Санкт-Петербург, Республика Татарстан, Тамбовская, Калужская, Оренбургская, Кемеровская, Липецкая, Ростовская, Калининградская и Пензенская области, Красноярский, Ставропольский, Алтайский и Краснодарский края.

В 2008–2009 гг. эти 14 регионов будут получать дополнительную финансовую подпитку за счет как средств федерального бюджета (1 млрд руб.) и не менее 2 млрд руб. — другие инвестиции: муниципальные, региональные и частные.

В мае 2007 г. сформирована рабочая группа по сопровождению экспериментальных проектов организации питания учащихся в общеобразовательных учреждениях Совета при Президенте РФ по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике (руководитель — А.В. Дворкович).

В 2008–2009 гг. экспериментальная программа призвана обеспечить:

- качественным питанием более 400 тыс. школьников;
- реконструкцию и замену оборудования в школьных столовых, пищеблоках, строительство школьных базовых столовых и современных комбинатов питания;
- обоснование современных моделей школьного питания.

Важной составляющей качественного питания школьников является включение с профилактической целью в рацион детей обогащенных витаминами и минералами продуктов питания или дополнительное введение поливитаминов и витаминно-минеральных комплексов. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что микронутритивная поддержка даже при сбалансированном по основным продуктам питания рационе может быть недостаточной. Одной из причин этого является т.н. субнормальная обеспеченность витаминами, которая достаточно широко распространена, в том числе и среди практически здоровых детей. Причины ее многообразны (алиментарные, несоответствие поступления витаминов текущим потребностям растущего организма и др.), хотя клинические проявления минимальны, а часто и вовсе отсутствуют [1]. Основные опасности, скрывающиеся за мультивитаминной недостаточностью у школьников, это снижение или недостаточный уровень активности когнитивных функций и, как результат, низкая успеваемость и, кроме того, частые заболевания или их хроническое течение.

Удовлетворить существующую потребность в витаминах можно за счет использования в питании детей обогащенных продуктов (молоко с витамином D и C, мука, обогащенная витаминами B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP). Широко известны результаты применения подобных продуктов в США и Канаде. В частности, использование в течение 4 лет муки, обогащенной витаминами группы В, в городе Ньюфаундленд привело кному исчезновению дефицита (отмечался у 20% населения города) этих витаминов. Более того, обогащение муки фо-

лиевой кислотой сопровождалось снижением на 19% (США) и 48% (Канада) числа детей с врожденными дефектами [2, 3]. Весьма впечатляющие результаты по применению обогащенных витамином A продуктов (сахара) получены в странах Центральной Америки (Гватемала, Сальвадор, Гондурас), в которых частота детей с дефицитом витамина снизилась почти в 3 раза. Вместе с тем, даже такая позиция не позволяет достичь максимального профилактического результата. В частности, было отмечено, что дополнительное снижение дефицита витамина A удается достичь при применении пероральных форм витамина, даже если ранее в регионе в течение длительного времени широко использовались обогащенные витамином A продукты [4].

В России государственные программы по использованию обогащенных витаминами продуктов практически отсутствуют. В подобной ситуации необходимость широкого применения витаминов, поливитаминов и витаминно-минеральных комплексов представляется крайне актуальной. Линейка подобных средств весьма широка притом, что и сами препараты сильно варьируют по составу. Широкое распространение получили витаминные комплексы серии «Пиковит», включающей сироп для детей в возрасте от 1 года (содержит витамины A, C, D, группы B), пастилки для детей с 4 лет («Пиковит Д», содержащий 10 основных витаминов, кальций и фосфор) и для школьников с 7 лет (вариант «Форте», 11 витаминов, в т.ч. витамин Е), испытывающих повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки. Кроме того, серия включает жевательные таблетки, предназначенные для детей старше 5 лет (12 витаминов и 4 микроэлемента — цинк, железо, кальций и йод). Их эффективность как профилактических средств, в том числе и у больных с аллергическими заболеваниями, вероятно не различается. Следует лишь обращать внимание на отдельные стороны их применения и ограничения, накладываемыми компонентами, входящими в состав витаминного комплекса [5]. В частности, поливитамины «Пиковит» рекомендовано применять в качестве профилактического средства при состояниях, сопровождающихся повышением потребности в витаминах: переутомление у детей школьного возраста, повышенная физическая и нервно-психическая нагрузка; при отсутствии аппетита и нерегулярном, неполнценном или однообразном рационе питания; в период выздоровления после перенесенных заболеваний, для повышения сопротивляемости организма к инфекционным и простудным заболеваниям. Таким образом, многолетний международный опыт ясно указывает на преимущества, как краткосрочные, так и отдаленные, усовершенствования организации школьного питания. Использование этого опыта в России позволит быстрее и на более высоком качественном уровне решать проблемы питания детей. В свою очередь, внедрение программ поддержки школьного питания государственного и регионального масштаба позволит существенно снизить распространенность клинически выраженного или латентного дефицита витаминов, будет способствовать нормальному развитию детей, предупредит раннее формирование системных (сердечно-сосудистых, метаболических и др.) заболеваний, повысит культуру питания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конь И.Я., Тоболева М.А., Димитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 62–66.
2. Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // JAMA. — 2001. — № 285. — P. 2981–2986.
3. Persad V.L., Van den Hof M.C., Dube J.M., Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification // Canadian Med Assoc J. — 2002. — V. 167, № 3. — P. 241–245.
4. Mannar M.G., Sankar R. Micronutrient fortification of foods—rationale, application and impact // Indian J. Pediatr. — 2004. — V. 71, № 11. — P. 997–1002.
5. Ключников С.О. «Побочные реакции» у детей на витаминно-минеральные комплексы // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 34–38.

## Оригинальная статья

**Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, К.Б. Исаева, А.М. Чомахидзе, Е.Л. Семикина, С.С. Акулова, Е.А. Копыльцова, А.О. Лисицын, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Ритуксимаб: новые возможности лечения тяжелого рефрактерного ювенильного артрита

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА (ЮА) ЯВЛЯЕТСЯ СЛОЖНОЙ ПРОБЛЕМОЙ. В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ 32 ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮА, РЕФРАКТЕРНОГО К ИНФЛИКСИМАБУ, А ТАКЖЕ К СТАНДАРТНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО РИТУКСИМАБ ИНДУЦИРОВАЛ РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ У 52% БОЛЬНЫХ. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА БЫЛА ОТНОСИТЕЛЬНО УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ, У ЧАСТИ БОЛЬНЫХ ОТМЕЧЕНО РАЗВИТИЕ ТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ, ИНФЕКЦИЙ ЛОР-ОРГАНОВ И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, НЕЙТРОПЕНИИ. УЧИТЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ЛЕЧЕНИЕ РИТУКСИМАБОМ РЕКОМЕНДОВАНО ПРОВОДИТЬ В ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ, ОБЛАДАЮЩЕМ СОВРЕМЕННЫМИ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, РИТУКСИМАБ, В КЛЕТКИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ.

22

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая ревматологическим  
отделением Научного центра  
здравия детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-14-94  
Статья поступила 28.09.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Ревматоидный артрит — гетерогенное заболевание с неизвестной этиологией и сложным патогенезом [1]. Несмотря на то, что детали патогенеза ревматоидного артрита остаются неясными, в настоящее время установлено, что заболевание инициирует множество экзо- и/или эндогенных антигенных факторов, которые действуют на фоне генетической предрасположенности, постоянно поддерживая аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки [2, 3]. Многие клеточные популяции, включая моноциты, макрофаги, В и Т клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты, принимают участие в поддержании воспалительного процесса [2]. Точный вклад каждого из этих типов клеток в развитие ревматоидного артрита до конца не ясен. Вероятно, заболевание развивается вследствие взаимодействия всех этих клеточных популяций [1, 4].

Накопление фактов, свидетельствующих об участии В клеток в патогенезе ревматоидного артрита, вытесняет сегодня классическую теорию, что ревматоидный артрит — это главным образом Т клеточное аутоиммунное заболевание. Показано, что В клетки также могут представлять антиген CD4+ Т лимфоцитам. Более того, получены новые доказательства того, что В клетки могут оказывать провоспалительное действие путем высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ) 1, наряду с секрецией ИЛ 6 и 10, замыкающих цепочку ответных реакций на В клеточную стимуляцию, что провоцирует хроническое воспаление [5–7].

Первичный вклад В клеток в иммунопатогенез ревматоидного артрита не вполне ясен, хотя предполагается несколько механизмов [3, 8, 9]. В лимфоци-

**E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, K.B. Isaeva, A.M. Chomakhidze, E.L. Semikina, S.S. Akulova, E.A. Kopyl'tsova, A.O. Lisitsyn, R.V. Denisova, E.Y. Gudkova**

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

**Rituximab: new resources of management of severe refractory juvenile rheumatoid arthritis**

THE MANAGEMENT OF SEVERE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) IS A COMPLICATED PROBLEM. THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB WAS INVESTIGATED IN 32 INFILIMAB-REFRACTORY PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF JRA, WHO HAD FAILED STANDARD IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY. RITUXIMAB INDUCED REMISSION IN 52% OF PATIENTS. RITUXIMAB WAS WELL TOLERATED, SOME PATIENTS EXPERIENCED INFUSION-RELATED ADVERSE EVENTS, INFECTIONS OF UPPER AIRWAYS AND NEUTROPENIAS. IT'S RECOMMENDED TO CARRY OUT A MANAGEMENT OF PATIENTS WITH JRA IN SPECIALIZED RHEUMATOLOGICAL CENTERS WITH MODERN DIAGNOSTIC AND MEDICAMENTAL TECHNOLOGIES BECAUSE OF SUBSEQUENT ADVERSE EVENTS.

**KEY WORDS:** CHILDREN, MANAGEMENT, RITUXIMAB, B-CELLS, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

ты играют важную роль в иммунном ответе и не являются только пассивными реципиентами сигналов, способствующих дифференцировке антителопродуцирующих плазматических клеток. Обнаружено, что наряду с традиционной ролью антигенпрезентирующих клеток и предшественников антителопродуцирующих плазматических клеток, В клетки регулируют функции антигенпрезентирующих клеток и Т клеток, способствуют высвобождению цитокинов и образуют пары рецептор-лиганд, что ранее считалось функцией исключительно других типов клеток. Нарушение созревания В клеток приводит к их генерации, активации и дифференцировке; клональная экспансия В клеток — к секреции патогенных аутоантител. Растворимые антитела, секретируемые плазматическими клетками, — финальные медиаторы гуморального иммунного ответа — являются патогенными при ревматоидном артите. Роль аутореактивных В клеток не ограничивается секрецией патогенных аутоантител, в патологический процесс вовлечены и другие В клеточные функции, в число которых входит поддержание активности Т клеток в качестве антигенпрезентирующих клеток или в качестве непосредственных участников местного воспаления. Многие этапы участия В клеток в патогенезе ревматоидного артита и их критическая роль подтверждаются клиническим улучшением течения заболевания после проведения специфического подавления В клеточной популяции CD20+ аутоантителами. Технология подавления В клеток при ревматоидном артрите уже клинически апробирована. Такая процедура стала возможной благодаря разработке препарата ритуксимаб, представляющего собой химерные анти-CD20 моноклональные антитела, полученные генно-инженерным путем и одобренные в качестве терапии рецидивирующей или стойкой к терапии низкозлокачественной или фолликулярной CD20+. В клеточной неходжкинской лимфоме CD20 — это В клеточный поверхностный антиген, экспрессируемый только пре-В клетками и зрелыми В клетками. Он отсутствует на стволовых клетках и исчезает перед дифференцировкой В клеток в плазматические клетки. CD20 действует как кальциевый канал и через внутриклеточные сигналы регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку [10, 11]. Связывание CD20 моноклональными антителами подавляет пролиферацию и дифференцировку В клеток. Экстенсивное перекрестное связывание пар рецептор-лиганд вызывает поток кальция внутрь клетки с последующей гибелью В клетки путем апоптоза [10]. Лечение препаратом ритуксимаб вызывает селективное уменьшение популяции CD20+ В клеток, от ранних пре-В клеток до зрелых В клеток, сохраняя при этом другие клеточные линии, стволовые, про-В клетки и плазмоциты [12]. Терапевтическое значение такой селективности состоит в том, что популяция стволовых клеток не уменьшается. Таким образом, не прекращается восстановление В клеток и сохраняется секреция иммуноглобулинов плазмоцитами, в результате происходит селективное подавление клеток-эффекторов без иммуносупрессии [12]. В 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения рецидивирующей фолликулярной неходжкинской лимфомы, в виде 4-недельного протокола внутривенного введения в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в неделю, с общим уровнем ответа почти 50% и небольшой токсичностью [11, 13, 14]. В настоящее время этот препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, грануломатоза Вегенера, микроскопического полиангита, дерматомиозита [15–28].

Интерес к применению ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях был вызван сообщением об успехе терапии препаратом у 5 пациентов с ревматоидным артритом, резистентным ко многим средствам, модифицирующим заболевание и вызывающим ремиссию. После 3-недельного курса лечения высокими дозами глюкокортикоидов, 3 инфузий ритуксимаба и двух введений циклофосфамида у всех больных достоверно снизилась активность ревматоидного артрита [29]. Поразительно, что у всех пациентов был достигнут 50% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), а у 3 из 5 — 70% ответ (АКР 70).

Основываясь на успехе проведенного исследования, было начато более масштабное рандомизированное испытание ритуксимаба с двойным слепым контролем у 161 пациента с серопозитивным ревматоидным артритом [30–32]. На момент начала испытания у больных отмечался активный синовит несмотря на проводимую терапию метотрексатом в дозе 10 мг/нед и более. Были сформированы 4 терапевтические группы: больные группы А получали метотрексат и высокие дозы глюкокортикоидов (ГК); больные группы В — ритуксимаб с высокими дозами ГК; больные группы С — ритуксимаб с высокими дозами ГК и циклофосфамидом; больные группы D — ритуксимаб с высокими дозами ГК и метотрексатом. Протокол включал 2 внутривенные инфузии 1 г препарата в 1-й и на 15-й день исследования. Следует отметить, что в группах, лечившихся ритуксимабом в комбинации с циклофосфамидом или метотрексатом, к 24 нед было достигнуто 50% улучшение по критериям АКР у 42 и 43% участников исследования, соответственно. Напротив, в группе больных, получавших метотрексат с высокими дозами ГК, 50% ответ был достигнут лишь у 10% пациентов ( $p = 0,005$  для группы А против групп С или D). Эффективность ритуксимаба с высокими дозами ГК была менее выражена, 50% ответ по критериям АКР был получен у 33% больных. Через 48 нед различия в степени эффективности по критериям АКР между группой А и группами С и D оставалось очень значительным: в группе А 50% ответ наблюдался у 7%, в группе С — у 28%, в группе D — у 35% пациентов ( $p = 0,01$  и 0,002 для А против С и А против D, соответственно) [31, 32]. Содержание В клеток оценивалось по CD19+. В лимфоцитам. Было показано, что почти полное исчезновение В клеток из периферической крови сохранялось в течение 24 нед в группах, получавших ритуксимаб, в отличие от контрольной группы, получавшей метотрексат. Более того, сывороточный уровень ревматоидного фактора в группах, получавших ритуксимаб, снизился, что подтверждает связь между высоким уровнем этого маркера и активностью заболевания. Однако В клеточная элиминация не отразилась на сывороточном уровне иммуноглобулинов и не спровоцировала серьезных инфекций в группах в сравнении с контрольной группой. Большинство побочных эффектов были связаны с введением лекарства в первые 24 ч и включали транзиторную гипертензию, гипертензию, кашель, зуд и сыпь. При повторной инфузии эти эффекты встречались реже [4].

Таким образом, результаты многоцентровых, двойных слепых исследований показали, что ритуксимаб — одно из новых иммуномодулирующих средств, направленных на специфическую мишень иммунной системы. Несмотря на отсутствие формальных рекомендаций, ритуксимаб применяется для лечения различных устойчивых к терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, демонстрируя хороший эффект и безопасность. Данных о применении ритуксимаба у детей с юношеским артритом мы не встречали.

Учитывая высокую эффективность препарата ритуксимаб у взрослых больных ревматоидным артритом, наличие тяжелых рефрактерных форм юношеского артрита к инфильтри-

мабу и иммунодепрессантам было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности ритуксимаба у пациентов юношеским артритом, резистентным к инфликсимабу и иммунодепрессантам.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 32 ребенка с ЮА: 16 девочек и 16 мальчиков в возрасте от 2,3 до 19 лет (средний возраст  $7,0 \pm 3,6$  года). У большинства больных был поздний ЮА длительностью более 2 лет. Средняя длительность заболевания составила  $3,6 \pm 2,4$  года.

Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Критериями включения в исследование были:

- тяжелый ЮА;
- длительность ЮА более 1 года;
- наличие активного суставного синдрома;
- неэффективность терапии глюокортикоидами (ГК), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и по меньшей мере 2 иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата;
- неэффективность антиФНО- $\alpha$  терапии, побочные эффекты, требующие отмены или развитие толерантности к антиФНО- $\alpha$  терапии;
- нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ;
- отсутствие значимых очагов хронической инфекции, отрицательная реакция Манту. При наличии инфекции до начала включения в исследование проводилось соответствующее лечение.

Всем пациентам перед началом лечения ритуксимабом (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем проводилось на 6 и 24 нед лечения. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Ритуксимаб назначался по 2 схемам: 26 пациентам проведено 4 инфузии еженедельно в средней дозе  $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{введение}$ , 8 больных получили инфузию препарата на 0, 2, 6 нед в дозе 500 мг (пациенты с массой тела до 30 кг) или 1000 мг (пациенты с массой тела более 30 кг). Препарат вводился внутривенно со скоростью 2 мл/мин. Предварительно осуществлялось внутривенное введение ГК. Применение препарата было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте старше 10 лет давали информированное согласие.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: число опухших, болезненных и суставов с нарушением функции, функциональный статус, уровень гемоглобина, число лейкоцитов периферической крови, СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Также проводилось определение фенотипа лимфоцитов крови с помощью проточной цитофлуориметрии. Содержание В лимфоцитов оценивалось по поверхностным В клеточным маркерам: CD19 и CD20 до и через 6 и 24 нед после начала лечения. Длительность наблюдения составила от 6 до 24 нед. Для оценки активности ЮА нами использовались интегративные индексы DAS (шкала активности болезни), рекомендованные Европейской лигой против ревматизма для клинических исследований у больных ревматоидным артритом. При этом учитывались следующие показатели: индекс Ричи, число опухших суставов, СОЭ, общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Индекс вычислялся по формуле:

$$\text{DAS4} = 0,53938 \times \text{индекс Ричи} + 0,06465 \times (\text{число опухших суставов}) + 0,33 \times \ln \text{СОЭ} + 0,00722 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по ВАШ}),$$

где  $\ln$  — натуральный логарифм.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Различия значений зависимых переменных (показатель до и после лечения) оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Связь количественных переменных анализировали с использованием теста ранговая корреляция по Спирмену. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Различия переменных считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ особенностей течения ЮА у больных, включенных в исследование, показал, что у 23 пациентов был системный вариант, у 9 — суставной вариант заболевания. Серопозитивны по ревматоидному фактору были 2 ребенка. Активность заболевания у 12% детей соответствовала 2 степени (средняя), у 88% — 3 степени (высокая). Рентгенологические изменения в суставах 1–2 анатомического класса по Штейнброккеру (эпифизарный остеопороз с умеренным сужением межсуставных щелей и единичными эрозиями) обнаружены у 23% детей, 2–3 класса (выраженный остеопороз, сужение суставных щелей, костно-хрящевые эрозии, подвывихи в суставах) — у 47%, 3–4 класса (с анкилозированием в суставах) — у 30% пациентов. Степени инвалидизации, соответствующие I–IV функциональному классу (ФК), установлены у 18, 38, 32 и 12% детей соответственно. Хронический передний увеит отмечался у 2 детей, острый — у 1 больного. У большинства пациентов суставной синдром носил полиартральный характер. До начала лечения число опухших суставов составило  $10,5 \pm 2,0$ ; число болезненных суставов —  $16,2 \pm 4,6$ ; число активных суставов  $17,8 \pm 5,2$ ; число суставов с нарушенными функциями  $15,1 \pm 4,7$ . По шкале активности DAS4 высокая степень активности заболевания (т.е.  $\text{DAS4} > 3,7$ ) отмечена у 16 (50%) больных, умеренная активность ( $2,4 < \text{DAS4} < 3,7$ ) — у 9 (28%) пациентов, низкая активность ( $\text{DAS4} < 2,4$ ) — у 7 (22%) детей. Такие тяжелые системные проявления, как кардит, пневмонит и полисерозит были выявлены у 15% больных. Субфебрильная/фебрильная лихорадка отмечена у 70% пациентов, лимфаденопатия — у 80% детей, пятнисто-папулезные высыпания — у 50%, гепатомегалия — у 38%, спленомегалия — у 23% больных. На момент включения в исследование число системных проявлений на одного больного составило  $4,7 \pm 1,4$ .

В анализе периферической крови у 93% больных наблюдалась гипохромная анемия, у 2/3 детей — лейкоцитоз, у 66% больных — нейтрофилез. Повышение концентрации IgM и G в сыворотке крови отмечалось у всех больных. Сывороточный уровень СРБ у ряда пациентов превышал нормальные значения в 20 раз (см. таблицу).

До начала терапии ритуксимабом среднее число CD20+ в лимфоцитах составляло  $8,3 \pm 3,9\%$  (норма 10–18%), CD19+ в лимфоцитах —  $11,2 \pm 4,1\%$  (норма 12–34%).

До введения ритуксимаба число активированных Т клеток (CD3+/DR+ и CD57+/CD8+) было значительно повышенено, что свидетельствовало о недостаточной эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, в исследование вошли пациенты с активным суставным синдромом, тяжелыми системными проявлениями, высокими лабораторными показателями активности и нарастающей степенью инвалидизации.

**Таблица.** Изменение лабораторных показателей активности у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом

Показатель	Исходно	Через 6 нед	Через 24 нед
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$3,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,9$
Гемоглобин, г/л	$88 \pm 15$	$101 \pm 13^*$	$116 \pm 11^{**}$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$16,2 \pm 5,1$	$6,9 \pm 3,2^{**}$	$8,5 \pm 2,4^{**}$
Нейтрофилы, %	$71 \pm 12$	$47 \pm 19^{**}$	$54 \pm 14^{**}$
СОЭ, мм/ч	$50 \pm 10$	$38 \pm 8^*$	$14 \pm 4^{**}$
СРБ, мг%	$17,4 \pm 8,7$	$18,9 \pm 9,8$	$4,4 \pm 2,9^{**}$
IgG, мг%	$1932 \pm 354$	$1467 \pm 439$	$1171 \pm 452^{**}$
ЦИК, мВ	$1289 \pm 434$	$1410 \pm 429$	$806 \pm 299^{**}$

**Примечание:**\* —  $p < 0,05$ ;\*\* —  $p < 0,001$  достоверное отличие при сравнении со значением показателя, зарегистрированным до начала лечения.

В связи с системными проявлениями ЮА (фебрильная и геактическая лихорадка, кардит, полисерозит, пневмонит, пятнистая сыпь) в анамнезе 33% пациента на момент включения в исследование получали преднизолон перорально в дозе от 10 до 22,5 мг/сут. Кроме того, все пациенты проходили курс пульс-терапии метилпреднизолоном. До начала лечения ритуксимабом 81% больных проводились внутрисуставные пункции с ГК от 1 до 9 раз в год. Всем больным системным ЮА неоднократно проводились инфузии внутривенного иммуноглобулина. Все дети лечились НПВП.

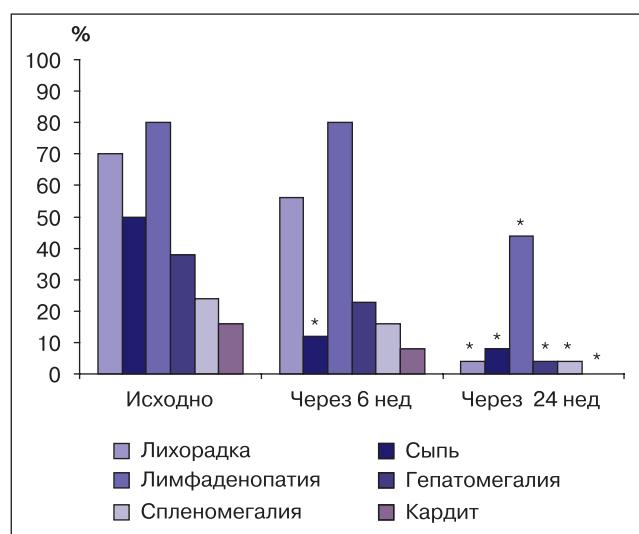
Иммunoупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, плаквенил) 30% детей начали получать через 1 год от начала заболевания, 18 детей — в сроки от 2 до 5 лет. До начала лечения ритуксимабом 3 (9%) детей лечились метотрексатом. Комбинированную иммunoупрессивную терапию получали 27 (81%) пациентов, из них 19 (57%) — метотрексат и циклоспорин, 8 (24%) — метотрексат, циклоспорин и преднизолон. Одному ребенку с острым увеитом проводилась местная ГК терапия.

До лечения ритуксимабом антицитокиновая терапия инфликсимабом проводилась 24 больным в средней дозе  $6,5 \pm 3,0$  мг/кг на введение ( $2,1$ – $13,3$  мг/кг на введение), из них 18 детям — с системным ЮА, 6 — с суставным. У 12 пациентов с системным ЮА после 1–3 инфузий инфликсимаба был зафиксирован хороший ответ, однако впоследствии в среднем через  $4,2 \pm 0,6$  мес отмечено развитие резистентности к препаратуре, у 4 пациентов с системным вариантом болезни антицитокиновая терапия была прекращена в связи с неэффективностью, 8 больным — в связи с развитием побочных эффектов. Среди больных суставным вариантом ЮА у 5 была отмечена первичная неэффективность антицитокиновой терапии, у 1 ребенка развилась толерантность к инфликсимабу.

Инфузии ритуксимаба проводились на фоне применения иммунодепрессантов, длительность назначения которых составила от 3 мес до 5,5 лет. Метотрексат в средней дозе  $18,3 \pm 5,1$  мг/ $\text{м}^2$  в нед получали 3 (9%) пациента, циклоспорин в средней суточной дозе  $4,1 \pm 0,5$  мг/кг в сочетании с метотрексатом ( $16,2 \pm 4,7$  мг/ $\text{м}^2$  в нед) — 19 (57%) пациентов, циклоспорин ( $3,9 \pm 0,4$  мг/кг в сут) с метотрексатом ( $17,8 \pm 6,2$  мг/ $\text{м}^2$  в нед) и преднизолоном ( $0,34 \pm 0,17$  мг/кг в сут) — 8 (24%) детей, метотрексат ( $14,8 \pm 5,2$  мг/ $\text{м}^2$  в нед) в сочетании с преднизолоном ( $0,43 \pm 0,21$  мг/кг в сут) — 2 (6%) ребенка.

В результате лечения ритуксимабом выявлена статистически достоверная и выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома,

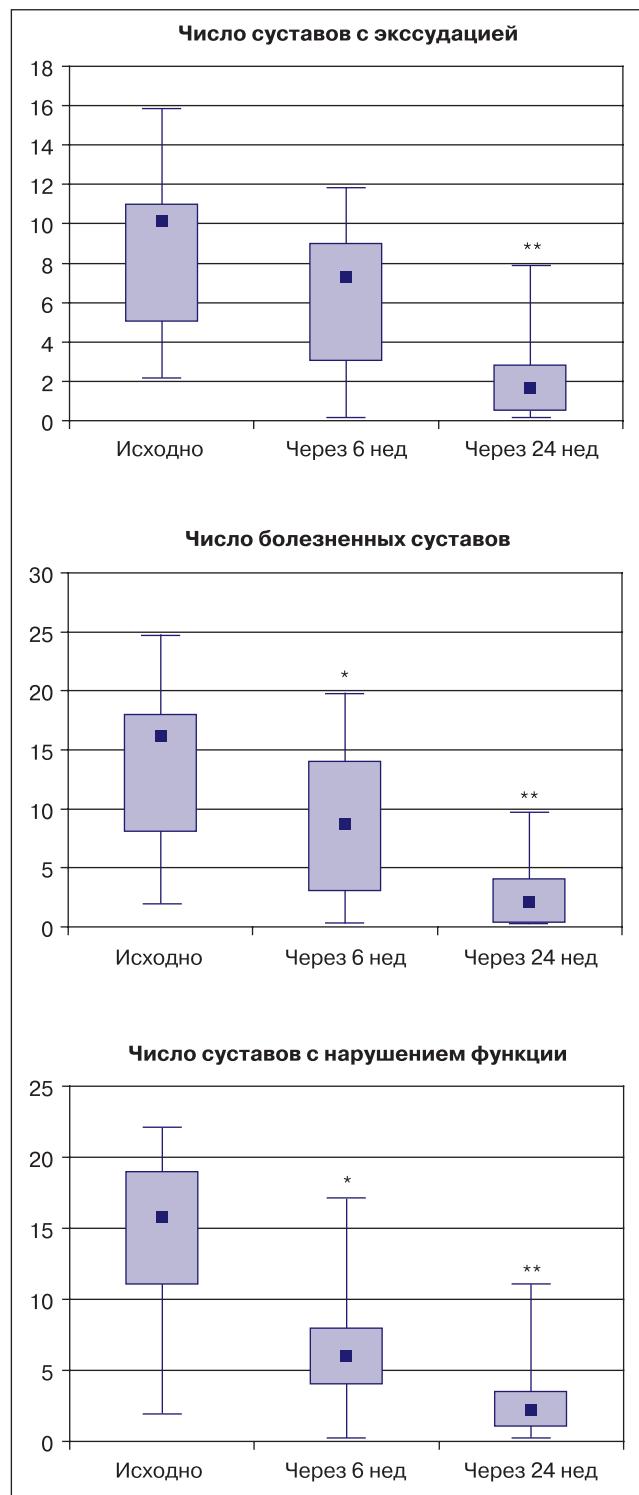
системных проявлений и лабораторных параметров активности заболевания. Активность системных проявлений ЮА начала снижаться уже через 6 нед после начала лечения (рис. 1). В частности, число системных проявлений болезни на 1-го больного сократилось с  $4,7 \pm 1,4$  до начала лечения до  $3,1 \pm 1,3$  через 6 нед и до  $0,6 \pm 0,4$  после его завершения (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). Значительно уменьшилось число пациентов с высыпаниями на коже (с 50 до 12% через 6 нед,  $p < 0,001$ ). К 6 нед лечения проявления кардита полностью удалось купировать только у 3 больных, размеры печени и селезенки нормализовались у 18% пациентов. Вместе с тем, через 24 нед лечения проявлений кардита и других висцеритов зафиксировано не было. Лихорадка и лимфаденопатия через 6 нед продолжали беспокоить большинство пациентов, включенных в исследование. К 24 нед лечения лимфаденопатия сохранялась у 42% пациентов, высыпания — у 9%, гепато- и спленомегалия — у 6%, продолжали лихорадить 2 пациента. Анализ динамики показателей активности суставного синдрома (число болезненных и опухших суставов, число суставов с ограничением функции) также выявил тенденцию

**Рис. 1.** Динамика системных проявлений ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом**Примечание:**\* — достоверное ( $p < 0,001$ ) отличие при сравнении с исходным значением.

к их снижению через 6 нед и статистически значимому снижению через 24 нед лечения (рис. 2).

Через 6 нед от начала лечения ритуксимабом у 66% больных перестали выявляться активные суставы, а среднее число активных суставов уменьшилось практически вдвое (с  $17,8 \pm 5,2$  до лечения до  $9,7 \pm 4,1$  через 6 нед,  $p < 0,001$ ) (рис. 3). Через 24 нед у этих больных сохранялась ремиссия суставного синдрома. Таким образом,

**Рис. 2.** Динамика суставных проявлений ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



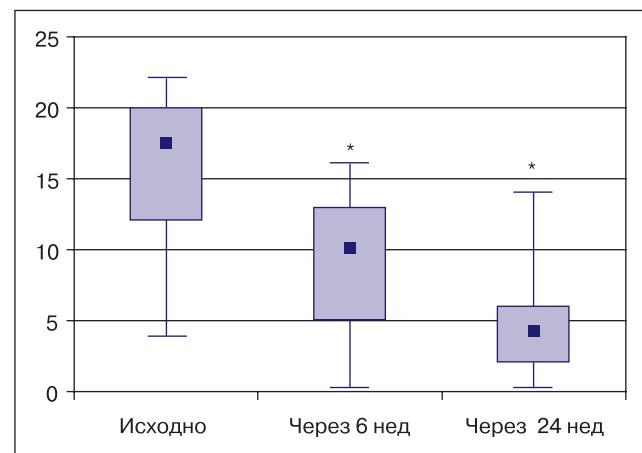
Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$  — достоверное отличие при сравнении с исходным значением.

терапия ритуксимабом значительно снизила активность суставного синдрома.

На фоне лечения ритуксимабом отмечено достоверное снижение индексов активности DAS4 в среднем через  $15,1 \pm 3,2$  мес. Высокая степень активности заболевания ( $DAS4 > 3,7$ ) через 24 нед сохранялась лишь у 6 (19%) больных, умеренная активность ( $2,4 < DAS4 < 3,7$ ) — у 10 (31%), низкая активность ( $DAS4 < 2,4$ ) — у 16 (50%) пациентов. У больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Уже через 6 нед от начала лечения ритуксимабом у 36% пациентов движения в суставах полностью восстановились (ФК I). У 52% детей ограничения движений сохранялись, но без нарушения способности к самообслуживанию (ФК II), у 12% больных, по-прежнему, отмечалось нарушение способности к самообслуживанию (ФК III). Через 24 нед после начала терапии I, II и III ФК были отмечены у 64, 32 и 4% детей соответственно.

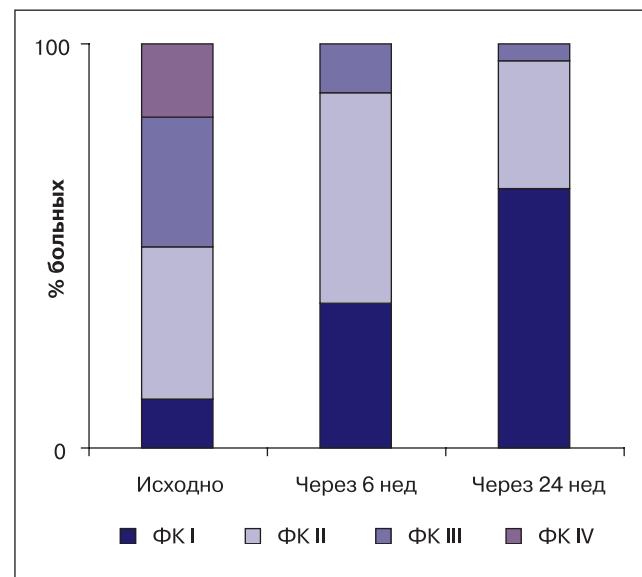
**Рис. 3.** Изменение числа активных суставов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,001$ ) отличие при сравнении с исходным значением.

**Рис. 4.** Изменение функциональной способности пораженных суставов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом

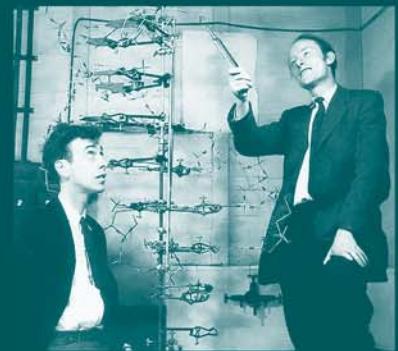


# Исторический прорыв в лечении ревматоидного артрита

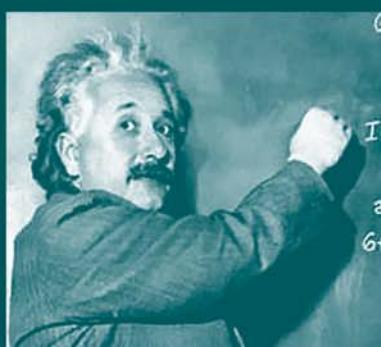


**1475** – Леонардо да Винчи сделал эскиз винтового летательного аппарата

**XXI**  
век



**1953** – Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК



**1905** – Альберт Эйнштейн создал частную теорию относительности



**1961** – Юрий Гагарин совершил первый полет в космос



Новая страница в истории

**МАБТЕРА®**  
РИТУКСИМАБ



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

Анализ динамики лабораторных показателей активности выявил быстрое и достоверное повышение уровня гемоглобина, уже через 6 нед средний уровень которого составил  $101 \pm 13$  г/л, а через 24 нед он соответствовал нормальным возрастным значениям (см. таблицу). У 61% больных уровень лейкоцитов нормализовался через 6 нед. Через 24 нед терапии ритуксимабом лейкоцитоз сохранялся лишь у 4 (12%) больных. Почти у всех детей (82%) снизилось число нейтрофилов, у 7 (21%) больных отмечена склонность к нейтропении, у 6 (18%) пациентов сохранялся лейкоцитоз. Терапия ритуксимабом способствовала статистически значимому снижению СОЭ ( $p < 0,05$ ) через 6 нед и ее нормализации у 61% больных через 24 нед от начала лечения ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, к 6 нед лечения ритуксимабом отмечено повышение среднего уровня СРБ по сравнению с исходными данными до начала исследования; к 24 нед этот показатель нормализовался у 72% больных. Сывороточная концентрация IgG постепенно снижалась и к 24 нед уменьшилась практически вдвое ( $p < 0,001$ ). Продукция ЦИК на фоне введения ритуксимаба несколько возросла к 6 нед наблюдения и превысила норму в 4 раза. В дальнейшем наблюдалось статистически значимое снижение сывороточной концентрации ЦИК ( $p < 0,001$ ), однако у большинства пациентов она не достигла нормальных значений.

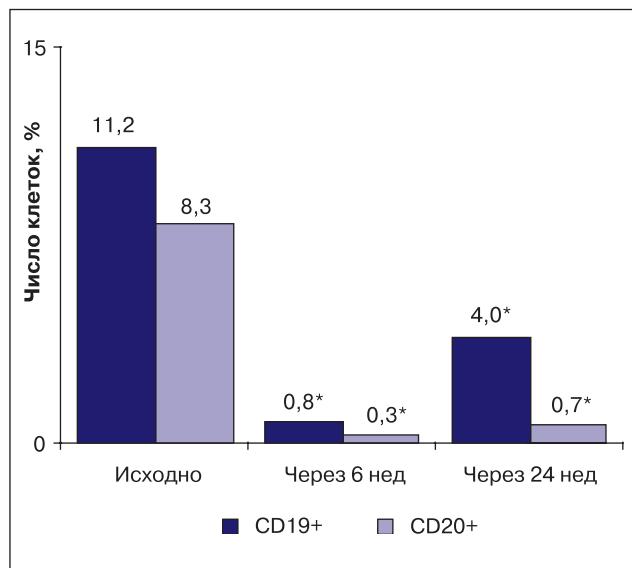
После первого введения ритуксимаба у всех больных был отмечен эффект элиминации CD20+ и CD19+ в лимфоцитах (рис. 5), зарегистрировано существенное уменьшение числа Т клеток (CD3+/DR+ и CD57+/CD8+). Низкое содержание CD20+ и CD19+ в лимфоцитах и тенденция к уменьшению содержания активированных Т лимфоцитов сохранялась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, ритуксимаб обеспечивал стойкую элиминацию В лимфоцитов, а также снижение содержания активированных Т лимфоцитов уже после 1-го введения, с сохранением этой тенденции в динамике.

На фоне лечения ритуксимабом отмечено снижение и общей активности болезни (рис. 6). Через 6 нед 0, I, II и III степени активности ЮА были определены у 8, 12, 40 и 40% детей соответственно. Через полгода высокая активность заболевания (III степень) сохранялась лишь у 12% детей. У 52% пациентов была зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия.

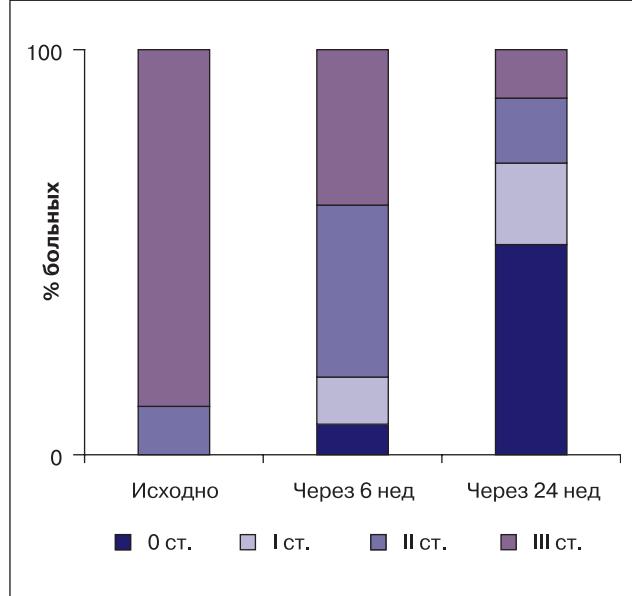
Улучшение состояния больных, снижение активности системных проявлений, суставного синдрома и лабораторных показателей активности послужили основанием для снижения дозы ГК для перорального приема. У 9 больных средняя доза преднизолона была снижена с  $0,43 \pm 0,21$  до  $0,28 \pm 0,16$  мг/кг в сутки. Несмотря на тяжелое обострение основного заболевания, терапия ритуксимабом позволила не назначить преднизолон *per os* 22 больным. Лишь 1 ребенку в связи с неэффективностью проводимой терапии по жизненным показаниям доза преднизолона была повышенена вдвое.

За 24 недели наблюдения побочные эффекты на введение ритуксимаба наблюдались в разные временные периоды. В связи с этим мы выделяли трансфузионные реакции (во время введения препарата) и отдаленные (зарегистрированные после окончания инфузии препарата). К трансфузионным реакциям относились: тошнота и рвота — у 10 пациентов, аллергическая сыпь — у 3, боли в животе — у 6, гриппоподобный синдром (быстрое повышение температуры тела до фебрильных и гектических цифр с ознобом) — у 4, снижение артериального давления — у 1, головная боль — у 3, приступ удушья — у 3, боли в спине — у 1 ребенка. Такие трансфузионные реакции как аллергическая сыпь, тошнота, рвота, головная боль были купированы

**Рис. 5.** Изменение числа В лимфоцитов у больных с ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



**Рис. 6.** Изменение общей активности ЮА в результате 24-недельной терапии ритуксимабом



после снижения скорости введения препарата и применения симптоматических средств. Гриппоподобный синдром, приступ удушья и снижение АД потребовали дополнительного внутривенного введения глюкокортикоидов, после чего инфузия ритуксимаба была продолжена. Введение препарата перенесли хорошо, без побочных реакций, 19 пациентов. К отдаленным побочным эффектам относились обострение герпетический инфекции у 3 пациентов, воспалительные заболевания ЛОР-органов — у 3 (аденоидит — у 2, синусит — у 1, отит — у 1). Одной девочке потребовалось проведение аденоидомии, 3 пациента через 3–9 мес от начала лечения перенесли острую очаговую пневмонию. Все инфекционные осложнения потребовали антибактериальной или противовирусной терапии и введения внутривенного иммуноглобулина. Среди отдаленных последствий особое место занимает снижение числа лейкоцитов

за счет уменьшения числа нейтрофилов. В нашем исследовании нейтропения наблюдалась у 3 пациентов: у 1 девочки зафиксировано снижение числа лейкоцитов до  $2,3 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов — до 6% через 6 недель от начала лечения, у 2 больных — до  $3,2 \times 10^9/\text{л}$  и 20%, соответственно, через 6 месяцев после введения ритуксимаба. Во всех этих случаях для стимулирования лейкопозза был использован филграстим («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). От повторных курсов введения ритуксимаба у этих больных мы воздержались.

У 22 детей никаких отдаленных последствий введения препарата не наблюдалось и через 24 недели им была продолжена терапия ритуксимабом.

Результаты проведенного исследования показали, что ритуксимаб обладает выраженным терапевтическим эффектом у больных системным и суставным вариантами ювенильного артрита, торpidного к терапии инфликсимабом и стандартным противоревматическим препаратам. Терапия ритуксимабом индуцировала ремиссию системных проявлений, снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей активности заболевания, уменьшение степени инвалидизации. У 52% больных че-

рез полгода препарат обеспечил развитие клинико-лабораторной ремиссии.

Переносимость ритуксимаба относительно удовлетворительная. У 60% больных побочных эффектов зарегистрировано не было. У 40% пациентов наблюдались трансфузионные реакции, развитие инфекций ЛОР органов и верхних дыхательных путей, у 3 больных — нейтропении. Необходимо отметить, что частоту трансфузионных реакций можно снизить путем введения препарата через инфузомат. Более того, с каждой новой инфузией частота трансфузионных реакций уменьшалась.

Учитывая особенности препарата, возможность развития поздних осложнений в виде инфекций, нейтропении, лечение ритуксимабом должно проводиться в высоко специализированном ревматологическом центре, обладающем современными диагностическими и лекарственными технологиями.

В нашем небольшом пилотном исследовании ритуксимаб показал высокую терапевтическую эффективность, что особенно важно для больных тяжелым системным юношеским артритом, которые, как правило, получают глюокортикоиды *per os*, гормонозависимы, торпидны к блокаторам ФНО  $\alpha$  и стандартной терапии иммунодепрессантами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // Nature. — 2003. — V. 423. — P. 356–361.
2. Panayi G.S. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1993. — V. 32. — Suppl. 1. — P. 4–14.
3. Edwards J.C., Cambridge G., Abrahams V.M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? // Immunology. — 1999. — V. 97. — P. 188–196.
4. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 350. — P. 2572–2581.
5. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61. — P. 883–888.
6. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 2002. — V. 46. — P. 2673–2677.
7. Oligino T.J., Dalrymple S.A. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — S7–S11.
8. Gause A., Berek C. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment // Bio-Drugs. — 2001. — V. 15. — P. 73–79.
9. Zhang Z., Bridges S.L. Jr. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2001. — V. 27. — P. 335–353.
10. Daming Shan, Jeffrey A. Ledbetter, and Oliver W. Press Apoptosis of Malignant Human B Cells by Ligation of CD20 With Monoclonal Antibodies // Blood. — V. 91. — P. 1644–1652.
11. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // J. Clin. Oncol. — 1998. — V. 16. — P. 2825–2833.
12. Panayi G.S. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis — clinical experience // J. Rheumatol. Suppl. — 2005. — V. 73. — P. 19–24.
13. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // Drugs. — 2003. — V. 63. — P. 803–843.
14. Hainsworth John D. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis // Arthritis Res. Ther. — 2003. — V. 5 (Suppl. 4). — S12–S16.
15. Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E. et al. The relationship of Fc $\gamma$ R IIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48. — P. 455–459.
16. Bhat N.M., Lee L.M., van Vollenhoven R.F. et al. VH4-34 encoded antibody in systemic lupus erythematosus: effect of isotype // J. Rheumatol. — 2002. — V. 29. — P. 2114–2121.
17. Pugh-Bernard A.E., Silverman G.J., Cappione A.J. et al. Regulation of inherently autoreactive VH4-34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance // J. Clin. Invest. — 2001. — V. 108. — P. 1061–1070.
18. Leandro M.J., Ehrenstein M.R., Edwards J.C. et al. Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion // Arthritis. Rheum. — 2003. — V. 48. — S378.
19. Patel K., Berman J., Ferber A. et al. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with rituximab // Am J. Hematol. — 2001. — V. 67. — P. 59–60.
20. Stasi R., Pagano A., Stipa E. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood. — 2001. — V. 98. — P. 952–957.
21. Berentsen S., Tjonnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease // Br. J. Haematol. — 2001. — V. 115. — P. 79–83.
22. Quartier P., Brethon B., Philippet P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab // Lancet. — 2001. — V. 358. — P. 1511–1513.
23. Zecca M., Nobili B., Ramenghi U. et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children // Blood. — 2003. — V. 101. — P. 3857–3861.
24. Ruggenenti P., Chiurchiu C., Brusegan V. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — V. 14. — P. 1851–1857.
25. Levine T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52, № 2. — P. 601–607.
26. Xiao X., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // J. Clin. Invest. — 2002. — V. 110. — P. 955–963.
27. Eriksson P. Short term outcome and safety in 5 patients with ANCA-positive vasculitis treated with rituximab: 11<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // Kidney Blood Pressure Res. — 2003. — V. 26. — P. 294.
28. Jayne D., Burns S., Smith K. A prospective, open label trial of B-cell depletion with rituximab in refractory systemic vasculitis. 11<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop 2003 // Kidney Blood Pressure Res. — 2003. — V. 26. — P. 294.
29. Edwards J.C., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes // Rheumatology. — 2001. — V. 40. — P. 205–211.
30. Looney R.J., Anolik J., Sanz I. B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases // Current Opinion Rheumatology. — 2004. — V. 16. — P. 180–185.
31. Stahl H.D., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomized controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — V. 62. — S65.
32. Emery P., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Sustained efficacy at 48 weeks after a single treatment course of rituximab in patients with RA // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48. — S439.

## Оригинальная статья

Л.Г. Медынцева, Л.Н. Денисов

Институт ревматологии РАМН, Москва

# Эффективность сочетанной терапии ювенильного артрита препаратами ибупрофена при различных путях их введения

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИБУПРОФЕНА (НУРОФЕН) ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ С ЕГО ЛОКАЛЬНЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В ВИДЕ ГЕЛЯ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ (ЮА). ПОКАЗАНО, ЧТО У ПАЦИЕНТОВ С МОНО- И ОЛИГОАРТИКУЛЯРНЫМИ ФОРМАМИ ЮА, ПРОТЕКАЮЩИМИ С УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ЛЕЧЕНИЕ ИБУПРОФЕНОМ В ДОЗЕ 35–40 МГ/КГ В СУТКИ ОКАЗЫВАЕТ ОТЧЕТЛИВЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И АНАЛГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ УЖЕ В ПЕРВЫЕ 2 НЕД ТЕРАПИИ. СОЧЕТАНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИБУПРОФЕНА С ЕГО МЕСТНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПРОЛОНГИРОВАЛО ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА, УСКОРЯЛО РЕГРЕССИЮ ПРИПУХЛОСТИ В ОБЛАСТИ СУСТАВОВ, ЧТО ПРИВОДИЛО К БОЛЕЕ БЫСТРОМУ НАСТУПЛЕНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИБУПРОФЕНА У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ РАСЦЕНЕНА КАК УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНАЯ. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ПОТРЕБОВАВШИЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА, ОТМЕЧАЛИСЬ У 6% БОЛЬНЫХ, ЧАСТО В ПЕРВЫЕ ДНИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ. СОВОКУПНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИБУПРОФЕНА ПОЗВОЛЯЕТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ЮА.

**Ключевые слова:** ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ИБУПРОФЕН, ЛЕЧЕНИЕ.

30

### Контактная информация:

Медынцева Любовь Григорьевна,  
кандидат медицинских наук,  
заведующая детским отделением  
с консультативной поликлиникой  
и реабилитационной группой  
Института ревматологии РАМН  
Адрес: 115552, Москва,  
Каширское шоссе, д. 34а,  
тел. (499) 614-44-84  
Статья поступила 06.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются важным компонентом комплексной терапии большинства ревматических заболеваний, в том числе и при воспалительных заболеваниях суставов, оставаясь одним из наиболее широко используемых в клинической практике классов лекарственных средств [1]. Значительным достижением ревматологии в последние десятилетия явилось создание и внедрение в практику принципиально новой группы препаратов — биологических агентов селективного воздействия, влияющих на ключевые механизмы воспаления, способных модифицировать и контролировать течение и прогноз заболевания [2, 3]. Однако, несмотря на развитие новых фармакологических направлений в лечении воспалительных заболеваний суставов необходимость в быстрой и доступной помощи по снятию боли и воспаления остается актуальной. НПВП не утратили своего значения как средства, влияющие

L.G. Medyntseva, L.N. Denisov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Efficacy of combined treatment of juvenile arthritis with ibuprofen in different route of introduction**

THE OBJECTIVE OF TRIAL WAS TO INVESTIGATE THE EFFICACY OF ORAL DOSING IBUPROFEN (NUROFEN) IN MONOTHERAPY OR COMBINED WITH LOCAL APPLICATION OF IBUPROFEN IN GEL IN PATIENTS WITH JUVENILE ARTHRITIS (JRA). DISTINCT ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTION WAS CAUSED BY IBUPROFEN 35–40 MG/KG IN PATIENTS WITH MONO- AND OLIGOARTHRITIS WITH MODERATE DEGREE OF ACTIVITY OF PATHOLOGIC PROCESS IN FIRST TWO WEEKS OF TREATMENT. THE COMBINATION OF ORAL DOSING IBUPROFEN AND ITS LOCAL APPLICATION IN GEL PROLONGS THE ACTIVITY OF DRUG, HASTENS THE REGRESSION OF SWELLING IN THE JOINTS AREA; THERAPEUTIC ACTION BEGINS MORE RAPIDLY. IBUPROFEN WAS WELL TOLERATED. ADVERSE EVENTS LEADING TO THE DRUG WITHDRAWAL WERE IN 6% OF PATIENTS, THEY WERE MORE FREQUENT IN FIRST DAYS OF TREATMENT. DIFFERENT FORMS OF IBUPROFEN ARE RECOMMENDED AS INITIAL TREATMENT OF JUVENILE ARTHRITIS.  
**KEY WORDS:** CHILDREN, JUVENILE ARTHRITIS, IBUPROFEN, MANAGEMENT.

на основные проявления воспаления (боль, припухлость, повышение температуры, нарушение функции суставов). Эти препараты при адекватном применении эффективно уменьшают выраженность патологических симптомов, улучшают самочувствие больных, повышают их качество жизни как в дебюте болезни, так и в процессе проведения и коррекции терапии.

Нельзя переоценить значение этого класса лекарственных средств в лечении ювенильного артрита (ЮА). Подбор препаратов для купирования активности ревматологических заболеваний в детском возрасте чрезвычайно сложен. По мнению ведущих фармакологов России, аутоиммунные заболевания относятся к разряду болезней с высоким риском лекарственных взаимодействий. Ряд используемых при их лечении препаратов имеют достаточно узкий терапевтический коридор, а фармакокинетика в детском организме связана с существенными вариациями систем метаболизма и экскреции лекарственных веществ [4]. Как результат, риск развития возможных побочных проявлений противоревматической терапии у детей остается достаточно высоким. Существенные нежелательные побочные проявления при использовании НПВП заключаются в отрицательном влиянии на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, проявлениях гепато- и нефротоксичности, развитии возможных сердечно-сосудистых нарушений. Известно, что их частота напрямую зависит от концентрации препарата в плазме, но от этого также зависит и эффект лечения, который обусловлен, в частности, уровнем накопления препарата в органах-мишнях [5].

Основная задача адекватной терапии ЮА — уменьшение выраженности неблагоприятных системных реакций при достижении оптимального терапевтического воздействия на очаг воспаления в тканях сустава. Одним из путей решения этой задачи служит введение лекарственного вещества непосредственно в очаг воспаления, для чего используются методы локальной терапии противовоспалительными препаратами.

В ряде работ изучалась фармакокинетика препаратов, вводимых чрескожно [6, 7]. Исследование W. Reiss и соавт. показало, что при локальном применении диклофенака натрия в системный кровоток поступало не более 6% лекарственного вещества [6]. В сравнительном изучении концентрации диклофенака в подкожной клетчатке и плазме крови при использовании его локальных и пероральных форм M. Brunner и соавт. обнаружили, что содержание препарата в подкожной клетчатке и мышечной ткани было более чем в 1,5 раза выше при локальном введении, чем при применении пероральных форм, а концентрация в плазме — в 50 раз ниже [8]. Вместе с тем, в больших клинических исследованиях была продемонстрирована сопоставимая эффективность пероральной терапии НПВП и локального лечения дегенеративных заболеваний суставов у взрослых [9, 10].

Среди большого числа НПВП ибuproфен обладает рядом преимуществ, позволяющих использовать его в детском возрасте. Препарат имеет разрешение Фармакологического комитета РФ на применение в младших возрастных группах, обладает широким диапазоном терапевтического воздействия; не имеет серьезных по-

бочных проявлений, что подтверждено результатами крупномасштабных клинических исследований [11, 12]. Проведенное ранее в детской клинике Института ревматологии РАМН изучение ибuproфена показало его хорошую эффективность и переносимость при длительном (6 нед) применении у детей [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности пероральной формы ибuproфена при ее применении в виде монотерапии или в сочетании с его локальным использованием в виде геля при лечении пациентов с ЮА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 пациентов с ЮА (20 мальчиков и 28 девочек), находившихся на лечении в стационаре и поликлиническом отделении детской клиники Института ревматологии РАМН. Критериями включения в исследование были: возраст от 2 до 17 лет, наличие ЮА с активным суставным синдромом с давностью заболевания не более 3 мес, отсутствие эффекта от проводившейся ранее терапии. Диагноз «ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА) был установлен на основании критериев АКР (1986), диагноз «ювенильный хронический артрит» — на основании критериев EULAR (1994). В исследование не включали детей с повышенной чувствительностью к ибuproфену и ацетилсалicyловой кислоте, а также с заболеваниями печени и крови.

При включении в исследование дети были рандомизированы в 2 группы по 24 пациента в каждой. Пациенты 1-й группы получали монотерапию ибuproфеном (Нурофен, Reckitt Benckiser, Великобритания) в дозе 35–40 мг/кг в сутки в виде суспензии (100 мл во флаконе с мерным шприцом) или таблеток (200 и 400 мг). Во 2-й группе проводилась сочетанная терапия: ибuproфен назначали перорально и местно в виде геля в дозе от 1 до 3 г препарата 3 раза в день. Гель назначали через 1 нед после начала лечения пероральной формой ибuproфена при его удовлетворительной переносимости. Продолжительность локального лечения составила 2 нед, а общая длительность терапии — 3 нед. Эффективность лечения оценивали каждую неделю (всего 3 визита).

При включении в исследование фиксировали выраженность лихорадки, лимфаденопатии, утренней скованности, биохимические и иммунологические параметры периферической крови (активность трансаминаз, уровень билирубина, холестерина, креатинина, ревматоидный и антинуклеарный факторы) показатели клинического анализа крови и мочи.

Степень локальных нарушений оценивали путем регистрации числа болезненных и припухших суставов; наличия боли в покое, при движении, при пальпации — с использованием визуальной аналоговой 100-миллиметровой шкалы; припухлости суставов — в баллах. С целью объективизации выраженности локальных нарушений и их динамики в процессе лечения 18 пациентам 1-й группы и 19 — 2-й проведено ультразвуковое сканирование пораженных суставов. Повторное ультразвуковое исследование, согласно протоколу, осуществлено в 1-й группе на 6-й неделе, а 2-й группе — в конце 3-й недели лечения [13].

Группы были сопоставимы по возрасту (соответственно 14 и 13 пациентов дошкольного возраста), однако во 2-й группе было несколько больше пациентов с ювенильным хроническим артритом (соответственно 10 и 17 детей). В 1-ю группу вошли 4 пациента с ювенильным ревматоидным артритом (у 2 был олиго- и у 2 — полиартрикулярный вариант с симметричным вовлечением в процесс мелких суставов кистей, локтевых, коленных и голеностопных сочленений), 13 — с ювенильным хроническим артритом, который в 4 случаях был представлен моноартрикулярным поражением тазобедренного (1), коленного (2) и голеностопного (1) суставов; у 9 детей была олигоартрикулярная форма заболевания с вовлечением преимущественно суставов нижних конечностей, а также 7 пациентов с ЮА: 4 — с моноартрикулярным и 3 — с олигоартрикулярным поражением коленных и голеностопных суставов.

Во 2-й группе из 17 пациентов с ювенильным хроническим артритом у 5 был моноартирит коленного (4) или голеностопного (1) суставов, у 12 — олигоартрикулярное поражение суставов нижних конечностей (9) и локтевых и лучезапястных суставов (3); из 7 детей с ЮА у 5 отмечалось моноартрикулярное вовлечение коленного (4) и голеностопного (1) суставов, у 2 детей в возрасте до 2 лет был асимметричный олигоартрикулярный синдром с поражением коленных, голеностопных и мелких суставов кисти. Пациентов с ювенильным ревматоидным артритом во 2-й группе не было.

Из 48 пациентов, включенных в исследование, НПВП ранее не получали в 1-й группе 7 детей, во 2-й — 8. Эффект от терапии НПВП отсутствовал у 17 больных 1-й и 15 — 2-й группы. Лечение базисными противовоспалительными препаратами проводилось 4 пациентам (3 — в 1-й и 1 — во 2-й группе). Никто из детей не получал терапию глюкокортикоидами.

Лабораторная активность заболевания в группах не различалась ( $p > 0,05$ ) и характеризовалась умеренными отклонениями от диапазона нормальных показателей: уровень Нb в среднем составлял  $128 \pm 5,75$  г/л; лейкоцитов —  $8,89 \pm 1,6 \times 10^9$ /л; СОЭ — от 26 до 50 мм/ч ( $14,46 \pm 5,04$  мм); содержание С-реактивного белка < 0,2; РФ был отрицательным у всех пациентов. У 4 детей 2-й группы отмечался антинуклеарный фактор в титре от 1/40 до 1/160 сферического свечения, циркулирующие иммунные комплексы составили  $205 \pm 41,9$  единицы, биохимические параметры и анализы мочи — в норме.

Оценка эффективности и переносимости препарата осуществлялась в течение 3 последующих визитов: на 7, 14 и 21-й день. Значительным улучшением считали положительную динамику всех показателей, улучшением — превышение числа показателей с положительной динамикой над числом показателей с отрицательной динамикой на 1 и более или положительную динамику хотя бы 1 показателя при отсутствии отрицательной динамики других. Об отсутствии эффекта свидетельствовало ухудшение — отрицательная динамика хотя бы 1 показателя при отсутствии положительной динамики других или превышение числа показателей с отрицательной динамикой над числом показателей с положительной динамикой на 1 и более. При этом учитывалось мнение врача, пациента и его родителей.

Переносимость лечения оценивали врач и пациент по 3 градациям: хорошая, удовлетворительная и плохая. Оценка нежелательных реакций терапии осуществлялась в соответствии с классификацией ВОЗ.

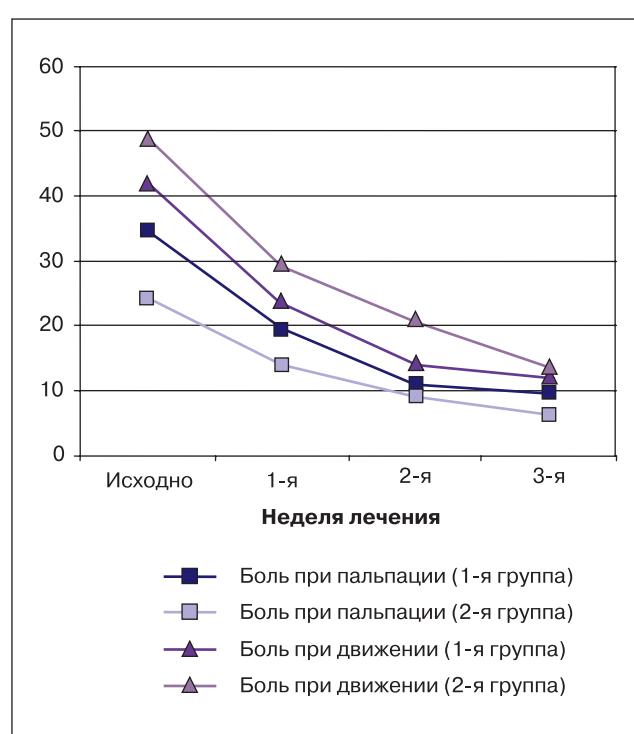
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы STATISTICA 5.0 (Statsoft, США). Количественные показатели представлены в виде медианы. Сравнение независимых количественных переменных проводили с использованием U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — с помощью критерия Вилкоксона. Качественные показатели представлены в виде частоты события (процент наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  (для 2 независимых переменных) и теста МакНимара (для 2 зависимых переменных). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ выраженности клинических проявлений воспаления при включении больных в исследование свидетельствовал о более значимом характере его исходных признаков у пациентов 1-й группы, что нашло отражение в продолжительности утренней скованности, боли при пальпации, числе болезненных и припухших суставов (табл. 1).

Под влиянием проводимой терапии к концу 3 недели достигнуто статистически достоверные изменения практически по всем оцениваемым параметрам боли в обеих группах, однако наиболее значимые изменения касались боли при движении, в покое и при пальпации пораженных суставов (см. рис.). Достоверная регрессия выраженной боли наблюдалась уже в течение 1-й недели ( $p < 0,001$ ) и минимальных значений достигала ко

**Рис.** Изменение интенсивности боли в результате лечения ибупрофеном



**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.

**Таблица 1.** Динамика клинических признаков воспаления при лечении ибупрофеном

Показатель	Группа	Исходно	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Утренняя скованность, мин	1-я	44	30	19	12
	2-я	25	7	3	2
Число болезненных суставов	1-я	2,5	2,5	2,2	3,0
	2-я	1,6	1,5	1,3	0,7
Число припухших суставов	1-я	2,9	2,9	2,5	2,3
	2-я	1,7	1,7	1,5	1,1
Показатели визуально-аналоговой шкалы: боль в покое боль при движении боль при пальпации	1-я	24	11	4	4
		42	24	14	12
		35	20	11	9
	2-я	26	9	5	3
		49	29	21	13
		4	14	9	6
Выраженность припухлости, баллы	1-я	2,4	2,2	1,8	1,6
	2-я	2,3	2,0	1,5	1,2

34

Оригинальная статья

2-й неделе лечения (табл. 1), однако в дальнейшем в группе пациентов, получавших монотерапию, эти показатели сохранялись на уровне плато, в то время как у пациентов с сочетанной терапией продолжали медленно снижаться. Достаточно отчетливый терапевтический эффект сочетанной терапии получен в отношении припухлости суставов.

В результате достижения более быстрой регрессии параметров боли и припухлости отмечено статистически значимое снижение к концу 2-й недели числа болезненных ( $p < 0,05$ ) и 3-й недели — припухших суставов ( $p < 0,05$ ) во 2-й группе; в отличие от этого в 1-й группе статистически значимые различия наблюдаются,

вероятно значительно позже — только к 6-й неделе лечения [13].

Результаты ультразвукового сканирования показали наличие в вовлеченных в патологический процесс суставах признаков избыточного количества жидкости, отека синовиальной оболочки и периартикулярных тканей. Несмотря на различную длительность терапии, положительные сдвиги в динамике ультразвуковых показателей воспаления оказались несколько более выраженным во 2-й группе. Так, полная регрессия симптомов воспаления произошла у 22% обследованных 1-й и 26% — 2-й группы; положительная симптоматика в виде уменьшения количества жидкости в полости суставов, вероятно, значительно позже — только к 6-й неделе лечения [13].

**Таблица 2.** Побочные эффекты проводимой терапии

Побочные эффекты	Возраст пациента, годы	Время появления, нед	Тактика ведения
Диарея	3	1-я	Отмена препарата
Слабительный эффект	2 и 5	2-я	Лечение продолжено
Дискомфорт в эпигастральной области	2	2-я	То же
Тошнота *	2 и 8	2-я, 3-я	То же
Рвота	2 2 17	3-я 2-я 3-й день	То же Отмена препарата То же
Головная боль (умеренно выраженная)	8 и 15	2-я	Лечение продолжено
Головокружение (кратковременное)	8	2-я	То же
Сонливость	4	3-я	То же
Гиперемия и сухость щек	2	2-я	Уменьшена доза препарата
Носовые кровотечения**	15 и 16	2-3-я	Лечение продолжено

Примечание:

\* — непостоянный симптом;

\*\* — до болезни была склонность к носовым кровотечениям, которые на фоне лечения несколько участились.

вов и выраженности отека синовиальной оболочки и периартикулярных тканей отмечена соответственно у 56 и 58% больных. Эффект отсутствовал у 6 пациентов (по 3 в каждой группе).

Эффективность лечения ибупрофеном оценивалась врачами и пациентами практически одинаково, однако имелась тенденция к более высокой оценке результатов лечения пациентами и их родителями. По мнению врача через 3 нед лечения улучшение было отмечено у 74 и 83% детей 1-й и 2-й групп соответственно. При этом частота детей с отличными результатами лечения во 2-й группе была выше (21% в сравнении с 9% в 1-й группе;  $p < 0,05$ ). К концу 3-й недели эффект отсутствовал у 22% больных 1-й и 17% — 2-й группы. Ухудшение было отмечено в 1 случае — у пациентки 15 лет (полиартикулярное поражение суставов, протекавшее с высокой лабораторной активностью заболевания), получавшей ибупрофен в виде монотерапии.

Переносимость ибупрофена оценивалась при каждом визите к врачу. Нежелательные побочные эффекты (табл. 2) отмечались у 1/3 пациентов, но только у 3 (6%) детей они потребовали отмены лечения ибупрофеном из-за рвоты (2 случая) и диареи (1 случай). Необходимо отметить, что ни у одного ребенка через 3 нед терапии не отмечено отклонений в лабораторных показателях, которые могли свидетельствовать о нарушениях в функции почек и печени, что согласуется с результатами ряда клинических исследований [11–12]. В целом, несмотря на довольно большой перечень побочных явлений, переносимость

препарата оценивалась врачом и пациентом как хорошая в 50%, как удовлетворительная — в 44% случаев. У 6% детей она признана неудовлетворительной.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с моно- и олигоартикулярными формами ЮА, протекающими с умеренной степенью активности патологического процесса, лечение ибупрофеном в дозе 35–40 мг/кг в сутки оказывает отчетливый противовоспалительный и анальгетический эффекты уже в первые 2 нед терапии. Сочетание пероральной терапии ибупрофеном с его локальным применением в виде геля пролонгировало анальгетическое действие препарата, ускоряло регрессию припухлости, что приводило к более быстрому наступлению терапевтического эффекта. Переносимость ибупрофена у большинства пациентов расценена как удовлетворительная. Значимые побочные проявления в виде рвоты и диареи, потребовавшие отмены препарата, отмечались у 6% больных, часто в первые дни его использования, что позволяло быстро изменить терапевтическую тактику. За период исследования побочных проявлений, связанных с поражением таких жизненно важных органов, как печень и почки, не зарегистрировано. Совокупность терапевтических свойств различных лекарственных форм ибупрофена позволяет рекомендовать его как стартовый препарат в комплексной терапии ЮА, а с учетом регламентированного допуска к его применению в младших возрастных группах — считать препаратом выбора в данной возрастной группе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е.Л., Карапеев Д.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 1769–1777.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — М., 2007. — С. 13.
- Насонов Е.Л., Карапеев Д.Е., Чичасова Н.А. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 1. — С. 72–75.
- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. — М., 2005. — С. 34.
- Grahame R. Transdermal non-steroidal antiinflammatory agents // Br. J. Clin. Pract. — 1995. — V. 49, № 1. — P. 33–35.
- Riess W., Schmid K., Botta L. et al. The percutaneous absorption of diclofenac // Arzneimittelforschung. — 1986. — V. 36, № 7. — P. 1092–1096.
- Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B. et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — V. 60, № 5. — P. 573–577.
- Горячев Д.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах для наружного применения // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 25. — С. 1837–1841.
- Zacher J., Burger K., Farber L. et al. Сравнение местного применения диклофенака-эмульгеля с принимаемым внутрь ибупрофеном в лечении активного остеоартроза межфаланговых суставов кистей (узлов Гебердена и Бушара). Двойное слепое, контролируемое, рандомизированное исследование // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 2. — С. 36–43.
- Tugwell P.S., Wells G.A., Shainhouse J.Z. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis of knee: a randomized controlled study // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31, № 10. — P. 2002–2012.
- Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. — 1995. — V. 273, № 12. — P. 929–933.
- Lesko S. The safety of ibuprofen suspension in children // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — № 135. — P. 50–53.
- Медынцева Л.Г. Опыт применения препарата нурофен при длительной терапии ювенильных артритов // Cons. Medicum. — 2007. — № 2. — С. 111–116.

## Оригинальная статья

**К.В. Арифуллина**

Новосибирский государственный медицинский университет

# Терапия синдрома раздраженного кишечника у детей: результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности гиосцина бутилбромида

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСТОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРА ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА (БУСКОПАН) У ДЕТЕЙ С АЛГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИЕМ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДОСТОВЕРНОМУ СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И ПОВЫШЕНИЮ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИДА ОТМЕЧАЕТСЯ НА ФОНЕ ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА И ОТСУСТВИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

36

**Контактная информация:**  
Арифуллина Клавдия Викторовна,  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры педиатрии  
лечебного факультета  
Новосибирского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 630091, Новосибирск,  
Красный пр., д. 52,  
тел. (383) 222-62-16  
Статья поступила 04.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Функциональные расстройства кишечника являются одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии [1–4]. Распространенность наиболее изученной патологии данной группы заболеваний — синдрома раздраженного кишечника — составляет, по данным отечественных исследователей, от 9 до 48% [2, 4, 5]. Являясь биопсихосоциальным расстройством [3], синдром раздраженного кишечника наносит не только большой экономический ущерб обществу, но и значительно снижает качество жизни детей [2, 3]. Пациенты с функциональными расстройствами пищеварительной системы относятся к категории так называемых трудных больных — они сложны для практикующего врача, как в диагностическом, так и в лечебном плане [2, 3, 5]. Кроме того, традиционная терапия не всегда дает желаемый эффект. Несмотря на широкий выбор лекарственных средств, предназначенных для купирования болевого синдрома, лишь некоторые из них применимы в детской гастроэнтерологической практике, поскольку назначение одних препаратов невозможно вследствие возрастных ограничений (мебеверин, пинаверия бромид), а других — из-за системности воздействия на организм ребенка (дротаверин и ее аналоги) [1, 2, 4–7]. Поиск путей оптимизация терапии функциональных заболеваний кишечника у детей сохраняет свою актуальность.

**K.V. Arifullina**

Novosibirsk State Medical University

**Efficacy of hyoscine butylbromide in treatment of irritable bowel syndrome in children: placebo-controlled trial**

THE ACTIVITY OF HYOSCINE BUTYLBROMIDE (BUSCOPAN) WAS EVALUATED IN A PLACEBO-CONTROLLED TRIAL, ON PEDIATRIC PATIENTS WITH ALGID TYPE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. HYOSCINE BUTYLBROMIDE FAVERED TO THE INCREASE OF QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC PATIENTS, ALLEVIATION OF CLINICAL SYMPTOMS OF DISEASE, RELIABLE DECREASE OF MALONIC DIALDEHYDE AND INCREASE OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD PLASMA SIGNIFICANTLY SUPERIOR TO PLACEBO. CLINICAL EFFICACY OF HYOSCINE BUTYLBROMIDE ACCOMPANIES TO ITS GOOD TOLERANCE AND SAFETY.

**KEY WORDS:** CHILDREN, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, HYOSCINE BUTYLBROMIDE, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL.



# Бускопан®

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности гиосцина бутилбромида в терапии алгической формы синдрома раздраженного кишечника у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В простое плацебо-контролируемое исследование были включены 62 пациента с синдромом раздраженного кишечника, протекавшим в сочетании с алгиями и метеоризмом. В ходе исследования пациенты получали базисное лечение, включавшее диетотерапию (нормализация режима и характера питания с исключением продуктов, способствующих газообразованию), пеногасители, про- и пребиотики. К терапии 40 детей (25 мальчиков и 15 девочек; средний возраст  $8,5 \pm 2,6$  года) был добавлен гиосцина бутилбромид (Бускопан, Берингер Ингельхайм, Германия) — по 10 мг 3 раза в сутки (1-я, основная, группа). Группу сравнения (2-я группа) составили 22 пациента (9 мальчиков и 13 девочек; средний возраст  $7,4 \pm 2,9$  года), получавшие в дополнение к базисной терапии плацебо.

В исследование не включали детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, принимавших спазмолитические средства за 1 мес до начала терапии и в течение 1 мес после ее начала.

Стратегия диагностики синдрома раздраженного кишечника включала 4 этапа [4–8]:

- определение предварительного диагноза (Римские критерии II);
- выделение доминирующего симптома — боль, метеоризм, неустойчивый стул;
- исключение симптомов тревоги и проведение дифференциального диагноза;
- использование оптимального набора диагностических тестов: анализ крови, копрограмма, фибрэзофагогастроуденоскопия, УЗИ, сигмоскопия.

Критериями эффективности проведенного в течение 1 мес курса лечения служили следующие показатели: качество жизни, аппетит, динамика жалоб, сроки нормализации стула, исчезновение метеоризма, уровень малонового диальдегида и суммарная антиоксидантная активность сыворотки крови, состояние микробного «пейзажа» кишечника [7]. Качество жизни и аппетит оценивали в баллах (возможный диапазон значений 0 до 100) с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp., США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. Сравнение количественных переменных 2 независимых или зависимых переменных проводили с помощью соответствующих *t*-критериев Стьюдента. Качественные показатели представлены в виде частоты события (процент наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  (для 2 независимых переменных) и теста МакНимара (для 2 зависимых переменных). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в комплекс терапии гиосцина бутилбромида положительно повлияло на качество жизни детей 1-й группы: значительно уменьшилось (с 43% до исследования до 11% в его конце) число пациентов с низкой оценкой



## Останавливает спазмы, останавливает боль!

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

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

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

**БУСКОПАН®** — обладает направленным действием

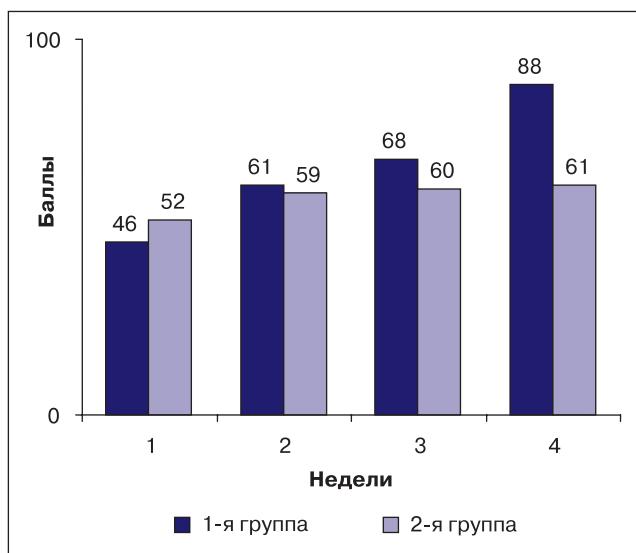
**БУСКОПАН®** — имеет минимум побочных эффектов

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

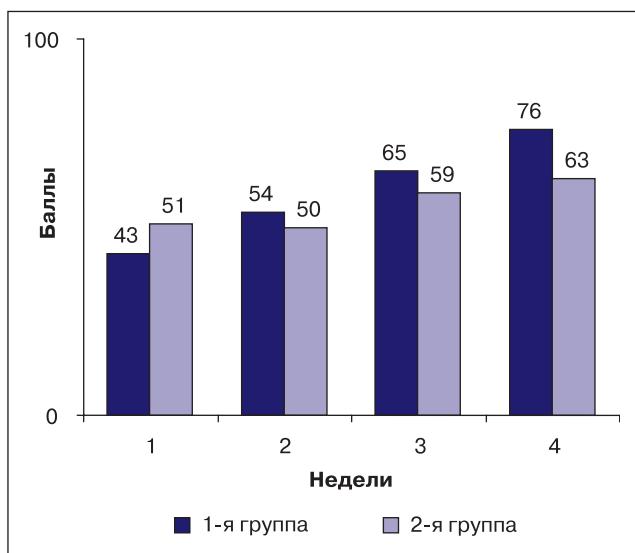
БУСКОПАН® продается в аптеках без рецепта врача в форме таблеток, покрытых сахарной оболочкой и в форме суппозиториев ректальных.

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

**Рис. 1.** Изменение качества жизни у детей с синдромом раздраженного кишечника в результате лечения



**Рис. 2.** Изменение аппетита у детей с синдромом раздраженного кишечника в результате лечения



общего состояния, при этом среднее значение этого показателя достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось — с 46 до 82 баллов (рис. 1). Уже после 2 нед лечения у 40% детей 1-й группы общее состояние оценивалось выше 60 баллов, а у 10% — выше 80 баллов. Положительные сдвиги были и во 2-й группе, хотя динамика изменений была менее значительной.

На фоне приема гиосцина бутилбромида отмечалось постепенное улучшение аппетита у пациентов 1-й группы: с 43 до 76 баллов к концу 2-й недели (рис. 2). Некоторое улучшение аппетита наблюдалось и у детей группы сравнения, но лишь к началу 4-й недели исследования.

Исходно жалобы на боли в животе и метеоризм отмечались у всех пациентов, как в основной, так и в группе сравнения (см. табл.). Почти у половины пациентов регистрировалась диспепсия и неустойчивый стул, у 40% детей был выявлен дисбиоз. В результате проведенного лечения регрессия симптоматики синдрома раздражен-

ного кишечника наблюдалась у пациентов обеих групп. Вместе с тем, исчезновение боли и диспепсических проявлений синдрома раздраженного кишечника в 1-й группе происходило в более ранние сроки — на  $4 \pm 1$  и на  $7 \pm 2$  день лечения ( $9 \pm 2$  и  $10 \pm 2$  день соответственно во 2-й группе). Более того, в 1-й группе через 2 нед лечения частота детей с сохранившимся болевым синдромом и неустойчивым стулом была достоверно ниже (см. таблицу). Нормализация стула у большинства (81%) детей 1-й группы наступала в среднем на  $7 \pm 1$  день, при этом дискомфорт по ходу толстой кишки не наблюдался. В группе сравнения восстановление нормальной консистенции стула произошло на  $10 \pm 2$  день и только у половины пациентов. Достоверного различия в степени влияния гиосцина бутилбромида на микробный «пейзаж» кишечника обнаружено не было.

Несмотря на функциональный характер заболевания и отсутствие фоновых воспалительных заболеваний у

**Таблица.** Изменение частоты симптомов синдрома раздраженного кишечника у детей в результате лечения

Показатель	Группа	Исходно, абс. (%)	Через 4 нед, абс. (%)
Болевой синдром	1-я	40 (100)	2 (5)*
	2-я	22 (100)	14 (64)
Диспепсия	1-я	17(43)	—
	2-я	12(55)	5 (23)
Метеоризм	1-я	40 (100)	5 (13)
	2-я	22 (100)	4 (18)
Неустойчивый стул	1-я	21 (53)	4 (10)*
	2-я	13 (59)	6 (27)
Дисбиоз	1-я	15 (38)	1 (28)
	2-я	10 (45)	8 (36)

Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с показателем во 2-й группе.

детей обеих групп наблюдалась активация процессов перекисного окисления липидов, что выразилось в высоком уровне малонового диальдегида в сыворотке крови. В результате лечения у пациентов 1-й группы уровень малонового диальдегида снизился с  $9,7 \pm 0,9$  до  $5,4 \pm 0,4$  ммоль/л через 2 нед лечения ( $p < 0,05$ ), тогда как уровень антиоксидантной активности сыворотки крови, напротив, существенно вырос (с  $2,7 \pm 0,2$  до  $4,6 \pm 0,5$  усл. ед.;  $p < 0,05$ ). В то же время в группе сравнения уровня малонового диальдегида ( $8,6 \pm 0,7$  и  $7,5 \pm 0,8$  ммоль/л до и после лечения) и антиоксидантной активности сыворотки крови ( $3,1 \pm 0,3$  и  $3,3 \pm 0,4$  усл. ед. соответственно) в результате лечения достоверно не изменились.

Включение гиосцина бутилбромида в схему лечения синдрома раздраженного кишечника позволило достичь улучшения у 35 (88%) детей, состояние не изменилось в 5 (12%) случаях. В группе сравнения улучшение было отмечено у 16 (73%) детей, состояние не изменилось у 5 (23%) пациентов, в 1 случае (4%) было зафиксировано ухудшение.

Переносимость гиосцина бутилбромида была охарактеризована как «отличная» у 27 (68%) детей, «хорошая» — у 8 (20%) детей, «удовлетворительная» — в 5 (12%) случаях. Возникновение аллергических реакций и нежелательных побочных явлений в результате применения гиосцина бутилбромида отмечено не было.

Таким образом, включение М-холиноблокатора гиосцина бутилбромида в терапию алгической формы синдрома раздраженного кишечника у детей способствует улучшению состояния и аппетита у данной категории пациентов и выраженной положительной динамике клинических симптомов заболевания по сравнению с плацебо. У детей, принимающих гиосцина бутилбромид, происходит достоверное снижение уровня малонового диальдегида и повышение антиоксидантной активности сыворотки крови, тогда как в результате традиционного лечения синдрома раздраженного кишечника эти показатели не изменяются. Высокая эффективность гиосцина бутилбромида при лечении алгической формы синдрома раздраженного кишечника у детей отмечается на фоне хорошей переносимости препарата.

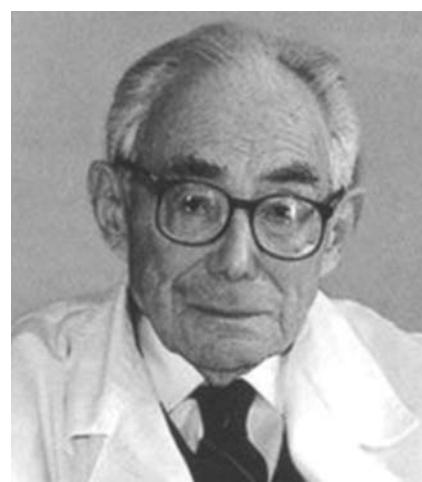
#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. — М., 2005. — С. 20–29.
- Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашина, А.А. Шептулина. — М.: МЕДпресс, 2001. — С. 54–82.
- Козлов И.В., Цыбина М.И. Синдром раздраженного кишечника как психосоматическая проблема: клиника, диагностика и тактика ведения / Методические рекомендации. — Саратов, 2002. — С. 3–14.
- Хавкин А.И., Бельмер С.В., Волынец Г.В. и др. Функциональные заболевания пищеварительного тракта: принципы рациональной терапии. Практическое руководство. — М., 2001. — С. 9–19.
- Рекомендации по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника / Под ред. В.Т. Ивашина. — М., 1999. — С. 1–7.
- Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. Справочное руководство для врачей. / Под ред. В.И. Стародубова. — М., 1999. — С. 27–29.
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии. — М., 2003. — С. 96–98.
- Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры // РМЖ. — 2000. — № 13–14. — С. 24–28.

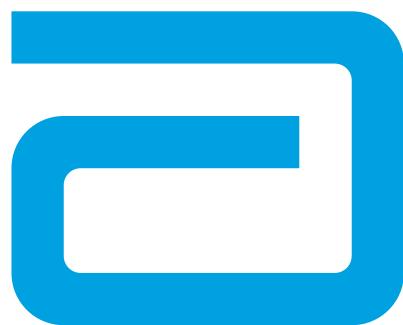
#### Из истории медицины

**1 марта** — 100 лет со дня рождения Михаила Давидовича Машковского (1908–2002), российского фармаколога, академика РАМН. Заведующий лабораторией фармакологии Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе (с 1946 г.). В годы Великой Отечественной войны — главный токсиколог армии, фронта. Его исследования посвящены, главным образом, созданию новых лекарственных средств, изучению механизма их действия, связи между структурой химических соединений и их физиологической актив-

ностью. Ряд исследований посвящен изучению нейрохимических механизмов действия лекарственных средств. Михаил Давыдович вместе со своими сотрудниками предложил для медицинской практики новые анальгетики, психотропные препараты, центральные и периферические холиноблокаторы и холиномиметики, адреноблокаторы, ганглиоблокирующие, куараподобные, противогистаминные средства и др. Автор пособий и справочников о лекарственных препаратах. Удостоен премии Совета Министров (1987) и премии им. Н.П. Кравкова.



Михаил Давидович Машковский



# 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



**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 наблюдалось 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-AEB-SEV13/08.07

## Оригинальная статья

**Е.И. Алексеева<sup>1</sup>, А.М. Алексеева<sup>2</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>**

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

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

# Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита

В ИССЛЕДОВАНИИ АНАЛИЗИРОВАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ  $\alpha$  (ИНФЛИКСИМАБ) У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ( $N = 21$ ) И СУСТАВНЫМ ( $N = 59$ ) ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ (ЮА). ИНФЛИКСИМАБ ВВОДИЛСЯ ВНУТРИВЕННО В СРЕДНЕЙ ДОЗЕ  $6,8 \pm 2,3$  МГ/КГ/ВВЕДЕНИЕ ПО СТАНДАРТНОЙ СХЕМЕ (0, 2, 6, ДАЛЕЕ КАЖДЫЕ 8 НЕД). ВМЕСТЕ С АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЕТИ ПРОДОЛЖАЛИ ПОЛУЧАТЬ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (ЦИКЛОСПОРИН, МЕТОТРЕКСАТ, ЛЕФЛУНОМИД, ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ). В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ИНФЛИКСИМАБ ОБЛАДАЕТ БЫСТРЫМ ВЫРАЖЕННЫМ ГОРМОНОПОДОБНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ УЖЕ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ВВЕДЕНИЯ КАК У БОЛЬНЫХ С ПОЗДНИМ СИСТЕМНЫМ, ТАК И РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБОМ КУПИРОВАЛО СУСТАВНОЙ СИНДРОМ, СНИЖАЛО ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ, УМЕНЬШАЛО СТЕПЕНЬ ИНВАЛИДИЗАЦИИ, ПОВЫШАЛО КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ. ВМЕСТЕ С ТЕМ, УЖЕ ПОСЛЕ ПЕРВЫХ 3 ИНФУЗИЙ, У 88% БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА ЭФФЕКТ НИВЕЛИРОВАЛСЯ, НАРАСТАЛА АКТИВНОСТЬ СУСТАВНОГО СИНДРОМА, ПОВЫШАЛИСЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ, РЕЦИДИВИРОВАЛИ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. НАПРОТИВ, У ПАЦИЕНТОВ, КАК С ПОЗДНИМ, ТАК И ОЧЕНЬ РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА, ПРЕПАРАТ БЫСТРО И ДОСТОВЕРНО СНИЖАЛ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА, СУБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ БОЛИ И АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ. ЗНАЧИТЕЛЬНО ПОВЫСИЛСЯ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СПОСОБНОСТЬ К САМООБСЛУЖИВАНИЮ. ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА НАСТУПАЛ ПОСЛЕ 1-ГО ВВЕДЕНИЯ И УДЕРЖИВАЛСЯ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (ДО 2 ЛЕТ) У 61% ДЕТЕЙ С ПОЗДНИМ И У 93% С ОЧЕНЬ РАННИМ СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ТЕРАПИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ ЯВЛЯЕТСЯ ОБОСНОВАННОЙ, ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ У БОЛЬНЫХ С СУСТАВНЫМ ВАРИАНТОМ ЮА.

**Ключевые слова:** ЮВЕНИЛЬНЫЙ АРТРИТ, ИНФЛИКСИМАБ, ЛЕЧЕНИЕ.

#### 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 03.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Согласно современным представлениям, ювенильные артриты (ЮА) являются гетерогенной группой заболеваний, имеют различную нозологическую принадлежность, а также отличительные этиопатогенетические и иммуногенетические механизмы развития. ЮА характеризуются воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1, 2]. Иммуносупрессивная терапия существенно облегчила клиническую симптоматику у многих больных ЮА, улучшила качество их жизни [3–5]. Однако некоторые пациенты остаются

**E.I. Alekseeva<sup>1</sup>, A.M. Alekseeva<sup>2</sup>, S.I. Valiev<sup>1</sup>,  
T.M. Bzarova<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>**

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

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

**Infliximab effect  
on clinical and laboratory  
activity parameters in cases  
of various juvenile arthritis  
variants**

THE STUDY ANALYSES EFFICIENCY AND SAFETY OF USING MONOCLE ANTIBODIES FOR TUMOR NECROSIS FACTOR (INFILIXIMAB) FOR CHILDREN WITH SYSTEM ( $N = 21$ ) AND ARTICULAR ( $N = 59$ ) JUVENILE ARTHRITIS (JA). INFILIXIMAB WAS INJECTED INTRAVENOUSLY (AVERAGE DOSE OF  $6,8 \pm 2,3$  MG/KG/PER INJECTION) BY A STANDARD SCHEME (0, 2, 6, AND EACH 8 FOLLOWING WEEKS). TOGETHER WITH ANTI-CYTOKINE THERAPY CHILDREN STILL RECEIVED IMMUNITY DEPRESSANTS (CYCLOSPORINE, METHOTREKSAT, LEFLUNOMID, PERORAL GLUCOCORTICOIDS). RESEARCH RESULTS PROVE THAT INFILIXIMAB HAS PRONOUNCED HORMONE-LIKE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AFTER FIRST INJECTION FOR BOTH PATIENTS WITH EARLY AND DELAYED ARTICULAR JA VARIANTS. IT RESERVED ARTICULAR SYNDROME, REDUCED LABORATORY ACTIVITY PARAMETERS, REDUCED DEGREE OF INVALIDITY, IMPROVED QUALITY OF PATIENTS' LIVES. AT THE SAME TIME AFTER THREE FIRST INFUSIONS 88% OF PATIENTS WITH SYSTEM JA THE EFFECT WAS NEUTRALIZED, ARTICULAR SYNDROME ACTIVITY INCREASED, LABORATORY ACTIVITY PARAMETERS INCREASED, SYSTEMATIC INDICATORS REURRED. ON THE CONTRARY, PATIENTS WITH BOTH EARLY AND DELAYED JA VARIANT THE MEDICATION QUICKLY AND EFFICIENTLY REDUCED ACTIVITY OF ARTICULAR SYNDROME, PERSONAL ESTIMATIONS OF PAIN LEVELS AND DISEASE ACTIVITY. INDEX OF LIFE QUALITY WAS SIGNIFICANTLY IMPROVED, MUCH LIKE THE SELF-SERVICE ABILITY. MEDICATION EFFECT WAS REGISTERED AFTER THE FIRST INJECTION AND REMAINED OVER THE WHOLE PERIOD OF OBSERVATION (UP TO TWO YEARS) IN 61% CASES OF DELAYED AND 93% OF EARLY ARTICULAR JA VARIANT. THUS, INFILIXIMAB THERAPY IS A REASONABLE, EFFICIENT AND SAFE TREATMENT OF PATIENTS WITH BOTH EARLY AND DELAYED ARTICULAR JA.

**KEY WORDS:** JUVENILE ARTHRITIS, INFILIXIMAB, TREATMENT.

рефрактерны к проводимому лечению [6, 7]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии [8]. В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении некоторых звеньев патогенеза ЮА [9–11]. Признана центральная роль определенных иммунокомпетентных клеток и цитокинов в развитии событий, происходящих в суставах при этом заболевании [12–14]. Особое значение придают провоспалительному цитокину — фактору некроза опухолей (ФНО)  $\alpha$  [15, 16]. Он продуцируется главным образом моноцитами, макрофагами, фибробластами, а также Т и В лимфоцитами, и оказывает многочисленные иммуномодулирующие и провоспалительные эффекты [17]. ФНО  $\alpha$  способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы [18]. Этот цитокин индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1, 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [19, 20]. ФНО  $\alpha$  индуцирует экспрессию молекул адгезии (ICAM) и Е-селектин, которые способствуют дальнейшей инфильтрации синовиальной мембранны клетками иммунной системы [21–23]. Кроме того, ФНО  $\alpha$  индуцирует продукцию металлопротеиназ — фермента, который принимает участие в разрушении хряща и костной матрицы [24, 25]. Учитывая ключевую роль в развитии событий при ревматоидном артите, анти-ФНО  $\alpha$  терапия представляет чрезвычайно важный подход к лечению этого заболевания [26–28].

Успехи в генной инженерии позволили синтезировать моноклональные антитела против ФНО  $\alpha$ . Одним из первых «биологических» агентов, который широко начал использоваться в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышного. Мышиный фрагмент содержит место связывания ФНО  $\alpha$ , человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами ФНО  $\alpha$ , а также ингибитирует многие из биологических эффектов ФНО  $\beta$ .

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, которая позволяет устраниить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. Инфликсимаб эффективен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, торpidным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [29–32]. Данные об эффективности инфликсимаба при ЮА немногочисленны [33–50]. Результаты нашего открытого исследования эффективности инфликсимаба у 37 пациентов с резистентными формами ЮА показали, что препарат был более эффективен и безопасен у пациентов с суставным вариантом заболевания [51]. В проведенном мультицентровом исследовании эффективности различных доз инфликсимаба у 122 больных полиартритом показана сходная эффективность препарата в дозе 3 мг/кг на введение и 6 мг/кг на введение, при этом число побочных эффектов было ниже при применении более высокой дозы препарата [52]. Детальных исследований эффективности инфликсимаба при различных вариантах ЮА, разной длительности не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на клинические и лабораторные показатели активности у больных различными вариантами ЮА.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническая и демографическая характеристика больных ( $n = 80$ ), включенных в исследование, представлена в таблице 1. Диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10 и Американской коллегии ревматологов (АКР) [53, 54]. На первом этапе в исследование был включен 21 пациент — (I группа), с тяжелым, системным ЮА, длительностью  $6,0 \pm 3,7$  года, рефрактерным к терапии глюкокортикоидами, НПВП, и, по меньшей мере, двумя иммунодепрессантами с обязательным использованием метотрексата.

Второй этап исследования был начат после анализа эффективности инфликсимаба у пациентов с поздним системным ЮА. В исследование было включено 59 детей с олиго- и полиартритом. Во II группу включено 32 пациента с длительностью заболевания от 2 до 13 лет, в III — 27 больных ранним ЮА длительностью от 2 мес до 1-го года (табл. 1). Средний возраст пациентов I и II групп составил 10 лет, больных III группы — 6,5 лет, самому младшему ребенку было 1,5 года. Серопозитивны по ревматоидному фактору были по 1 ребенку из каждой группы.

Группы были сопоставимы по числу опухших и болезненных суставов, выраженности экссудации и боли, суставным индексам (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури) и качеству жизни (HAQ). У больных с очень ранним суставным вариантом заболевания число активных суставов (с болью, скованностью и экссудацией) и суставов с нарушенной функцией было достоверно меньше (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Функциональная активность этих детей по сравнению с пациентами с системным вариантом ЮА была лучше ( $p < 0,05$ ), выше была и субъективная оценка активности болезни и боли (в обоих случаях  $p < 0,05$ ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), чем в двух других группах (см. табл. 1).

Субфебрильная/фебрильная лихорадка отмечалась у 57, 22 и 33% пациентов I–III групп, лимфаденопатия — у 62, 74 и 74% соответственно. Кроме того у 43% пациентов I группы определена гепатомегалия, у 1-го больного — спленомегалия и сыпь.

Активность заболевания по шкале DAS4 (индекс активности болезни) была достоверно выше в группе больных системным вариантом, чем с суставными вариантами ЮА (табл. 1).

Анализ состава периферической крови показал, что у большинства больных каждой группы наблюдались гипохромная анемия, лейкоцитоз и повышение уровней IgM и G в сыворотке крови. У 48% больных из I группы, у 56% — II и у 33% пациентов из III группы был выявлен нейтрофилез. Число тромбоцитов периферической крови и СОЭ было достоверно выше у больных с системным вариантом ЮА ( $p < 0,01$ ), уровень гемоглобина и цветовой показатель — у детей с суставными вариантами заболевания ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Таким образом, активность суставного синдрома, степень инвалидизации, выраженность анатомических изменений у больных I и II групп достоверно не отличались, несколько меньше активность суставного синдрома была у больных с очень ранним суставным вариантом ЮА. Лабораторные показатели активности (СОЭ, число тромбоцитов, сывороточная концентрация С-реактивного белка — СРБ) были достоверно выше у пациентов с системным ЮА (I группа).

Показанием для назначения инфликсимаба являлось наличие тяжелого рецидивирующего ЮА, торpidного к терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммунодепрессантами, выраженная гормонозависимость у больных I группы;

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика больных ЮА, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа
Девочки/мальчики	12/9	17/14	22/6
Возраст, годы	10,3 ± 4,7	10,2 ± 3,8*	6,4 ± 5,5*
Длительность заболевания, годы	6,0 ± 3,4	5,0 ± 3,5*	0,6 ± 0,3*
DAS4 ≤ 2,4, абс. (%)	6 (29)	16 (52)	12 (43)
2,4 < DAS4 ≤ 3,7, абс. (%)	4 (19)	7 (22)	12 (44)
DAS4 > 3,7, абс. (%)	11 (52)	8 (26)	4 (14)
Число суставов с экссудацией	7,4 ± 7,4	5,0 ± 4,5	4,8 ± 4,1
Индекс экссудации	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,6
Число болезненных суставов	10,1 ± 8,9	6,5 ± 6,7	6,2 ± 7,4
Индекс боли	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Индекс Ричи	18,4 ± 18,0	9,8 ± 11,3	8,3 ± 9,4
Индекс Томпсона–Кирвана	229 ± 165	213 ± 105	208 ± 110
Индекс Лансбури	86 ± 56	67 ± 41	59 ± 38
Число активных суставов	12,1 ± 9,0	7,3 ± 6,5	6,4 ± 7,4*
Число суставов с нарушением функции	12,7 ± 9,5	8,5 ± 7,4	5,9 ± 6,6*
Субъективная оценка боли	4,5 ± 3,1	4,7 ± 2,5	6,1 ± 1,8*, **
Субъективная оценка активности болезни	5,5 ± 2,8	5,4 ± 2,5	7,4 ± 1,8*, **
Функциональная активность	31,5 ± 24,2	23,0 ± 15,5	18,0 ± 16,4*
Индекс качества жизни	1,5 ± 1,0	1,3 ± 0,9	1,4 ± 0,8

Примечание:

\*, \*\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в I и во II группах.**Таблица 2.** Лабораторные показатели у больных ЮА, включенных в исследование

Показатель	I группа	II группа	III группа
Эритроциты, $10^{12}$ /л	4,43 ± 0,53	4,51 ± 0,42	4,36 ± 0,39
Гемоглобин, г/л	101 ± 14	112 ± 17*	111 ± 11*
Цветовой показатель	0,69 ± 0,09	0,76 ± 0,11*	0,76 ± 0,07*
Лейкоциты, $10^9$ /л	11,8 ± 6,3	9,3 ± 3,2	10,0 ± 3,3
Нейтрофилы, %	61 ± 11	64 ± 12	53 ± 13**
Лимфоциты, %	31 ± 10	28 ± 10	38 ± 13*, **
Тромбоциты, $10^9$ /л	606 ± 217	449 ± 141*	475 ± 188*
СОЭ, мм/ч	47 ± 14	34 ± 18*	35 ± 17*
СРБ, мг%	8,2 ± 6,0	4,9 ± 5,2*	3,6 ± 4,7*
IgM, мг%	186 ± 95	186 ± 84	165 ± 79
IgG, мг%	1388 ± 675	1677 ± 787	1247 ± 375**

Примечание:

\*, \*\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в I и во II группах.

рефрактерность к проводимой терапии у больных II группы и очень ранний суставной ЮА с быстро нарастающей инвалидизацией у больных III группы. Критериями включения в исследование были нормальный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инflixимаба

проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию грудной клетки. При сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула более 5 мм) ребенок консультировался фтизиатром, проводился тест с разной концентрацией туберкулина. В случае исключения туберкулезной инфекции

и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение инфликсимабом.

Всем пациентам перед началом, а в дальнейшем до и после каждого введения препарата проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Контроль клинического и биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед. Качество жизни оценивалось по специальной анкете [55].

Инфликсимаб назначался на фоне лекарственных препаратов, которые дети получали еще до включения в исследование: 5 больных лечились циклоспорином (средняя доза —  $3,8 \pm 0,4$  мг/кг массы тела в сутки), 48 (60%) — метотрексатом ( $9,9 \pm 2,5$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю), 16 (20%) циклоспорином ( $3,9 \pm 0,5$  мг/кг массы тела) в сочетании с метотрексатом ( $9,6 \pm 0,5$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю), 4 (5%) — циклоспорином ( $4,3 \pm 0,5$  мг/кг массы тела в сутки) с лефлуномидом (10–20 мг/сут), 3 (4%) детей — лефлуномидом (10–20 мг/сут) с метотрексатом ( $7,7 \pm 2,1$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в неделю). Пероральные ГК получали 7 детей в средней дозе 0,37 мг/кг массы тела в сутки.

Инфликсимаб назначался в средней дозе  $6,8 \pm 2,3$  мг/кг массы тела на введение (2,1–18 мг/кг массы тела на введение) по стандартной схеме (0, 2, 6 и далее каждые 8 нед). Препарат вводился внутривенно капельно в течение 3–4 ч. Условием для назначения инфликсимаба было наличие информированного согласия обоих родителей и разрешение локального этического комитета Научного центра здоровья детей РАМН.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: число опухших, болезненных и активных суставов, величина СОЭ, сывороточные концентрации IgG, СРБ, качество жизни. Результат лечения оценивался по педиатрическим критериям Американской Коллегии Ревматологов (снижение на 30, 50 и 70% показателей субъективной оценки боли и болезни по визуальной аналоговой шкале — ВАШ, НАQ, числа активных суставов, суставов с нарушенными функциями и СОЭ), а также по индексу активности DAS4 на основании указаний Европейской лиги ревматологов [56]. Длительность наблюдения составила от 6 нед до 2,5 лет.

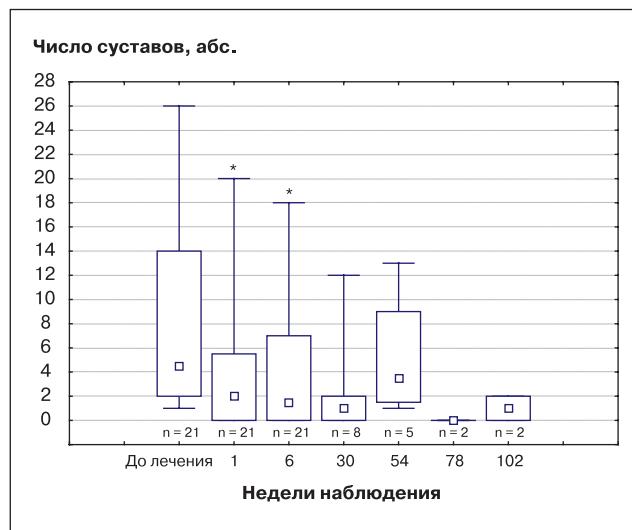
Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнение независимых количественных переменных проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных — используя тест Вилкоксона. Качественные признаки представлены в виде частоты события (% наблюдений). Их сравнение проводили с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Динамика показателей суставного синдрома.** Уже после первой инфузии инфликсимаба во всех 3 группах больных выявлена статистически достоверная (в среднем через неделю) и выраженная положительная динамика со стороны показателей активности суставного синдрома, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, индексов качества жизни и самообслуживания по НАQ.

В I группе наблюдалось достоверное уменьшение числа опухших суставов (рис. 1), выраженная энзудация, числа болезненных суставов (рис. 2), индекса боли, числа активных суставов (рис. 3) и числа суставов с нарушением функции (рис. 4). Снизились все суставные индексы: Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (табл. 3). Пациенты отме-

**Рис. 1.** Изменение числа опухших суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

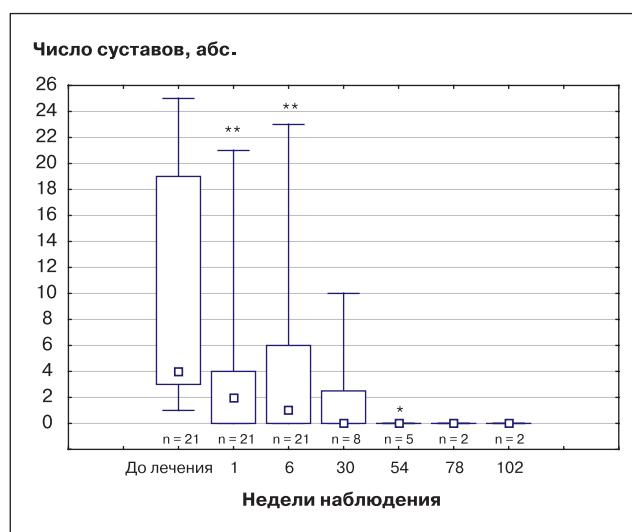


Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,001$ ) различие по сравнению с исходным значением.

45

**Рис. 2.** Изменение числа болезненных суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

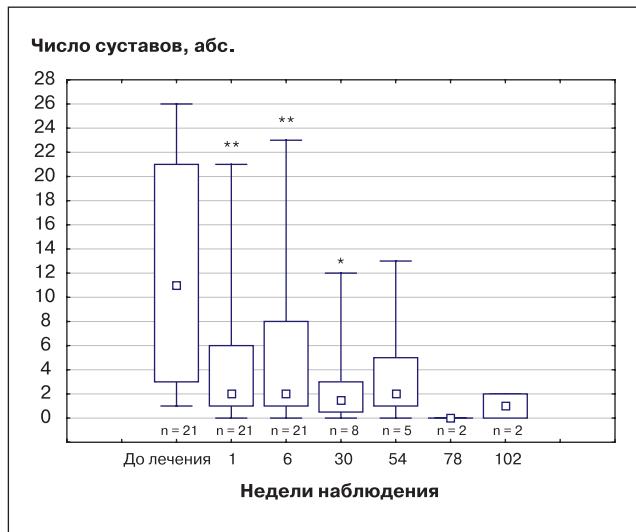


Примечание:

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

тили значительное улучшение самочувствия: снизились по ВАШ субъективная оценка боли и оценка активности болезни. Наросла функциональная активность суставов, улучшилось качество жизни. После первого введения у 38% детей купировалась энзудация в суставах и болевой синдром, у 24% перестали выявляться активные суставы (с болью и/или скованностью и/или энзудацией). Третье введение препарата на 6-й нед лечения проведено всем больным. К этому моменту состояние 6 больных ухудшилось. У них вновь наростили энзудативные изменения в суставах и болевые ощущения. У остальных детей также наблюдалась тенденция к нарастанию активности болезни, о чем свидетельствует нарастание средних значений индексов Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (см. табл. 3). После 3-го введения препарата (6 нед наблюдения) у 12 больных состояние ухудшилось. Ухудшение, как пра-

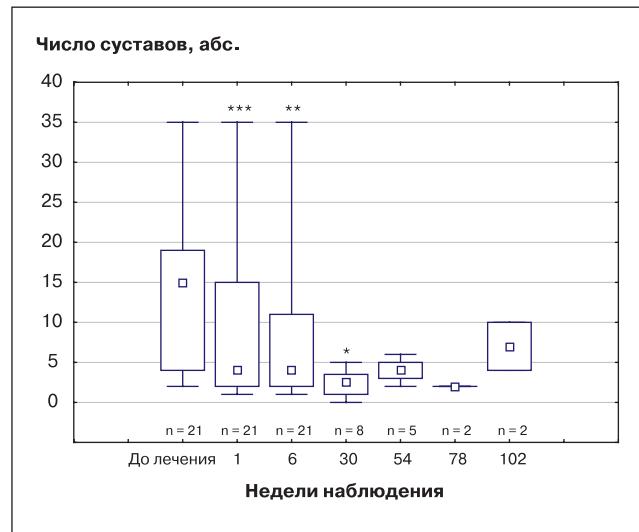
**Рис. 3.** Изменение числа активных суставов у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Рис. 4.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Таблица 3.** Изменение показателей активности заболевания у больных с системным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 21)	Через 1 нед (n = 21)	Через 6 нед (n = 21)	Через 30 нед (n = 8)	Через 54 нед (n = 5)	Через 78 нед (n = 2)	Через 102 нед (n = 2)
Индекс экссудации	2,0±0,8	0,9±0,8***	1,0±0,9***	0,9±0,8	1,6±0,9	0	1,0
Индекс боли	1,9±0,8	0,7±0,7***	1,0±1,0***	0,5±0,6*	0*	0	0
Индекс Ричи	18,4±18,0	2,9±3,5***	6,5±11,9***	1,8±3,6	0*	0	0
Индекс Томпсона–Кирвана	229±165	116±126***	125±160**	32±66	0*	0	0
Индекс Лансбури	86±56	39±48***	42±52***	17±34*	0*	0	0
DAS4	3,8±1,4	2,2±1,0****	2,3±1,2***	1,6±0,9	1,3±0,5*	0,9	1,0
Субъективная оценка активности болезни	5,5±2,8	3,1±2,0***	3,4±2,8**	1,1±1,0**	1,3±0,5	0	0
Субъективная оценка боли	4,5±3,1	2,2±1,5***	2,7±2,7**	2,0±1,3**	0,4±0,6*	0	0
Функциональная активность	31,5±24,2	19,2±14,5***	21,1±18,4***	8,3±8,4**	7,2±7,1*	5,0	2,5
Индекс качества жизни	1,5±1,0	1,1±0,6***	1,0±0,9**	0,5±0,5*	0,5±0,4	0,4	0,4
Эритроциты, $10^{12}$ /л	4,43±0,53	4,31±0,43	4,48±0,54	4,61±0,40	4,29±0,13	4,05	4,58
Гемоглобин, г/л	101±14	99±11	104±11	101±9	105±14	99	113
Цветовой показатель	0,69±0,09	0,70±0,11	0,70±0,11	0,68±0,10	0,74±0,09	0,74	0,76
Лейкоциты, $10^9$ /л	11,8±6,3	10,1±4,3	10,4±4,3	11,9±3,9	11,8±2,6	7,6	9,1
Нейтрофилы, %	61±11	48±17	57±11	56±8	60±10	63	50
Лимфоциты, %	31±10	40±17*	33±11	35±7*	37±11	33*	40
Тромбоциты, $10^9$ /л	606±217	622±252	529±197	599±198	488±93	380	260
СОЭ, мм/ч	47±14	42±14	37±13*	34±19	28±14	15	23
СРБ, мг%	8,2±6,0	2,8±3,9	6,2±5,8	3,8±3,9	4,6±1,2	0,1	0,6
IgM, мг%	186±95	205±84*	211±74	212±34*	218±43	216*	337
IgG, мг%	1388±675	1285±471	1359±366	1420±359	1750±537	1305	1140

Примечание:

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

вило, наступало через 7–8 нед после введения препарата и проявлялось увеличением числа активных суставов и рецидивированием системных проявлений, как правило, лихорадки. Это послужило основанием для отмены препарата. Шестое введение инфликсимаба проведено 8 пациентам, у которых наблюдался хороший эффект от лечения и статистически значимое снижение активности суставного синдрома. У 3 пациентов после 6-го введения состояние ухудшилось, и препарат был отменен. Девять инфузий препарата проведено 5 больным. К 9 введению у 4 пациентов вновь наросли экссудация в суставах без болевого компонента, увеличилось число опухших суставов, а также суставов с нарушением функций. Однако по данным субъективной оценки боли и активности болезни состояние детей не ухудшилось. В течении 2 лет терапию получили 2 ребенка. У одного из них к концу 2-го года наблюдения вновь появились экссудативные изменения в суставах. У больных с поздним суставным ЮА наблюдалась быстрая и отчетливая положительная динамика показателей активности суставного синдрома. Уже после 1-го введения инфликсимаба достоверно уменьшилось число опухших суставов (рис. 5), выраженность экссудации, число болезненных суставов (рис. 6), индекс боли, число активных суставов (рис. 7) и суставов с нарушением функции (рис. 8). Отмечалось снижение суставных индексов Ричи, Томпсона–Кирвана и Лансбури (табл. 4). Субъективная оценка

боли по визуальной аналоговой шкале снизилась в 3 раза и активности болезни — в 1,5 раза. Наросла функциональная активность суставов, улучшилось качество жизни. После 1-го введения инфликсимаба у 29% больных опухшие суставы не выявлялись, у 39% — купировался болевой синдром, у 13% пациентов — не определялся ни один активный сустав, полностью восстановились функции суставов. К 3-му введению инфликсимаба (6 нед наблюдения) активность суставного синдрома продолжала достоверно снижаться (см. табл. 4). Пациенты продолжали отмечать значительное улучшение самочувствия: снизилась субъективная оценка боли по визуальной аналоговой шкале и достоверно улучшилась функциональная активность суставов. Достоверно улучшалось качество жизни. К 3-му ведению инфликсимаба опухшие суставы не определялись уже у 61% детей, болезненные — у 58%, активные — у 38,7%, полное восстановление функции в суставах отмечено у 32% пациентов. Через 4 нед после 3-го введения препарата у 1 ребенка вновь наросли экссудация и болевой компонент в суставах, в связи с чем, пациент выбыл из исследования. После 5-го введения препарата состояние ухудшилось еще у 3 детей. Через 4–6 нед после инфузии у них вновь обострился суставной синдром, и дальнейшее лечение было отменено. Шесть инфузий инфликсимаба получили 27 больных. У 70% из них суставной синдром практически купировался, о чем

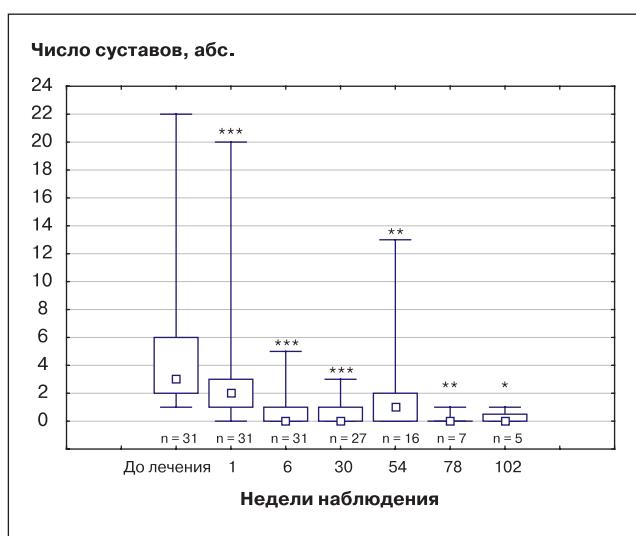
**Таблица 4.** Изменение показателей активности заболевания у больных с поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 31)	Через 1 нед (n = 31)	Через 6 нед (n = 31)	Через 30 нед (n = 27)	Через 54 нед (n = 16)	Через 78 нед (n = 7)	Через 102 нед (n = 5)
Индекс экссудации	2,1±0,6	0,9±0,6***	0,7±0,8***	0,6±0,9***	0,7±1,0**	0,3±0,8**	0,5±1,0*
Индекс боли	1,7±0,6	0,8±0,7***	0,5±0,6***	0,3±0,6***	0,3±0,4***	0**	0*
Индекс Ричи	9,8±11,3	2,4±2,9***	1,5±2,4***	0,6±1,3***	1,2±3,5**	0**	0*
Индекс Томпсона–Кирвана	213±105	81±108***	56±101***	18±38***	50±103**	0**	0*
Индекс Лансбури	67±41	27±34***	21±31***	6±12 ***	12±26**	0**	0*
DAS4	2,9±1,3	1,6±1,1***	1,0±0,8***	1,0±0,6***	1,0±0,9***	0,7±0,3**	0,7±0,3**
Субъективная оценка активности болезни	4,7±2,5	3,1±1,8***	1,9±1,7***	0,8±1,1***	0,7±1,2***	0**	0,2±0,4*
Субъективная оценка боли	5,4±2,5	1,8±1,5***	1,1±1,1***	0,6±0,9***	0,4±0,8***	0**	0*
Функциональная активность	23,0±15,5	16,3±15,6***	9,5±11,4***	6,6±10,0***	8,9±13,0***	2,1±2,5**	1,2±2,7*
Индекс качества жизни	1,3±0,9	0,7±0,7***	0,4±0,6***	0,3±0,6***	0,2±0,5**	0,2±0,4**	0,02±0,04*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,51±0,42	4,58±0,42	4,68±0,30	4,50±0,30	4,63±0,32	4,54±0,52	4,61±0,26
Гемоглобин, г/л	112±17	115±17**	121±15***	124±13***	128±13***	122±5*	120±22
Цветовой показатель	0,76±0,11	0,76±0,12	0,79±0,11***	0,83±0,09***	0,86±0,07**	0,81±1,00	0,78±0,14
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,3±3,2	7,9±2,4**	8,3±3,5	7,9±2,5*	9,0±3,0	7,4±3,5	7,8±4,1
Нейтрофилы, %	64±12	50±18***	53±16**	56±16*	56±15	53±11*	43±9
Лимфоциты, %	28±10	42±17***	37±12***	36±14**	39±15*	35±14*	40±20
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	449±141	437±118	361±93***	370±105**	357±89*	350±157	400±167
СОЭ, мм/ч	34±18	21 ±17***	12±12***	13±13***	15±12**	9±7**	10±7*
СРБ, мг%	4,9±5,2	2,0±2,7***	0,9±1,6***	1,2±3,4***	0,5±1,0**	0,6±0,09*	0,2±0,2
IgM, мг%	186±84	216±142*	207±139	182±95	197±86	185±79	112±33
IgG, мг%	1677±787	1414±725**	1291±542***	1273±386**	1231±417	1408±372	1241±350

Примечание:

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

**Рис. 5.** Изменение числа опухших суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



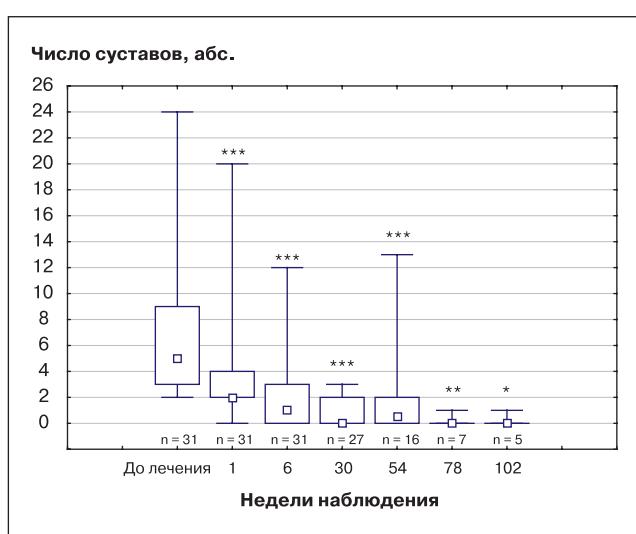
Примечание:

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

48

Оригинальная статья

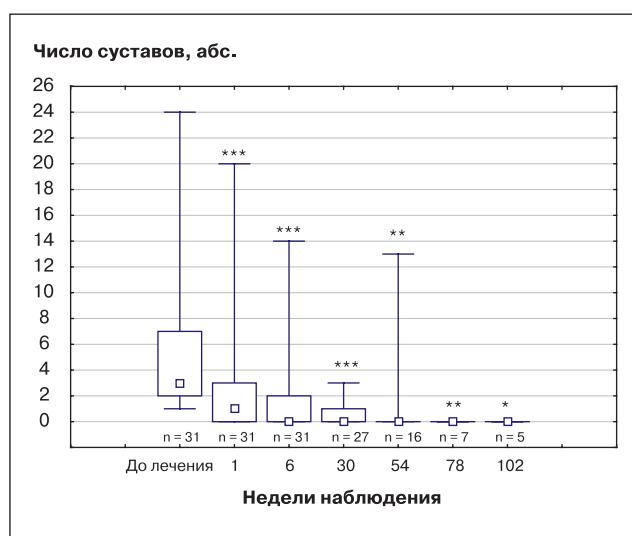
**Рис. 7.** Изменение числа активных суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

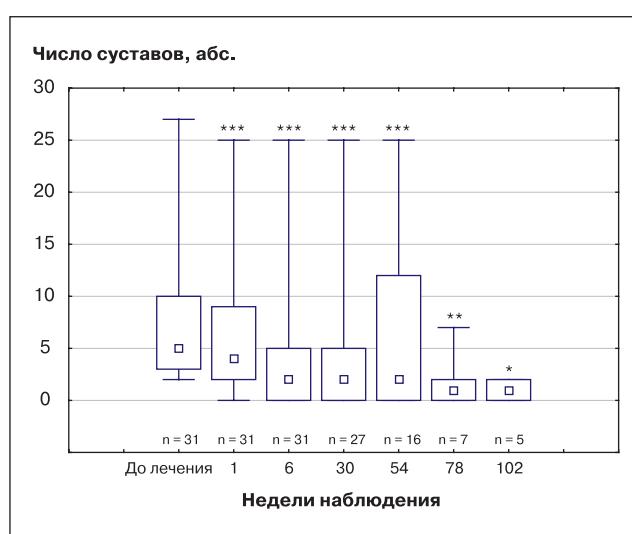
**Рис. 6.** Изменение числа болезненных суставов у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Рис. 8.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных поздним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

свидетельствует отчетливая положительная динамика всех показателей активности (см. табл. 4). Отмечено достоверное снижение оценки боли и активности болезни, наросли функциональная активность и качество жизни пациентов. Через 1–4 нед после 6-го введения инфликсимаба у 2 пациентов вновь появились экссудация, боли и нарушение движений в суставах, в связи с чем, они были исключены из исследования. Еще 1 ребенок выбыл через 6 нед после 8-го введения препарата. Девять инфузий препарата (1 год наблюдения) в настоящее время прове-

дено 16 (52%) больным, из них у 8 — сохранялась ремиссия суставного синдрома, продолжала улучшаться функциональная активность, не страдало качество жизни. У 6 пациентов отмечалась умеренная активность суставного синдрома по типу моно- или олигоартрита, у 1 ребенка — по типу полиартрита. На 2-м году наблюдения 7 и 5 детям проведено 12 и 15 введений инфликсимаба, соответственно. Лишь у 1 ребенка на фоне лечения инфликсимабом продолжал рецидивировать моноартрит без болевого компонента и ограничения движений в нем.

В группе больных с очень ранним суставным вариантом ЮА уже после 1-й инфузии инфликсимаба достоверно снизились: число опухших (рис. 9), болезненных (рис. 10), активных суставов (рис. 11), суставов с нарушенными функциями (рис. 12). Уменьшились выраженность экссудации и боли в суставах, снизились все суставные индексы (Ричи, Томпсона–Кирвана, Лансбури) (табл. 5). Почти у половины детей был купирован болевой синдром, в 2,5 раза — уменьшилась субъективная оценка активности болезни и боли по визуальной аналоговой шкале, в 3 раза — наросла функциональная активность, в 2 раза — улучшился показатель индекса качества жизни. К 6-й нед лечения у всех пациентов продолжали снижаться все показатели клинической активности. Более чем у 70% пациентов суставной синдром полностью купировался, у половины — восстановились функции в суставах. У большинства (64%) больных отсутствовала боль по ВАШ, у 40% — активность болезни, у половины пациентов не страдали функциональная активность и качество жизни. Шесть введений препарата (полгода наблюдения) в настоящее время получили 23 ребенка, из них у 91% больных была отмечена ремиссия суставного синдрома, не страдают функциональная активность, качество жизни, субъективные показатели по ВАШ (см. табл. 5). Лишь у 2 пациентов рецидивирует экссудация в суставах по типу моноартрита, у одного из них — с умеренным ограничением функции и минимальным бо-

левым компонентом. Состояние у 1 ребенка к 6-му введению ухудшилось, вновь появились скованность, артралгии, ограничение движений, ухудшилось качество жизни, в связи с чем, больной прекратил дальнейшее лечение. Девять введений препарата (1 год лечения) проведено 13 (46%) пациентам, у всех больных отмечалась ремиссия заболевания, о чем свидетельствуют все показатели клинической активности. Лишь у 1 ребенка сохранялось умеренное ограничение движения в суставе. Через 78 нед (1,5 года лечения) у 1 из 7 пациентов, продолживших лечение, появились экссудация, боль в суставах и ограничение движений. В течение 2 лет лечение инфликсимабом получили 4 пациента с ремиссией заболевания, из них у 3 препарат в связи с этим отменен; ремиссия сохранялась в течение последующих 6 мес наблюдения.

**Динамика системных проявлений.** Анализ динамики системных проявлений показал, что после 1-го введения инфликсимаба их выраженность уменьшилась практически у всех больных первой группы. Однако у одного больного сохранилась лихорадка. К 6 нед наблюдения у 4 больных вновь появилась лихорадка; лихорадочный синдром наблюдался уже у 5 больных. К 30 нед у 1 больного вновь начала рецидивировать сыпь. У 2 детей, лечившихся 2 года инфликсимабом, системных проявлений не наблюдалось. В группе с поздним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба лихорадка купировалась у 71% боль-

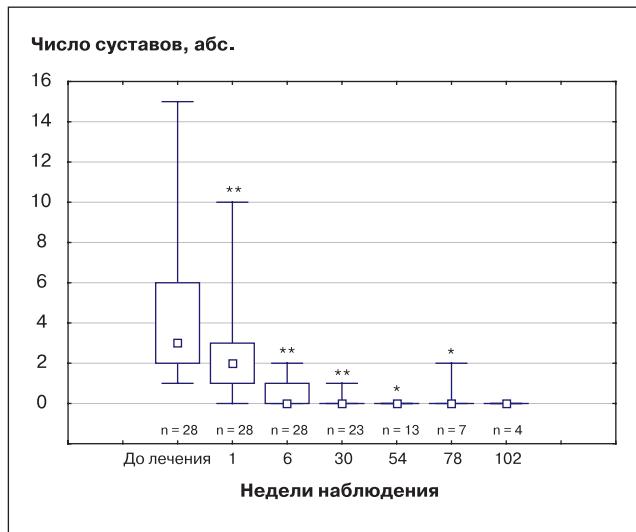
**Таблица 5.** Изменение показателей активности заболевания у больных с очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом

Показатель	Исходно (n = 28)	Через 1 нед (n = 28)	Через 6 нед (n = 28)	Через 30 нед (n = 23)	Через 54 нед (n = 13)	Через 78 нед (n = 7)	Через 102 нед (n = 4)
Индекс экссудации	2,1±0,6	1,1±0,5***	0,4±0,6***	0,2±0,6***	0**	0,3±0,8**	0
Индекс боли	1,9±0,5	0,5±0,5***	0,1±0,3***	0,1±0,5***	0***	0,1±0,4**	0
Индекс Ричи	8,3±9,4	1,8±3,1***	0,3±0,9***	0,2±0,9***	0**	0,3±0,8*	0
Индекс Томпсона–Кирвана	208±110	78±93***	14±47***	12±44***	0**	27±72*	0
Индекс Лансбури	59±38	23±30***	4±12***	3±11***	0**	7±18*	0
DAS4	2,7±0,9	1,6±0,7***	0,8±0,3***	0,6±0,3***	0,5±0,3**	0,8±0,5*	0,6±0,4
Субъективная оценка активности болезни	7,4±1,8	3,4±2,0***	1,3±1,5***	1,4±0,4***	0***	0,3±0,8**	0
Субъективная оценка боли	6,1±1,8	2,6±2,0***	0,6±0,8***	0,1±0,3***	0***	0,3±0,8**	0
Функциональная активность	18,0±16,4	6,6±7,2***	2,8±4,4***	0,9±2,1***	0***	0,9±2,3*	0
Индекс качества жизни	1,4±0,8	0,7±0,7***	0,1±0,2***	0,01±0,06***	0***	0,01±0,04**	0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,36±0,39	4,37±0,38	4,52±0,35	4,51±0,43	4,34±0,27	4,41±0,38	4,47±0,19
Гемоглобин, г/л	111±11	112±11	120±9***	125±13**	122±17	121±16	122±23
Цветовой показатель	0,76±0,07	0,76±0,06	0,80±0,07**	0,84±0,09**	0,85±0,15	0,83±0,08*	0,82±0,14
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,0±3,3	8,3±2,2**	8,2±2,6**	8,5±2,1	7,2±2,1**	8,1±0,9*	6,7±1,9
Нейтрофилы, %	53±13	43±17***	41±11***	43±16*	41±11*	54±12	46±10
Лимфоциты, %	38±13	48±15***	47±15***	44±14*	47±10	40±12	43±10
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	475±188	442±121	386±107**	354±58*	373±94**	358±85	364±69
СОЭ, мм/ч	35±17	24±16***	9±5***	7±6***	6±5**	10±6**	13±8
СРБ, мг%	3,6±4,7	0,7±1,0***	0,3±0,4***	0,2±0,2***	0,2±0,3**	0,2±0,2**	0,4±0,5
IgM, мг%	165±79	166±65	151±51	170±82	215±170	145±53	271±209
IgG, мг%	1247±375	1224±383	1056±259**	1143±346	1303±369	1198±323	1281±346

Примечание:

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

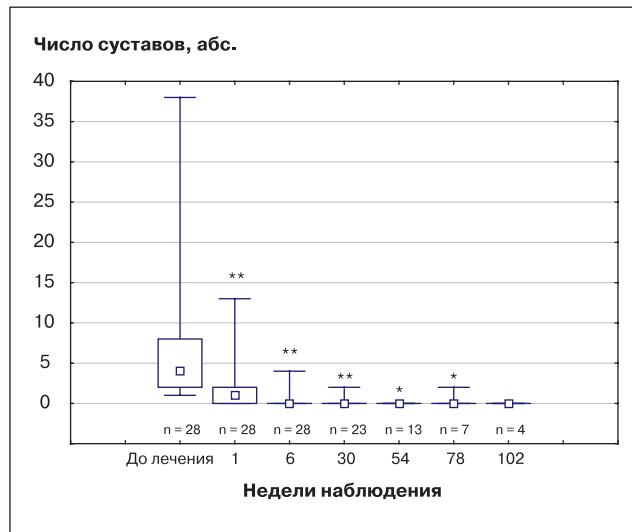
**Рис. 9.** Изменение числа опухших суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

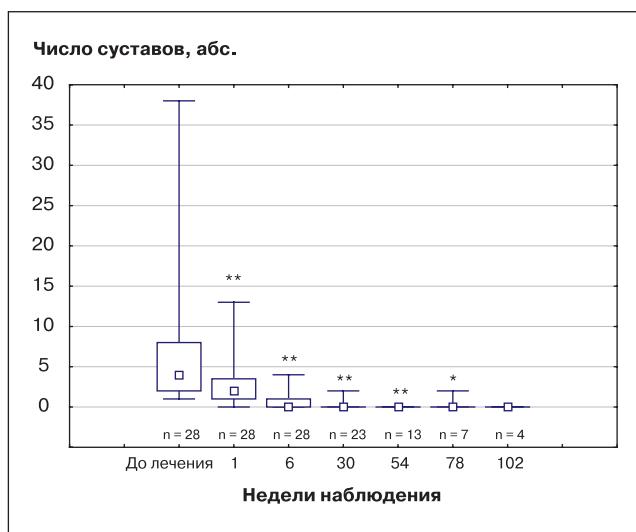
**Рис. 10.** Изменение числа болезненных суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

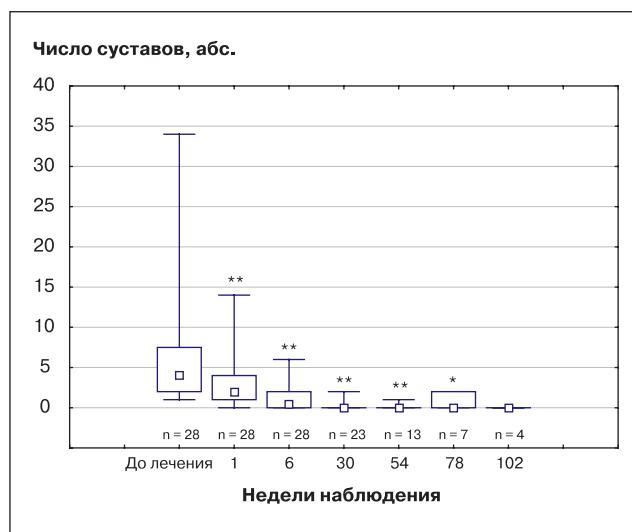
**Рис. 11.** Изменение числа активных суставов у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

**Рис. 12.** Изменение числа суставов с нарушением функции у больных очень ранним суставным вариантом ЮА в результате лечения инфликсимабом



Примечание:

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

ных, к 30 нед у 1-го пациента наблюдался низкий субфебрилитет, к 54 нед — лихорадящих детей не было; лимфаденопатия купирована у всех детей. В группе с очень ранним суставным вариантом ЮА лихорадка была купирована у всех детей уже после 1-го введения препарата, лимфаденопатия — через 1 год лечения.

**Динамика лабораторных показателей активности болезни.** В группе с системным вариантом ЮА после 1-й инфузии инфликсимаба наблюдалось достоверное снижение числа нейтрофилов у 29% больных ( $p < 0,001$ ) и повы-

шение уровня лимфоцитов у 19% ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 3). К 6-й нед наблюдения у 3 пациентов наблюдался умеренный нейтрофилиз. СОЭ достоверно снизилась к 6-й нед наблюдения. Однако в дальнейшем положительной динамики этого показателя не было. Сывороточный уровень СРБ нормализовался у детей, продолживших лечение инфликсимабом до 30-й нед, однако он вновь вырос с 6-й нед терапии. В течение всего периода наблюдения у больных с системным ЮА сохранялись тромбоцитоз и гипохромная анемия. Концентрации IgM и IgG в сыворотке крови име-

## ЭФФЕКТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ



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

SP-RU-REM 84-11-07

 Шеринг-Плау

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

 Ремикейд®  
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ

ли тенденцию к повышению, и к 30-й нед наблюдения уровень IgM был достоверно выше его первоначальных значений. В течение 2 лет наблюдения у 2 пациентов, продолживших лечение, сохранялись анемия. У 1 пациента к концу 2-го года лечения вырос уровень СОЭ и сывороточной концентрации СРБ.

В группе с поздним суставными вариантами ЮА быстрое и достоверное снижение СОЭ наблюдалось уже после 1-го введения препарата (см. табл. 4). У 13 (42%) пациентов наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов. Лейкоцитоз сохранялся у 7 больных. Достоверно снизились СОЭ и сывороточная концентрация СРБ. К 6-й нед достоверно повысились уровень гемоглобина и цветовой показатель. Снизились число тромбоцитов, лейкоцитов, сывороточные уровни СРБ и концентрация IgG. Продолжало достоверно уменьшаться число нейтрофилов и повышаться число лимфоцитов. У 6 больных сохранялся нейтрофилез. К 6-му введению инфликсимаба повышенный сывороточный уровень СРБ и нейтрофилез сохранялись у 5 больных, к году терапии — у 3 детей сохранялись повышенное СОЭ и у 2 — концентрация СРБ в сыворотке крови. Продолжали достоверно повышаться уровень гемоглобина и значение цветового показателя. На 2-м году наблюдения признаки анемии сохранялись у 1 ребенка. Ни у кого из больных СОЭ не превышала 20 мм/ч. Повышенная сывороточная концентрация СРБ была зафиксирована однократно у 1 ребенка.

В группе пациентов с очень ранним суставным вариантом ЮА после 1-го введения препарата достоверно снизились СОЭ, сывороточная концентрация СРБ (см. табл. 5). У 45% больных наблюдалась тенденция к снижению числа нейтрофилов и увеличению числа лимфоцитов. У 8 (29%) детей сохранялся умеренный лейкоцитоз. К 6-й нед продолжали снижаться — число нейтрофилов, повышаться — число лимфоцитов. СОЭ нормализовалось у 93% пациентов, число лейкоцитов — у 75%, высокий уровень СРБ в сыворотке крови определялся лишь у 1 ребенка. Достоверно наросли уровень гемоглобина и значение цветового показателя, снизились число тромбоцитов и уровень IgG в сыворотке крови. К 6-му введению у большинства больных (77%) нормализовались показатели со стороны красной и белой крови, число тромбоцитов. СОЭ и СРБ в сыворотке крови нормализовались почти у всех пациентов. К году наблюдения лишь у 2 детей сохранялись признаки анемии. На 2-м году наблюдения признаки анемии и умеренный тромбоцитоз отмечены у 2 больных. Через 2 года лечения небольшое повышение СОЭ и СРБ зафиксировано в 1 случае.

**Индивидуальный эффект лечения, оцененный по шкале активности болезни DAS.** На фоне лечения инфликсимабом отмечено достоверное снижение индексов активности DAS4 во всех 3 группах пациентов с ЮА. Однако в I группе у детей, продолживших лечение, снижение активности наблюдалось лишь к 30 нед наблюдения (см. табл. 3), во II — уже к 6 нед (см. табл. 4), у большинства больных III группы — через 1 нед лечения. Показатели активности в группах с суставными вариантами были достоверно ниже весь период наблюдения.

**Эффективность инфликсимаба по критериям Американской ассоциации ревматологов.** По критериям АКР у больных системным вариантом ЮА после 1-го введения препарата в половине (57%) случаев наблюдалось 30% снижение показателей СОЭ, субъективной оценки боли и болезни по ВАШ, индекса качества жизни, числа активных суставов, суставов с нарушенными функциями. Менее чем у 1/3 пациентов отмечалось 50% улучшение, у 1 больного — эффекта не отмечалось. К 3-й инфузии препарата

(6 нед наблюдения) у 38% пациентов наблюдалось 30 и 50% улучшение по критериям АКР, у 24% — достигнуто 70% улучшение, что соответствует клинико-лабораторной ремиссии. У 38% больных улучшения по критериям АКР не наблюдалось. К 6-му введению препарата (30 нед) у 4 и 2 пациентов зафиксировано 50 и 70% улучшение соответственно. У 1 ребенка сохранялся низкий ответ по АКР. Отсутствие улучшения наблюдалось у 1 пациента. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению препарата) у 4 больных отмечено отчетливое улучшение по критериям АКР, у 1 ребенка — минимальное. Через 1,5 года лечения у 2 пациентов сохранялось 70% улучшение, через 2 года эффект у 1 из них отсутствовал.

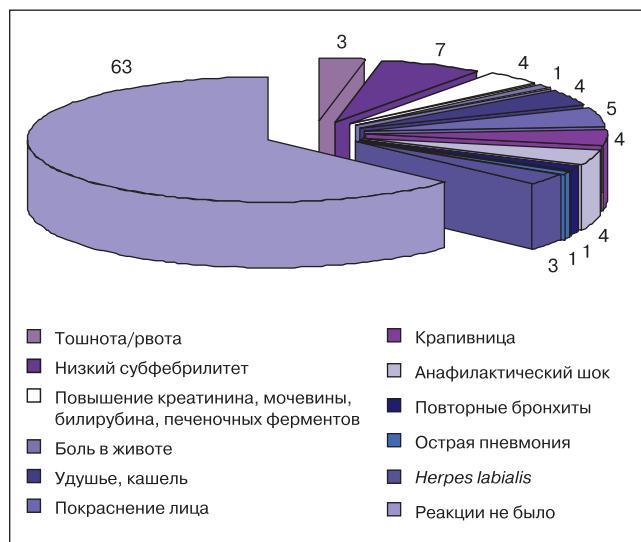
У больных с поздним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба 30, 50 и 70% улучшение отмечено в 42, 32 и 23% случаев соответственно. У 1 пациента отчетливого улучшения отмечено не было. К 3-й инфузии препарата (6 нед наблюдения) у 45% пациентов было достигнуто 70% улучшение по критериям АКР, у 42% больных — 50% улучшение и у 10% детей — 30% улучшение. У 1 ребенка положительного эффекта лечения отмечено не было. К 6-му введению препарата (30 нед) у 71% пациентов, получивших лечение инфликсимабом, сохранялось 70% улучшение, у 3 и 4 больных — 30 и 50% улучшение. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению) 70% критерии улучшения зафиксированы у 9 (56%) пациентов, 30 и 50% — у 1 и 5 больных, продолживших лечение инфликсимабом. У 1 ребенка эффекта не отмечено. Через 1,5 и 2 года у всех пациентов отмечалось 70% улучшение.

В группе с очень ранним суставным вариантом ЮА после 1-го введения инфликсимаба у половины (57%) больных отмечалось 70% улучшение, у 32% — 50% и у 10% пациентов 30% по критериям АКР. К 3-й инфузии препарата (6 нед наблюдения) у 92% пациентов было достигнуто 70% улучшение, у 2 больных — 50% улучшение. К 6-му введению препарата (30 нед) у 95% пациентов, получивших лечение инфликсимабом, сохранялось 70% улучшение, у 1 больного — 50% улучшение. Через 1 год наблюдения (к 9-му введению) 70% критерии улучшения зафиксированы у 13 пациентов. Через 1,5 и 2 года у всех пациентов отмечалось 70% улучшение.

**Побочные эффекты и отмена препарата.** За 24 мес исследования побочные эффекты на введение инфликсимаба проявлялись в виде низкого субфебрилитета у 5 (6%) больных, головной боли — у 2 (3%), тошноты/рвоты — у 2 (3%) детей (рис. 13). Данные симптомы купировались самостоятельно. У 4 (5%) пациентов наблюдалось повышение креатинина, мочевины и билирубина в сыворотке крови, печеночных ферментов, что потребовало инфузционного введения глюкозо-солевых растворов. К серьезным побочным эффектам относились аллергические реакции у 13 (16%) больных: анафилактический шок — у 3 (4%) пациентов, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, затруднение дыхания — у 1 ребенка, покраснение лица — у 3 (4%), удушье, кашель — у 3 (4%), крапивница — у 3 (4%) пациентов. В первых двух случаях потребовалось внутривенное введение ГК с отменой инфликсимаба, у остальных больных возобновили введение инфликсимаба после предварительной инфузии метилпреднизолона.

Инфликсимаб отменен из-за неэффективности у 16 (76%) больных с системным ЮА: у 5 вследствие первичной неэффективности после 3-й инфузии, у остальных — вследствие вторичной неэффективности в разные сроки. У 4 больных (25%) инфликсимаб был отменен в связи с тяжелыми трансфузионными реакциями. Во II группе инфликсимаб отменен вследствие первичной неэффек-

**Рис. 13.** Побочные эффекты инфликсимаба, наблюдавшиеся у больных ЮА (в %)



тивности у 1 больного, у 11 — вследствие вторичной неэффективности в разные сроки. В III группе инфликсимаб отменен в связи с развитием резистентности у 1 ребенка после 6-го введения препарата, у 1 ребенка — через полгода в связи с ремиссией (самостоятельная отмена), у 2 больных через 2 года лечения в связи с развитием стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

На фоне лечения инфликсимабом в течение 2 лет отмечено 2 случая острой респираторной вирусной инфекции, бронхит и пневмония наблюдались у 1 пациентки, грибковое поражение ногтей в 1 и *herpes labialis* в 2 случаях. Признаки гастродуоденита обнаружены при проведении эзофагогастродуоденоскопии у 3 пациентов. Вульвовагинит наблюдался у 1 ребенка. Во всех случаях была назначена адекватная терапия и отмены инфликсимаба не требовалось.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные о лечении инфликсимабом 80 пациентов с разны-

ми вариантами ЮА. На сегодняшний день это одно из первых исследований эффективности антицитокиновой терапии у детей с ЮА в России. Результаты исследования показали, что инфликсимаб обладает быстрым выраженным гормоноподобным противовоспалительным эффектом уже после первого введения при всех вариантах ЮА. Лечение инфликсимабом купировало суставной синдром, снижало лабораторные показатели активности, уменьшало степень инвалидизации, повышало качество жизни больных, включенных в исследование. Несмотря на первоначальный хороший эффект после первых 3 инфузий у 88% больных поздним системным ЮА развивалась вторичная неэффективность инфликсимаба, нарастала активность суставного синдрома, повышались лабораторные показатели активности болезни, рецидивировали ее системные проявления после 7–8 нед наблюдения.

При системном ЮА ремиссия развилась в среднем через 7 мес лечения лишь у 2 больных, через 1 год — у 1 ребенка. После 6 введений инфликсимаба у 1 больного развилась частичная ремиссия, после чего препарат был самостоятельно отменен. У 81% больных инфликсимаб отменен из-за неэффективности, у 19% детей в связи с побочными эффектами. Противоположная картина наблюдалась у больных суставными вариантами ЮА. В группах как с поздним, так и очень ранним суставным вариантом заболевания препарат быстро и достоверно снижал все показатели активности суставного синдрома, а также показатели, отражающие субъективную оценку боли и активности болезни, повышал индекс качества жизни. Эффект препарата наступал после 1-го введения и поддерживался на протяжении всего периода наблюдения у 61% с поздним и у 93% с очень ранним суставным вариантом ЮА. Наиболее эффективным был инфликсимаб у больных с очень ранним ЮА. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать лечение инфликсимабом больных олиго- и полиартритарными вариантами ЮА, при которых он максимально эффективен, в условиях высокоспециализированного ревматологического стационара при наличии разрешения этического и фармакологического комитета и информированного согласия родителей и детей в возрасте старше 10 лет.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cush J.J. Rheumatoid arthritis // Clin. Symp. — 1999. — № 51. — P. 40.
- Harris E.D. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. — 1990. — № 322. — P. 1277–1289.
- Edmonds J.P., Scott D.E., Furst D.E. et al. Antirheumatic drugs: a proposed new classification // Ibid. — 1993. — № 36. — P. 336–339.
- Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying antirheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // Rheumatology. — 2002. — № 42. — P. 1346–1356.
- Алексеева Е.И., Шахbazян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. — М., 2002. — С. 13.
- Алексеева Е.И., Шахbazян И.Е. Критерии агрессивного течения ревматоидного артрита у детей // Тер. арх. — 1998. — № 5. — Р. 37–41.
- Woo P., Wedderburn L.R. Juvenile chronic arthritis // Lancet. — 1998. — № 351. — P. 969–973.
- Woo P. The cytokine network in juvenile chronic arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1997. — V. 23, № 3. — P. 491–498.
- Sewell E., Trentham D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 283–286.
- Moore T.L. Immunopathogenes of juvenile rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. — № 11. — P. 377–383.
- Firestein G.S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? // Arthritis Res Ther. — 2005. — V. 7, № 4. — P. 157–159.
- Miossec P. The role of the Th1 and Th2 dichotomy in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis // Rev. Rhum. — 1997. — V. 64, № 10. — P. 138–139.
- Aarvak T., Chabaud M., Kallberg E., Miossec P., Natvig J.B. Change in the Th1/Th2 phenotype of memory T-cell clones from rheumatoid arthritis synovium // Scan. J. Immunol. 1999. — № 50. — P. 1–9.
- Mangge H., Kenzian H., Siegfried G. et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis & Rheumatism. — 1995. — № 38. — P. 211–220.
- Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // Ann. Rev. Immunol. — 1996. — № 14. — P. 397–440.
- Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians. — Amgen Inc., 2000. — P. 282.
- Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. — 1999. — V. 26, № 57. — P. 16–21.
- Brahn E., Peacock D., Banquero M., Lui D. Effects of tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ) on collagen arthritis // Lymphokine Cytokine Res. — 1992. — № 11. — P. 253–256.

19. Nawroth P.P., Bank I., Handley D., Cassimerris J. et. al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptor to induce release of interleukin 1 // *J. Exp. Med.* — 1986. — № 163. — P. 1363–1375.
20. Haworth C., Brennan F.M., Chantry D., Turner M., Maini R.N., Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Eur. J. Immunol.* — 1999. — № 21. — P. 2575–2579.
21. Mannel D.N., Echtenacher B. TNF in the inflammatory response // *Chem. Immunol.* — 2000. — № 74. — P. 141–161.
22. 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.
23. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тиль Г.П. и др. Растворимые молекулы адгезии (Р-селектин, ICAM-3) при ревматоидном артите // *Тер. арх.* — 1999. — № 5. — P. 17–20.
24. Shingu M., Nagai Y., Isayama T., Naono T. et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells // *Clin. Exp. Immunol.* — 1993. — № 94. — P. 145–149.
25. 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.
26. Charles P., Elliot M.J., Davis D., et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis // *J. Immunol.* — 1999. — № 163. — P. 1521–1528.
27. Butler D.M., Maini R.N., Feldmann M., Brennan F.M. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- $\alpha$  antibody with interleukin 1 receptor antagonist // *Eur. Cytokine Netw.* — 1995. — № 6. — P. 225–230.
28. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артита // *РМЖ.* — 2000. — № 17. — P. 18–22.
29. Lipsky P.E., Desiree M.D., van der Heijde et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Medicine.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1601.
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. Лукина Г.В. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2004.
33. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexate (MTX) for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA). European League Against Rheumatism, June 8–11, 2005. Vienna, Austria. Poster SAT0325.
34. Vougiouka O., Rizou S., Grafakou O. Infliximab and etanercept in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Athens experience // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60. — P. 176.
35. 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.
36. Scarazatti M., Beltramelli M., Dell'Era L. et al. Infliximab in juvenile idiopathic arthritis [abstract] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60. — P. 180.
37. Vinje O., Obiora E., Forre O. Juvenile chronic polyarthritis treated with infliximab // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. — 59. — P. 713–49. [Abstract 11.25].
38. 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. — V. 52, № 2. — P. 548–553.
39. 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 66-th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract LB12.
40. Honkanen V.E., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up [abstract]. American College of Rheumatology 66th Annual Scientific Meeting, October 24–25, 2002. New Orleans, LA. Abstract 1272.
41. Honkanen V., Lappi M., Koskinen L. et al. Infliximab treatment in the refractory chronic uveitis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) [abstract]. American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, November 11–6, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1438.
42. Masatlioglu S., Gogus F., Cevirgen D. et al. Infliximab in the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — № 46. — S481.
43. 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.
44. 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.
45. Billiau A.D., Cornillie F., Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children // *J. Rheumatol.* — 2002. — № 29. — 1111–1114.
46. 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 65th Annual Scientific Meeting, November 11–16, 2001. San Francisco, CA. Abstract 1316.
47. Foeldvari I., Kruger E., Schneider T. Acute, non-obstructive, sterile cholecystitis associated with etanercept and infliximab for the treatment of juvenile polyarticular rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2003. — № 62. — P. 908–909.
48. 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.
49. Armbrust W., Kamphuis S.S., Wolfs T.W. et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol.* — 2004. — № 43. — P. 527–529.
50. 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.
51. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М., и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 2. — С. 20–30.
52. 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.
53. Долгополова А., Бисярина В., Алексеев А. // Вопросы ревматологии. — 1979. — № 4. — P. 3–7.
54. Arnet F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1988. — V. 31. — P. 315–324.
55. Чичасова Н.В., Насонова М.Б., Степанец О.В., Насонов Е.Л. Основные подходы к оценке активности ревматоидного артрита // *Тер. арх.* — 2002. — № 5. — P. 60–63.
56. Van der Heijde D.M.F.M., Van't Hof M.A., Reil PL.C.M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of disease activity score // *Ann. Rheum. Dis.* — 1990. — № 49. — P. 916–920.

## Оригинальная статья

**Е.В. Деева, Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.В. Шевелева**

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

# Сравнительная характеристика клинической эффективности пимекролимуса при легком и среднетяжелом атопическом дерматите у детей

В СТРУКТУРЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТЕЙ МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ВЕДУЩУЮ ПОЗИЦИЮ ЗАНИМАЕТ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (АТД). ОДНИМ ИЗ ПОСЛЕДНИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДЛОЖЕННЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ, ЯВЛЯЕТСЯ ИНГИБИТОР КАЛЬЦИНЕВРИНА ПИМЕКРОЛИМУС (ЭЛИДЕЛ, КРЕМ 1%). В ОТКРЫТОМ, ПРОСПЕКТИВНОМ, РАНДОМИЗИРОВАННОМ, СРАВНИТЕЛЬНОМ (В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ) ИССЛЕДОВАНИИ ИЗУЧАЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИМЕКРОЛИМУСА У ДЕТЕЙ ( $N = 60$ ) В ВОЗРАСТЕ ОТ 3 МЕС ДО 7 ЛЕТ С ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТД. ПОКАЗАНО, ЧТО ПИМЕКРОЛИМУС ПРИ СОБЛЮДЕНИИ РЕГУЛЯРНОГО ДЛИТЕЛЬНОГО РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВЕН В ТЕРАПИИ ЛЕГКОГО АТД (ИНДЕКС TIS < 17 БАЛЛОВ), ТОГДА КАК ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ — У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ АТД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ПИМЕКРОЛИМУС, ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ЛЕЧЕНИЕ.

55

### Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАМН,  
заслуженный деятель науки России,  
проректор по научной работе  
и последипломной подготовке  
Сибирского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 634050, Томск,  
ул. Московский тракт, д. 2,  
тел. (499) 134-14-94  
Статья поступила 16.11.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Ведущую позицию в структуре аллергических болезней детей младшей возрастной группы занимает атопический дерматит (АтД). Распространенность этого заболевания в разных популяциях колеблется от 1 до 20%, а в течение первого года жизни достигает 60% [1]. Начинаясь в раннем возрасте, АтД сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет, оказывая неблагоприятное воздействие на физическое развитие детей, резко снижает качество их жизни, приводит к социальной дезадаптации [2].

В большинстве случаев АтД является одним из первых клинических проявлений атопии, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями кожи в детском возрасте. При манифестации дерматита в первые 3–4 года жизни риск реализации бронхиальной астмы и аллергического ринита составляет 20–30% и возрастает при сочетании с дополнительными факторами риска [3].

В настоящее время концепция АтД основывается на представлении о персистирующем воспалении в коже, следствием которого являются типичные

**E.V. Deeva, L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.V. Shevelyova**

Siberian State Medical University, Tomsk

**Comparison of clinical activity of pimecrolimus in pediatric patients with mild and moderate atopic dermatitis**

ATOPIC DERMATITIS (AD) IS PREVALENT DISEASE IN YOUNGER CHILDREN. CALCIUM INHIBITOR PIMECROLIMUS (ELIDEL, CREAM 1%) IS THE LATEST ANTI-INFLAMMATORY DRUG OFFERED FOR MANAGEMENT OF AD. THE ACTIVITY OF PIMECROLIMUS WAS EVALUATED IN OPEN, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, COMPARISON TRIAL, ON 60 CHILDREN (AGE FROM 3 MONTHS TO 7 YEARS) WITH MILD AND MODERATE AD. PIMECROLIMUS WAS MORE EFFECTIVE IN MANAGEMENT OF MILD AD ON THE ASSUMPTION OF REGULAR USE OF DRUG (TIS < 17), AND TOPICAL CORTICOSTEROIDS WERE EFFECTIVE IN PATIENTS WITH MODERATE AD.

**KEY WORDS:** CHILDREN, ATOPIC DERMATITIS, PIMECROLIMUS, TOPICAL CORTICOSTEROIDS, MANAGEMENT.

клинические проявления болезни (зуд, гиперемия, шелушение и др.). Важную роль в формировании и поддержании хронического аллергического воспаления играют высокий уровень провоспалительных цитокинов — таких как интерлейкин (ИЛ) 4, 5, гиперпродукция иммуноглобулина (Ig) E, изменение состава поверхностной гидролипидной пленки кожи, нарушение соотношения провоспалительных клеток в очаге поражения (степень клеточной инфильтрации в «кожном окне») [4, 5].

Современная стратегия терапии АтД у детей направлена на снижение интенсивности воспаления в коже, что предполагает применение целого ряда медикаментозных средств — в зависимости от выраженности симптомов и ответа на терапию. Важное место в лечении АтД у детей занимают топические кортикостероиды, увлажняющие средства и антигистаминные препараты. Использование такого фармакотерапевтического комплекса у пациентов с дерматитом позволяет эффективно купировать обострение болезни. При отсутствии эффекта от лечения рекомендован оральный прием системных кортикостероидов. В последние годы появились данные об использовании цитостатических препаратов при тяжелом АтД [4, 6]. Данные Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования АтД (360 детей, 9 исследовательских центров) демонстрируют, что не более половины больных применяют указанный выше режим (топические кортикостероиды в комбинации с увлажняющими средствами и антигистаминными препаратами) для лечения обострений [6]. При этом многие больные АтД применяют исключительно антигистаминные препараты и увлажняющие средства, что связано со стериоидофобией [2, 4, 7]. Таким образом, несмотря на то, что существует эффективная терапия обострений АтД у детей, в реальной клинической практике отсутствует подход к ведению пациентов с АтД, направленный на долговременную профилактическую терапию, позволяющую предотвратить рецидивы болезни.

Одним из современных противовоспалительных средств, предложенных для долговременной терапии АтД у детей, является ингибитор кальциневрина пимекролимус. Данные, приведенные в Национальном исследовании АтД у детей, демонстрируют, что доля пациентов, получающих пимекролимус по поводу АтД, не превышает 13% всей популяции. При этом в 37% случаев препарат назначается с нарушением показаний (при тяжелом АтД), а более 50% детей применяют его с нарушением аппликационного режима (вместо регулярного длительного использования — эпизодическое применение) [8]. В связи с этим следует признать необходимым проведение специальных исследований для отработки клинических рекомендаций по применению пимекролимуса в педиатрической практике. Целью настоящего исследования было изучение эффективности пимекролимуса в виде 1% крема у детей, больных легким и среднетяжелым АтД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с подтвержденным диагнозом легкого и среднетяжелого АтД (диагноз верифицирован в соответствии с программой «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 г.) [2].

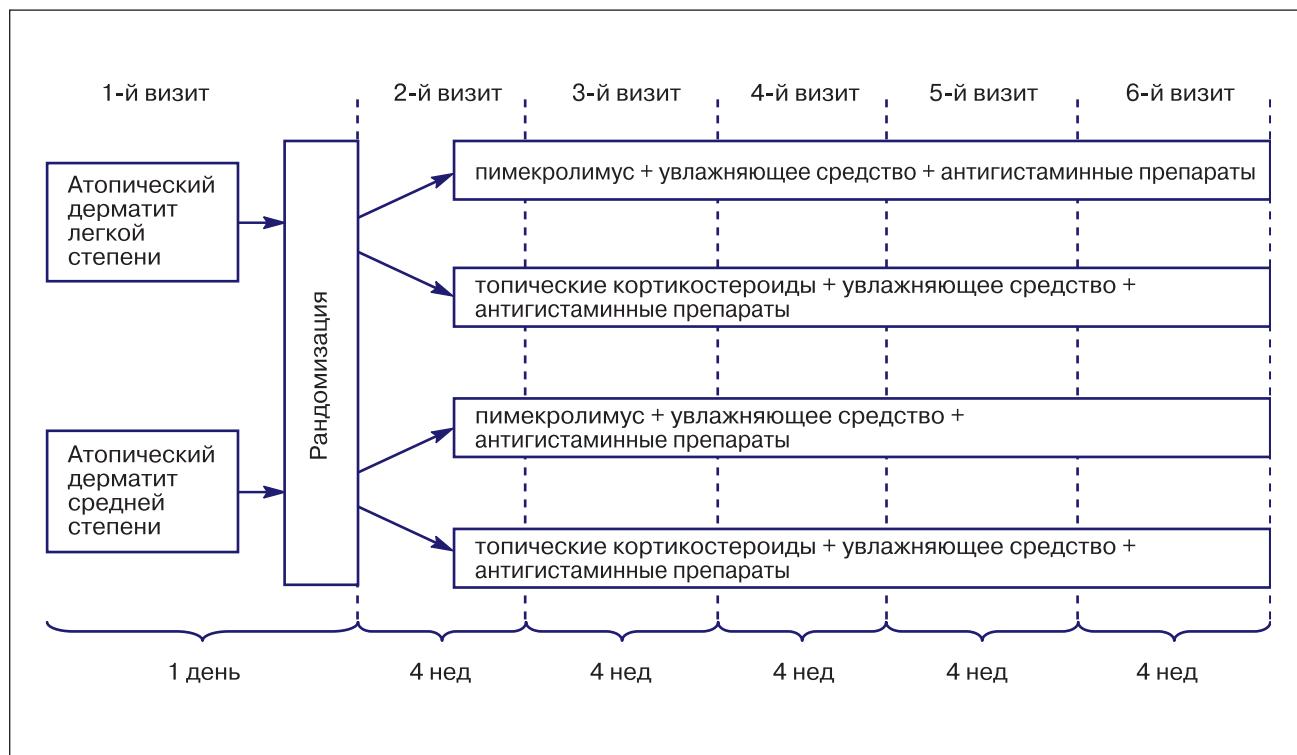
Открытое проспективное, рандомизированное сравнительное (в параллельных группах) исследование с контролем по исходным показателям. Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол заседания № 560 от 16.01.07). Родители всех пациентов подписывали информированное согласие.

Критериями включения детей в исследуемые группы служили: амбулаторный и стационарный режим лечения, возраст от 3 мес до 7 лет; наличие ранее подтвержденного диагноза АтД, не получавшие в течение последнего месяца, предшествовавшего включению терапии, адекватной степени тяжести АтД; присутствие в анамнезе (в течение последнего года) значений общего IgE в сыворотке крови не менее 150 МЕ/мл; индекс TIS (Three Item Severity score) (на момент включения) не менее 5 баллов; комплаентные пациенты (а также родители или официальные опекуны), подписавшие информированное согласие, способные адекватно оценивать свое состояние, состояние ребенка и своевременно заполнять дневник самонаблюдения.

При включении в исследование, вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений АтД при 1-м визите всем пациентам назначался цетиризин в дозе, соответствующей возрасту (в соответствии с официальной инструкцией к препаратуре). Дополнительно, у всех детей применяли увлажняющий крем декспантенол (рис. 1). При 1-м визите устанавливалось соответствие пациента критериям включения, подписывалось информированное согласие, осуществлялась рандомизация, сбор анамнеза, клиническое обследование (TIS, шкалы симптомов). На 2-м и последующих визитах проводилось повторное клиническое обследование (TIS, шкалы симптомов) с контролем эффективности лечения. В случае необходимости увеличения объема противовоспалительной терапии из-за отсутствия эффекта от лечения в течение 5 дней пациент исключался из исследования и его данные в рамках этой публикации не анализировались.

Все пациенты, включенные в исследование были рандомизированы в следующие фармакотерапевтические группы: 1-я — 30 пациентов с легким АтД, 2-я — 30 пациентов с АтД средней степени тяжести. В каждой группе были выделены 2 подгруппы по 15 больных: А — леченные топическими кортикостероидами (мазь метилпреднизолона ацепонат 0,1%); Б — получавшие 1% крем пимекролимуса (Элидел, Новартис Фарма, Швейцария).

Эффективность лечения оценивали с учетом выраженности изменений клинических симптомов АтД за предыдущие 4 нед. С этой целью использовали шкалу TIS, по результату применения которой с использованием формулы  $A/5 + 7 \times B/2 + C$  рассчитывался соответствующий индекс, где А — площадь поражения кожных покровов. Оценка распространенности кожного процесса выражается в процентах (параметр А) и рассчитывается по правилу «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи). Для определения параметра В (интенсивность клинических проявлений) подсчитывали выраженность 6 признаков (эрitemа, отек/папулы, корки/мокнатие, экскориации,

**Рис. 1.** Схема исследования

57

лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие признака, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко; дробные значения не допускались). Оценку симптомов проводили на участке кожи с максимальной выраженностью. Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов. Параметр С не принимали во внимание, учитывая невозможность четкой субъективной оценки ребенком данной величины.

Кроме того, для оценки эффективности лечения использовалась шкала симптомов, включавшая субъективную оценку родителями интенсивности клинических проявлений заболевания (гиперемия, папула, корки, расчесы, сухость кожи и зуд) у ребенка по 4-балльной шкале, где 0 баллов — отсутствие симптома; 1, 2 и 3 — симптом слабо, умеренно и резко выражен. Методика расчета среднего суммарного балла по всем симптомам ( $M$ ) в течение 4 нед:  $M = (\Sigma C_1 + C_2 \dots C_6)/6$ , где  $C = (\Sigma S_1 + S_2 \dots S_n)/n$ ,  $n$  — число пациентов в исследуемой группе (6 — число описываемых параметров). Методика расчета суммарного балла ( $S$ ) для одного симптома в течение 4 нед:  $S = \sum s_1 + s_2 \dots s_{28}$ , где  $s$  — интенсивность проявления симптома за 1 день в баллах (28 — количество дней в месяце).

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  ошибка среднего. Различия средних значений независимых переменных определяли с помощью U-теста Манна–Уитни, зависимых переменных —

критерия Вилкоксона. Разницу средних значений считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

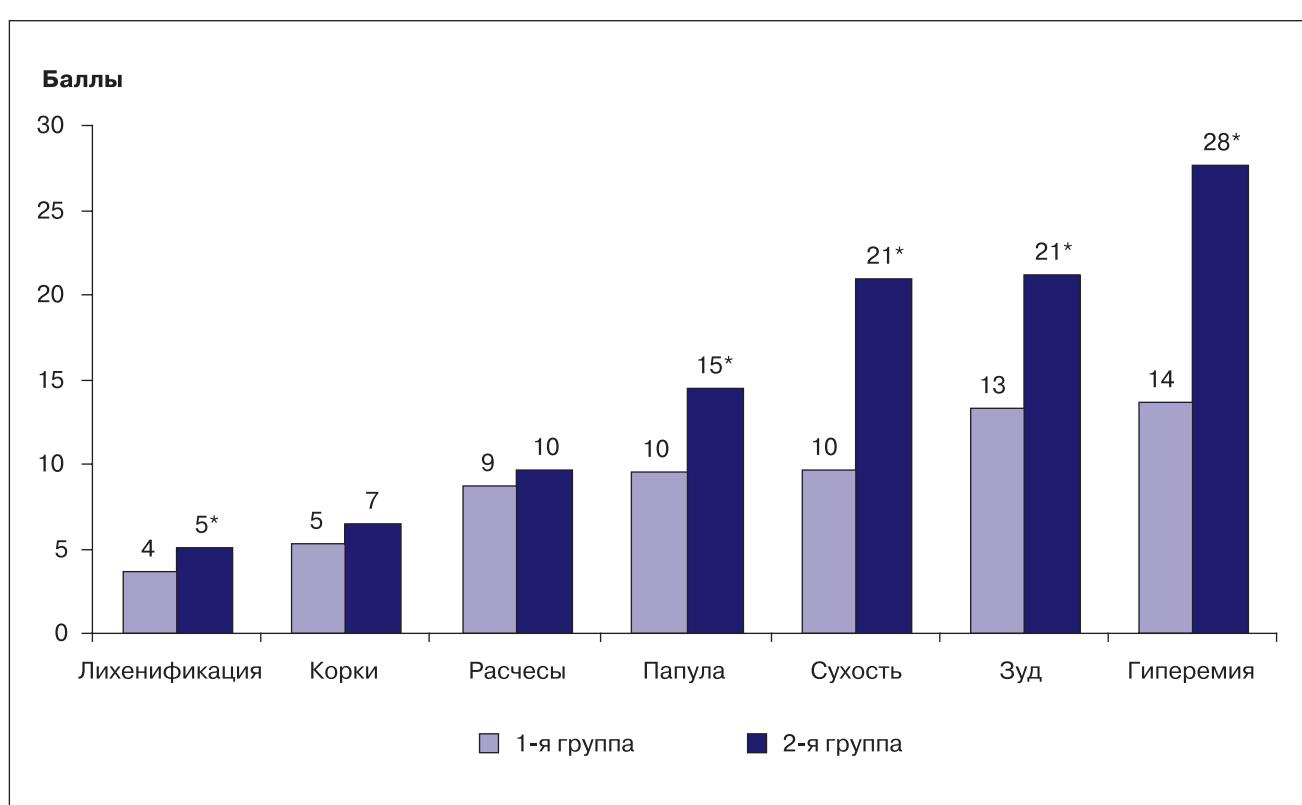
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство (67,5%) пациентов характеризовались отягощенным аллергологическим анамнезом (аллергическое заболевание у родственников 1-й степени родства), в том числе, в 38,5% случаев хотя бы один из родителей страдал бронхиальной астмой. Пациенты с легким и среднетяжелым АтД были сопоставимы по возрасту и длительности анамнеза АтД. У всех пациентов в анамнезе отмечались частые обострения болезни (в среднем до 4 раз в течение последнего года; см. табл.). Число госпитализаций по поводу АтД было сопоставимым в исследуемых группах и составило в среднем  $1,0 \pm 0,1$  за предшествовавшие 12 мес. Однако группы значимо различались по интенсивности кожных проявлений болезни — величине индекса TIS, уровню сывороточного IgE, числу эозинофилов в периферической крови.

При сравнительной оценке выраженности симптомов АтД в последние 4 нед до включения в исследование установлено, что у пациентов со среднетяжелым АтД зуд, сухость кожи, лихенификации, папулезный характер высыпаний и гиперемия, были более интенсивными, чем у детей с легким течением заболевания ( $p < 0,05$ ; рис. 2). Статистически значимых различий выраженности таких проявлений дерматита, как расчесы и корки, между группами сравнения обнаружено не было. Следует отметить, что наибольшее беспокойство пациенты испытывали из-за зуда, сухости кожных покровов и гиперемии вне зависимости от тяжести течения болезни (см. рис. 2).

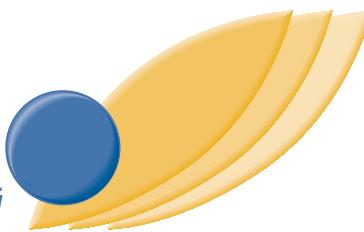
**Таблица.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	вся группа	подгруппа А	подгруппа Б	вся группа	подгруппа А	подгруппа Б
Возраст, годы	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,9	1,9 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,9	2,2 ± 0,8
Пол (м/д), абс.	13/17	7/8	6/9	14/16	7/8	7/8
Длительность АтД, годы	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,3	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,7	1,8 ± 0,8
Индекс TIS, баллы	17,1 ± 0,6	17,7 ± 0,6	16,3 ± 1,2**	32,8 ± 1,3*	32,7 ± 1,5*	33,1 ± 3,0*,**
Госпитализации за предшествующий год, абс.	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
Обострения за предшествующий год, абс.	3,9 ± 0,8	4,3 ± 1,2	3,3 ± 0,7	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,4	2,8 ± 0,5
Сывороточный IgE, МЕ/мл	254 ± 106	361 ± 191	129 ± 45	376 ± 74*	379 ± 88	368 ± 152*
Эозинофилы крови, %	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,8	3,8 ± 1,0	6,0 ± 0,9*	5,2 ± 1,0	8,2 ± 1,5

**Примечание:**\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие при сравнении с показателем в 1-й группе;\*\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие при сравнении показателей в подгруппах.**Рис. 2.** Выраженность симптомов атопического дерматита (по шкале симптомов), за последние 4 нед до начала исследования**Примечание:**\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) различие при сравнении с показателем в группе пациентов с легким атопическим дерматитом (1-я группа).

Средний суммарный балл по шкале симптомов через 20 нед терапии (6-й визит) был достоверно меньше исходного вне зависимости от тяжести течения болезни и выбранного фармакотерапевтического режима (рис. 3). Вместе с тем, суммарный балл по шкале симпто-

мов в результате терапии препаратом пимекролимус в группе пациентов с легким АтД был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) чем у детей, получавших топические кортикостероиды. Значимое уменьшение данной величины в группе пациентов с легким АтД, получавших пимекроли-



**Нестероидный**  
**ЭЛИДЕЛ**  
 (пимекролимус) крем 1%

**Атопический дерматит под контролем**



*... Теперь у нас  
есть решение*



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



Полную информацию о препарате можно получить в 000 «Новартис Фарма» по адресу:  
 115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.  
 Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

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

мус, отмечено уже через 12 нед терапии (визит 4). В случае применения пимекролимуса и топических кортикоидов у детей со среднетяжелым АтД значимых различий величины суммарного балла по окончании лечения (через 20 нед, 6-й визит) не выявлено.

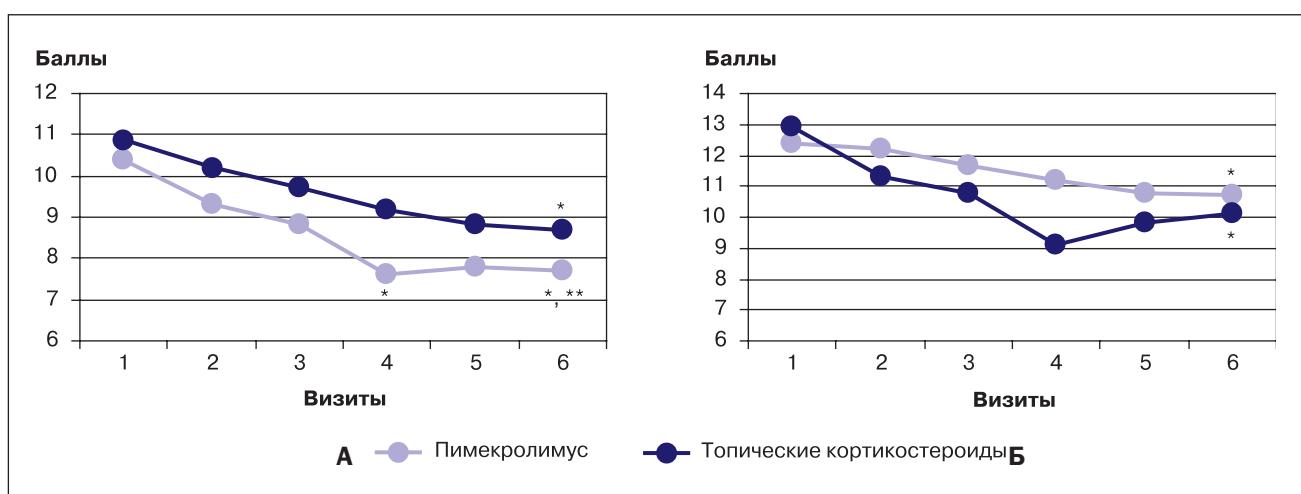
При сравнительном анализе изменения интенсивности зуда через 20 нед терапии (6-й визит) отмечено достоверное уменьшение выраженности указанного симптома у всех детей, вне зависимости от тяжести течения болезни или схемы лечения (рис. 4).

Анализ продолжительности симптомов дерматита показал, что при легком АтД достоверных различий в сроках

купирования зуда, сухости и гиперемии в группах сравнения нет (рис. 5). Так, исчезновение зуда и гиперемии было зафиксировано не позднее 2-го дня, а такой симптом, как сухость кожных покровов, был купирован уже к 3-му дню лечения. При анализе эффективности терапии у пациентов 2-й группы (среднетяжелый АтД), купирование таких симптомов, как сухость кожи и гиперемия происходило у пациентов леченных топическими кортикоидами. При этом значимых различий в длительности зуда в группах сравнения не обнаружено.

В результате проведенного 20-недельного лечения обострение АтД было отмечено у 87% детей с легким те-

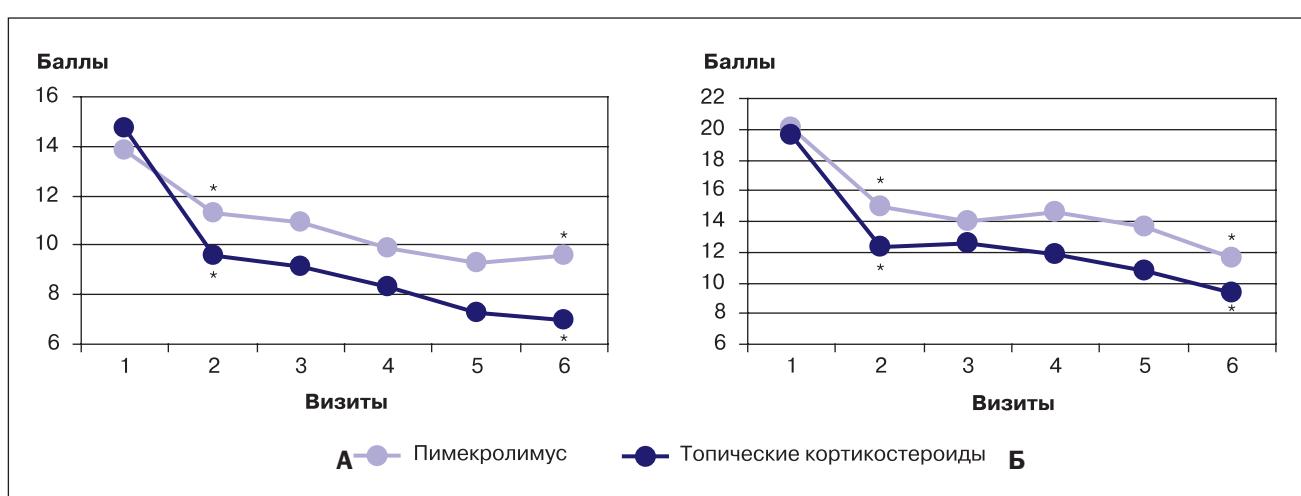
**Рис. 3.** Динамика выраженности симптомов атопического дерматита (суммарный балл по шкале симптомов) у детей с легким атопическим дерматитом (А) и среднетяжелым АтД (Б) на фоне разных фармакотерапевтических режимов



Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической группы;  
\*\* —  $p < 0,05$  при сравнении разных фармакотерапевтических групп в рамках одного визита.

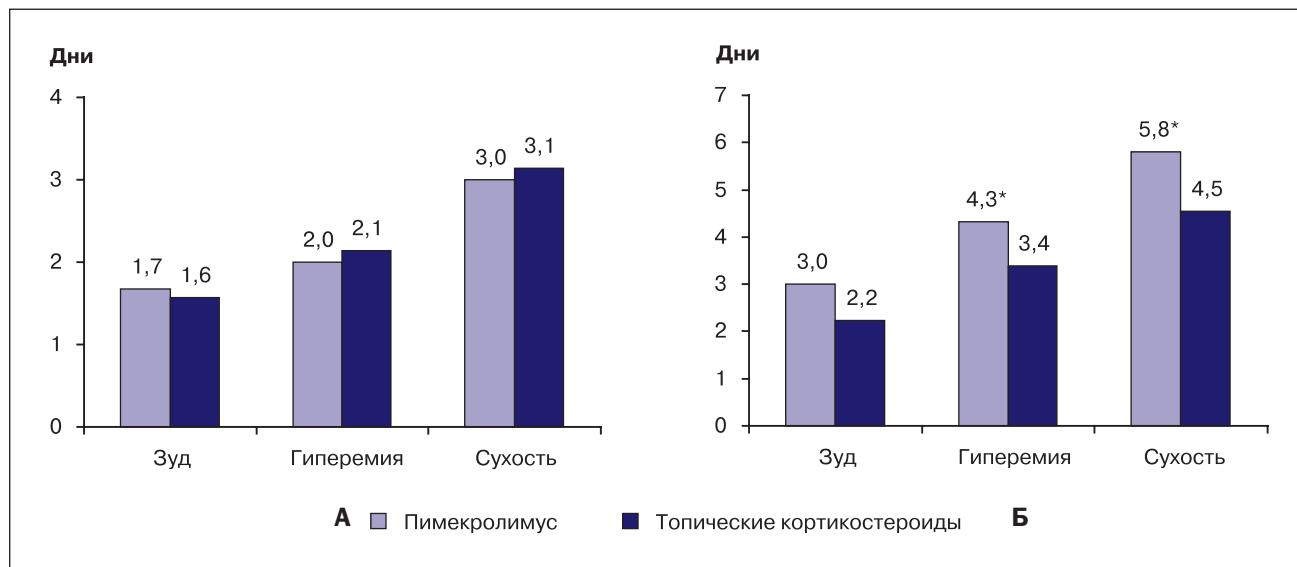
**Рис. 4.** Изменение выраженности симптомов (зуд по шкале симптомов) у детей с легким (А) и среднетяжелым (Б) атопическим дерматитом в результате лечения



Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической группы

**Рис. 5.** Длительность симптоматики у пациентов с легким (А) и среднетяжелым (Б) атопическим дерматитом в зависимости от фармакотерапевтического режима



Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем у пациентов, получавших топические кортикостероиды.

чением заболевания, получавших топические кортикостероиды. В группе детей, получавших пимекролимус, обострение заболевания регистрировалось только в каждом пятом случае (20%,  $p = 0,038$ ). Среди пациентов со среднетяжелым АтД частота обострений на момент 6-го визита (окончание лечения) в подгруппах была одинаковой (87%).

Полученные в рамках проведенного исследования результаты демонстрируют наличие выраженных клинических проявлений АтД у детей, не получавших адекватной противовоспалительной терапии. Назначение фармакотерапии сопровождалось снижением суммарного балла по шкале симптомов и уменьшением индекса TIS. Однако, описанные изменения зависели от выбранного фармакотерапевтического режима, тяжести течения болезни и возраста пациента. Установлено, что применение препа-

рата пимекролимус наиболее оправдано при легких формах АтД (баллы по TIS < 17), в том числе и в связи с более низкой частотой обострений заболевания при длительном применении препарата. Такие результаты, по всей видимости, связаны с регулярным аппликационным режимом нанесения пимекролимуса, тогда как топические кортикостероиды чаще применяют эпизодически, коротким курсом или при терапии по требованию. Важным является факт отсутствия значимых различий по времени исчезновения симптомов (зуд, сухость, гиперемия) при легком АтД на фоне разных режимов лечения. При среднетяжелом АтД препаратами первой линии остаются топические кортикостероиды. Пимекролимус в таких случаях остается препаратом выбора при лечении поражений, локализованных на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки кожи, аногенитальная область).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atop dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // Allergy. — 2006. — V. 61, № 8. — P. 969–987.
2. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика / Научно-практическая программа // Союз педиатров России. — М., 2004. — С. 52.
3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — М., 2004. — С. 46.
4. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра / Согласительный документ ассоциации детских аллергологов — иммунологов России. — М., 2004. — С. 96.
5. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и др. Атопический дерматит у детей. — Тверь: Триада, 2003. — С. 34.
6. Hoare C., Williams H., Li Wan Po. Systematic review of treatments for atopic eczema // Health Technol Assess. — 2000. — V. 4, № 37. — P. 1–187.
7. Jan V., Vaillant L., Bressieux J. et al. Short-term cyclosporin monotherapy for chronic severe atopic eczema // Eur. J. Dermatol. — 1999. — V. 9, № 8. — P. 615–617.
8. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 3–10.

## Оригинальная статья

**В.М. Шайтор, И.Ю. Мельникова, А.И. Сафонова**

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# Факторы риска развития синкопальных состояний у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения центральной нервной системы

ПРОВЕДЕНО КОМПЛЕКСНОЕ КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ 102 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 4 ДО 16 ЛЕТ С ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС. ИЗ НИХ 25 — С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ. ПРИ ОТБОРЕ БОЛЬНЫХ БЫЛИ ИСКЛЮЧЕНЫ ДЕТИ С ГРУБОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЦНС, СОМАТОГЕННЫМИ И КАРДИОГЕННЫМИ СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ФАКТОРАМИ РИСКА ВОЗНИКОВЕНИЯ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ЯВЛЯЮТСЯ: ИСХОДНО НИЗКАЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СНИЖЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ДЕФИЦИТ ПУЛЬСОВОГО КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ ИСХОДНО И ПРИ НАГРУЗКЕ, ПРИЗНАКИ СТЕНОЗА ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ СО СНИЖЕНИЕМ СКОРОСТИ КРОВОТОКА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ, ПО ПАРАМЕТРАМ ОМЕГАМЕТРИИ И ПРОБЫ ШТАНГЕ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС, СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА.

62

### Контактная информация:

Шайтор Валентина Мироновна,  
педиатр-невролог высшей  
квалификационной категории,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры неотложной медицины  
Санкт-Петербургской медицинской  
академии последипломного образования  
Адрес: 197000, Санкт-Петербург,  
ул. Яхтенная, д. 4,  
тел. (812) 588-43-11  
Статья поступила 21.09.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Синкопальные состояния, по данным популяционных исследований, регистрируются у 5–15% детей [1]. Причины и механизмы некоторых синкопальных состояний по-прежнему остаются недостаточно изученными, несмотря на появление новых диагностических возможностей, позволяющих прогнозировать развитие пароксизмальных состояний неэпилептического происхождения у детей [2–4]. Далеко не всегда удается установить причину синкопальных состояний даже на госпитальном этапе, так как обморок у детей часто не является прямым следствием заболеваний сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем, а существующие методы нейровизуализации не позволяют достоверно выявить изменения функционального характера [5, 6]. Синкопальные состояния у детей являются одним из отдаленных последствий перинатального повреждения ЦНС, так как перенесенная перинатальная гипоксия головного мозга приводит к метаболическим нарушениям, повреждению нейронов и, как следствие, к незрелости центральных регуля-

**V.M. Shaytor, I. Y. Mel'nikova, A.I. Safronova**

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

**Risk factors of syncopal state in pediatric patients with long-term effects of perinatal lesion of central nervous system**

COMPLEX CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGIC EXAMINATION OF 102 CHILDREN (AGE 4–16 YEARS) WITH VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY AS A RESULT OF PERINATAL LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) WAS PROVIDED IN THIS TRIAL. 25% OF PATIENTS (N = 25) HAD SYNCOPAL STATE (SS). CRITERIA OF EXCLUSION OF PEDIATRIC PATIENTS FROM TRIAL WERE ROUGH ORGANIC CNS DISORDERS, SOMATOGENIC AND CARDIOGENIC SS. RISK FACTORS OF SS WERE: INITIALLY LOW BIOELECTRIC ACTIVITY AND DECREASE OF COMPENSATORY FUNCTION OF CEREBRAL CORTEX, INITIAL AND LOADING PULSE VOLUME DEFICIT IN VERTEBROBASILAR POOL, STENOSIS OF VERTEBRAL ARTERIES WITH DECREASE OF BLOOD VELOCITY DURING FUNCTIONAL TESTS, OMEGAMETRY AND STANGE'S TEST DATA.

**KEY WORDS:** CHILDREN, PERINATAL LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM, SYNCOPAL STATE, RISK FACTORS.

торных механизмов, снижению адаптации и компенсации ЦНС в условиях повышенных требований к ней [4, 7]. Частота перинатальной патологии в российской популяции детей, по данным разных авторов, составляет около 60% [4]. Примерно в 90% случаев перинатальные повреждения гипоксически-ишемического генеза имеют легкую или среднюю степень тяжести [2, 7–9]. Проявляются они стерой клинической картиной и, как правило, поздно диагностируются. Однако даже при минимальных пренатально обусловленных проявлениях церебральной дисфункции у новорожденных, в последующем у ребенка, формируются разнообразные вегето-неврологические и психосоматические синдромы. Они чаще легкой степени тяжести, но, обычно, хронического течения с признаками слабо выраженной диффузной неврологической симптоматики. Одним из возможных отдаленных последствий перинатального повреждения нервной системы являются неврогенные синкопальные состояния, составляющие 90% всех подобных состояний. Они редко представляют непосредственную угрозу для жизни, однако пагубно влияют на ее качество.

В последние годы в структуре неврогенных синкопальных состояний у детей и подростков превалируют дисциркуляторные состояния (до 21%), обусловленные острой вертебрально-базилярной сосудистой недостаточностью. По некоторым данным вертебрально-базилярные нарушения составляют 25–30% среди всех причин нарушений мозгового кровообращения (НМК); из них 70% являются преходящими [10–13]. В 65% случаев это связано с поражением экстракраниальных отделов позвоночных артерий. Синкопальные состояния наиболее часто встречаются у детей с церебральной дисфункцией и недостаточностью кровоснабжения головного мозга в вертебрально-базилярном бассейне вследствие патологии краиновертебральной области. Удельный вес фазы декомпенсации вертебрально-базилярной недостаточности в виде синкопальных состояний составляет от 25 до 30% случаев [14, 15].

Актуальность изучения проблемы синкопальных состояний связана не только с высокой распространенностью данной патологии, но также и с ростом числа детей, перенесших перинатальные повреждения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, «омоложением» патологии позвоночника — ранними деформациями, остеохондрозами позвоночника, манифестными проявлениями вегетососудистой дистонии, синдромом хронической усталости на фоне энергодефицитного состояния головного мозга [3, 7, 15–17, 19]. При этом церебрастенические расстройства, по данным разных авторов, отмечаются с частотой от 36–42 до 55–70% [2].

В настоящее время комплексных исследований, направленных на изучение механизмов формирования, ранней диагностики, профилактики и своевременного лечения детей с синкопальными состояниями и другими последствиями перинатальной патологии ЦНС, явно недостаточно. Многолетними исследованиями доказано, что перинатальные нарушения ЦНС обусловливают снижение компенсаторно-приспособительных возможностей организма детей с момента рождения и определяют плохую переносимость информационных нагрузок и любых других стрессорных воздействий в последующие периоды развития ребенка. Это особенно заметно при переходе от дошкольного к школьному возрасту, что и создает угрозу дезадаптации на ранних этапах социализации ребенка [7, 9]. В этой связи для предотвращения риска ма-

# Пантогам®

◆ Широкий спектр фармакотерапевтического действия

◆ Новые возможности в лечении и профилактике пограничных нервно-психических расстройств у детей и взрослых

◆ Эффективность, проверенная временем



**ООО«ПИК-ФАРМА»**

129010, Москва,  
Спасский тупик., д. 2, стр. 1,  
тел.: (495) 925-57-00  
тел./факс: (495) 680-43-19,  
(495) 680-76-46

[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru),  
e-mail:pikfarma@pikfarma.ru



нифекций отдаленных последствий перинатального повреждения ЦНС в виде синкопальных состояний необходимо определить минимально достаточный, неинвазивный и доступный комплекс диагностических мероприятий с разработкой критериев диагностики высокого риска возникновения синкопальных состояний у детей. Целью настоящего исследования явилась разработка критериев раннего определения риска возникновения синкопальных состояний у детей с церебральной дисфункцией перинатального генеза и вертебрально-базилярной недостаточностью.

### **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Для выявления возрастных и половых особенностей встречаемости синкопальных состояний у детей проведен анализ 159 карт вызовов врачей скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга к детям с синкопальными состояниями за 2004–2006 гг.

Проведено комплексное обследование 102 больных в возрасте от 4 до 16 лет с церебральной дисфункцией перинатального происхождения гипоксически-ишемического или травматического генеза. Учитывали наличие жалоб на головную боль, головокружения, быструю утомляемость, нарушения сна, эмоциональную лабильность, нарушение внимания, ухудшение успеваемости, зрительные нарушения, боли в области шеи и затылка, эпизоды синкопальных состояний в анамнезе, включая приступы внезапных падений без потери сознания и мигренозные приступы с тошнотой и рвотой.

Все обследуемые дети были разделены на 3 группы: основную и две контрольные. В основную группу вошли 25 детей (17 девочек и 8 мальчиков), страдающих синкопальными состояниями на фоне вертебрально-базилярной недостаточности и церебральной дисфункции. В 1-ю контрольную группу были включены 20 детей (12 девочек и 8 мальчиков) с вертебрально-базилярной недостаточностью и церебральной дисфункцией, но без синкопальных состояний, во 2-ю контрольную группу — 21 относительно здоровый ребенок (12 девочек и 9 мальчиков), со слабо выраженным последствиями перинатальной энцефалопатии.

Обследование детей основной группы проводилось в течение 72 ч от момента развития синкопальных состояний, остальных — в период наибольших клинических проявлений. На этапах обследования из основной группы были исключены 4 ребенка с грубой органической патологией ЦНС (объемный процесс головного мозга), 6 — с эпилепсией, 7 — с соматогенными синкопальными состояниями, в том числе 5 — с кардиогенными. Из группы сравнения были также исключены 19 детей, которым не был проведен весь комплекс диагностических мероприятий.

Протокол исследования включал анализ клинико-анамнестических и неврологических показателей, а также нейрофизиологическое обследование с помощью электроэнцефалографии, эхоэнцефалографии, ультразвуковой допплерографии сосудов головы и шеи, реоэнцефалографии, омегаметрии, рентгенографии и пробы Штанге. По показаниям проводили компьютерную томографию головного мозга, магнитно-резонансную томографию (МРТ) в режиме ангиографии. При выявлении косвенных признаков костных и сосудистых краиновертебральных аномалий проводилась МРТ в режиме ангиографии.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 5.5 (StatSoft, США).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Клинико-неврологическое обследование позволило выявить следующие факторы развития отдаленных последствий перинатального повреждения нервной системы. В антенатальном периоде — гестоз у матери (в 24% случаев), фетоплацентарная недостаточность (36%); соматические заболевания матери: анемия (28%), гипертоническая болезнь (8%); внутриутробное инфицирование плода (38%). В интранатальном периоде нарушения родовой деятельности у матери отмечались в 68% случаев, обвитие пуповины вокруг шеи и (или) туловища плода — в 21%, использование акушерского пособия — в 36%, кесарево сечение — в 26%, натальная цереброспинальная травма была установлена у 12% детей. На первом году жизни 79% детей наблюдались неонатологом-неврологом по поводу ишемико-гипоксических субклинических проявлений перинатального повреждения ЦНС. Регулярного лечения, за исключением массажа, эти дети не получали. По данным анамнеза, перинатальные повреждения проявлялись гипертензионным синдромом в 34% случаев, гипертензионно-гидроцефальным — в 26%, синдромом цервикальной недостаточности — в 57% (из них 24% детей были с неврогенной установочной кривошеестью, а также церебрастеническим синдромом и синдромом пирамидной недостаточности, соответственно — 59 и 39%). Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 9 (36%), 8 (40%) и 2 (10%) детей основной, 1-й и 2-й контрольных групп соответственно. Церебрастенический синдром у 17 (68%), 7 (35%) и 1 (5%) ребенка, а синдром сегментарной недостаточности шейного отдела позвоночника — у 11 (44%), 9 (45%) и 3 (14%) детей соответственно. У 6 (24%) детей основной группы наблюдалось сочетание церебрастенического синдрома и синдрома сегментарной недостаточности шейного отдела позвоночника, у 2 (8%) — сочетание гипертензионного синдрома и синдрома недостаточности шейного отдела позвоночника, у 3 (12%) — сочетание всех 3 синдромов. В 1-й контрольной группе превалировало сочетание гипертензионного синдрома с недостаточностью шейного отдела позвоночника — у 6 (30%) детей, у 1 (5%) ребенка церебрастенический синдром сочетался с сегментарной недостаточностью шейного отдела позвоночника, сочетания всех 3 синдромов не было выявлено. У 6 (29%) детей 2-й контрольной группы было выявлено только по одному ведущему неврологическому синдрому.

При анализе 159 карт вызова врача скорой медицинской помощи были обнаружены возрастные и половые особенности развития синкопальных состояний. Так, синкопальные состояния чаще регистрировались у девочек — 97 (61%) случаев. Возрастные пики возникновения синкопальных состояний у мальчиков соответствовали возрасту 7 и 14–15 лет, у девочек — 7 и 11–12 лет (см. рис.).

Увеличение числа синкопальных состояний в возрасте 7 лет связано, вероятно, с незрелостью механизмов центральной нервной регуляции вследствие относительной задержки созревания возрастной биоэлектрической активности коры мозга в период быстрого развития костно-мышечной системы ребенка с перинатальными повреждениями. Известно, что нормальное формирование возрастного электрогенеза зависит от степени тяжести перинатального повреждения ЦНС и достаточности церебрального кровообращения в последующие

**Рис.** Частота встречаемости синкопальных состояний у детей в зависимости от возраста и пола



периоды жизни ребенка. Синкопальные состояния возникают и как результат школьной дезадаптации у детей, функционально не готовых к информационно-стрессовым нагрузкам в школе. Возрастные периоды манифестиации последствий перинатального повреждения ЦНС у мальчиков и девочек (соответственно в возрасте 11–12 лет и в 14–15 лет) совпадают с периодом второго вытяжения и с качественной новой реорганизацией гуморальной и центральный регуляции нервной системы ребенка.

При анализе электроэнцефалограммы наиболее значимыми оказались изменения биоэлектрической активности коры головного мозга, появление пароксизмальной активности при функциональных нагрузках, снижение компенсации (восстановления) активности коры после нагрузок, дисфункция стволовых структур (табл. 1). Так, низковольтная биоэлектрическая активность коры головного мозга, как в фоновом режиме, так и при проведении функциональных нагрузок была обнаружена у 22 (88%) детей основной группы; угнетение основных биоритмов и появление распространенной пароксизмальной эпилептиформной активности в условиях гиперкапнии — у 16 (64%) детей. Это косвенно свидетельствует о гипоксии мозга, что, вероятно, и провоцировало возникновение синкопальных состояний. Показатели биоэлектрической активности коры мозга после функциональной нагрузки в виде фотостимуляции и гипервентиляции в основной группе были значительно снижены у 13 (52%) детей, незначительно снижены у 10 (40%) детей, в норме у 2 (8%) детей. Соответственно в 1-й контрольной группе с указанными вариантами

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика показателей биоэлектрической активности коры головного мозга по данным электроэнцефалографии

Группа	Биоэлектрическая активность, мВ	
	фоновая	после функциональной пробы
Основная	35,2 ± 5,9	63,5 ± 4,4*
1-я контрольная	45,0 ± 2,6	92,3 ± 6,7*
2-я контрольная	58,8 ± 3,8	74,5 ± 3,0*

Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,001$ ) отличие по сравнению с фоновым значением показателя.

восстановления биоэлектрической активности коры мозга было выявлено 3 (15%), 9 (45%) и 8 (40%) детей. Во 2-й контрольной группе достаточная компенсация отмечалась у 91% детей, и лишь в 9% случаях она была незначительно понижена. В качестве критерия риска возникновения синкопальных состояний был установлен уровень фоновой биоэлектрической активности равный 37,5 мВ.

Анализ показателей церебральной гемодинамики с помощью реоэнцефалографии и ультразвуковой допплерографии выявил значительные нарушения в вертебрально-базилярном бассейне, наряду с нормальными показателями в бассейне сонных артерий. Был отмечен дефицит как исходного пульсового кровенаполнения в вертебрально-базилярном бассейне, так и показателей, зарегистрированных при функциональных нагрузках (в виде экстравазальных компрессионных воздействий с ограничением кровотока в позвоночных артериях и ангиоспастическим уменьшением пульсового кровенаполнения) при ротации или запрокидывании головы (табл. 2). Выраженные признаки расстройств венозного кровотока были отмечены у 13 (52%) детей с синкопальными состояниями; слабо выраженные признаки — у 11 (44%) детей. В 1-й контрольной группе затруднение венозного оттока, но без значительных клинических проявлений, наблюдалось в 100% случаев. У детей 2-й контрольной группы только в 8 (38%) случаях было отмечено незначительное нарушение венозного оттока; у 13 (62%) детей нарушений венозного оттока выявлено не было. Тонус сосудов прекапиллярного русла в вертебрально-базилярном бассейне был повышенным у 15 (60%), нормальным у 5 (20%) и снижен у 5 (20%) детей основной группы. У подавляющего числа (90%) детей 1-й группы был отмечен повышенный тонус сосудов, у 1 ребенка выявлен нормальный и еще у 1 — сниженный тонус сосудов прекапиллярного русла. Среди детей 2-й контрольной группы превалировали пациенты с нормальным тонусом со-

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика показателей церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографии ( $p < 0,01$ )

Группа	Дефицит кровенаполнения в вертебрально-базилярном бассейне, %		
	в покое	при поворотах головы	при запрокидывании головы
Основная	18,6 ± 5,1	39,2 ± 3,9	53,8 ± 5,6
1-я контрольная	15,3 ± 7,4	28,8 ± 6,9	48,3 ± 6,4
2-я контрольная	0,1 ± 2,2	8,1 ± 5,2	19,3 ± 7,7

судов — 71%, у части детей — 7 (29%) тонус сосудов был повышен. Высокая частота детей со сниженным тонусом сосудов прекапиллярного русла, вероятно, свидетельствует о хроническом течении вертебрально-базилярной недостаточности, что при вертикальном положении тела создает неблагоприятные условия кровоснабжения стволовых и глубинных подкорковых структур, ответственных за сосудистые, вегетативные и позитонические реакции. Анализ данных реоэнцефалографии при функциональной нагрузке в виде поворотов головы позволила установить, что критерием риска возникновения синкопальных состояний является дефицит кровоснабжения головного мозга, равный 32,5%. Ультразвуковая допплерография сосудов головы выявила асимметрию скорости кровотока по позвоночным артериям у 22 (88%) детей основной группы, 14 (70%) и 3 (14%) пациентов 1-й и 2-й контрольных групп соответственно. При этом коэффициент асимметрии > 30% наблюдался в 52% случаев детей основной группы. У здоровых этот показатель не превышает 15%. Значимое (более чем на 20%) снижение скорости кровотока при поворотах головы выявлено у 24 (96%) детей основной группы и у 16 (80%) 1-й контрольной группы. При этом восстановление скорости кровотока происходит сразу после возвращения головы в срединное положение, что свидетельствует о механическом экстравазальном воздействии на позвоночную артерию. Компрессия позвоночной артерии (повышение скорости кровотока с признаками турбулентности) на уровне С<sub>1</sub>–С<sub>2</sub> выявлена в основной группе — в 48% случаев (у 12 детей), в 1-й контрольной — в 55% (у 11 детей). У детей основной группы повышение индекса сопротивления в позвоночных артериях на стороне поражения отмечено в 32% случаев, и еще у 2 (8%) детей — и в контралатеральной позвоночной артерии. Это свидетельствует о спазме сосудов вертебрально-базилярного бассейна, вероятно, вследствие ирритации позвоночного нерва и симпатического сплетения позвоночной артерии. Наличие признаков затруднения венозного оттока в указанном бассейне обнаружено у 23 (92%) детей основной группы.

В результате проведения пробы Штанге у детей основной группы было обнаружено достоверное снижение устойчивости к транзиторной гипоксии мозга, проявившееся в резком снижении длительности произвольного порогового апноэ до  $19 \pm 1$  с ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствовало об истощении центральных и периферических механизмов регуляции кислородзависимых систем энергообеспечения головного мозга. В группе здоровых детей результаты пробы Штанге были максимальными; длительность произвольного порогового апноэ составила  $65 \pm 12$  с.

Анализ результатов омегаметрии выявил наиболее низкие показатели уровня бодрствования  $\omega$ -потенциала у детей основной группы. При этом, значения  $\omega$ -потенциала составили —  $17 \pm 1$  мВ, что в сочетании с резким снижением устойчивости к транзиторной гипоксии по результатам пробы Штанге свидетельствует о наличии церебрастенического синдрома, ограничении приспособительных возможностей основных регуляторных систем, снижении адаптивных функциональных резервов и неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям.

При проведении рентгенографического исследования и МРТ в краиновертебральной области ротационный подвывих С<sub>1</sub>–С<sub>2</sub> обнаружен у 18 (72%) детей основной групп-

ы, 15 (75%) детей 1-й и 3 (15%) 2-й контрольных групп; нестабильность шейного отдела позвоночника обнаружена у 23 (92%), 18 (90%) и 9 (43%) детей соответственно. Кроме того, только у детей основной и 1-й контрольной групп выявлены костные краиновертебральные аномалии — в 12 (48%) и 7 (35%) случаях, и сосудистые краиновертебральные аномалии — в 9 (36%) и 1 (5%) случае ( $p < 0,05$ ).

Краиновертебральная дисплазия обнаружена в основной группе в виде аномалий зуба (дисплазии, раздвоения) у 7 (28%) детей, ассимиляции атланта с затылочной костью — у 2 (8%) детей, аномалии Кимерли — у 3 (12%) детей. Кроме того, у 11 (44%) обследованных детей основной группы был выявлен хондроз дисков шейного отдела позвоночника.

Мозговые (сосудистые) аномалии развития в основной группе были представлены в виде гипоплазии одной из позвоночных артерий у 5 (20%) детей, извитостью позвоночных артерий — у 3 (12%) и незамкнутостью Виллизиева круга (нефункционирующая правая заднесоединительная артерия) — у 2 (8%) детей. В одном случае гипоплазия произвольного порогового апноэ совпадала с нефункционирующей правой заднесоединительной артерией. У 4 (16%) детей отмечено сочетание сосудистых аномалий с костными краиновертебральными деформациями.

В 1-й контрольной группе краиновертебральные аномалии были представлены в виде аномалии Кимерли у 5 (25%) детей, атланто-окципитальной ассимиляции — у 1 (5%) ребенка и гипоплазии зуба — у 1 (5%) ребенка. В одном случае наблюдалась гипоплазия правой позвоночной артерии.

На основании проведенной клинико-неврологической диагностики в случае выявления выраженной церебральной астении детям проводились комплексные лечебно-профилактические мероприятия, включавшие щадящий режим дня и учебы, лечебный массаж, ЛФК, оздоровительное плавание, лекарственную терапию, по показаниям — мануальную терапию («мягкие» техники), ортопедическую коррекцию шейного отдела позвоночника в дневное время и транскраниальную микрополяризацию по программе коррекции интеллектуально-мнестических функций [16]. Назначение препаратов было индивидуальным с использованием антигипоксантов, нейрометаболических препаратов и витаминотерапии, спазмолитиков, вазоактивных и ноотропных средств.

Наш многолетний опыт работы с детьми с патологией нервной системы перинатального происхождения и проведенное обследование с нейрофизиологическим, динамическим контролем позволили выделить из большой группы ноотропных препаратов — препарат Пантогам (Пантогам, ПИК-ФАРМА, Россия), показания для применения которого соответствуют клиническим проявлениям церебральной астении. Пантогам предпочтительнее давать детям в 1-й половине дня и в сочетании с энерготропным препаратом левокарнитин.

Таким образом, у детей, перенесших гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС в перинатальном периоде, формируется нейрональная «незрелость», что приводит к дефектам центральных регуляторных механизмов. Недостаточность последних создает условия нарушения формирования скелетно-мышечной системы. Это, в свою очередь, усугубляет цереброспинальную дисфункцию, приводит к дефициту кровоснабжения головного мозга в вертебрально-базилярном бассейне, и, следовательно,

к ухудшению питания в первую очередь в зоне дистальных ветвей позвоночных артерий, т.е. в подкорковых участках и корковых полях мозга. Сочетание незрелости регуляторных систем с дефицитом кровоснабжения головного мозга на фоне натально обусловленной травмы, краиновертебральной патологии, цереброспинальной дисфункции определяет тяжесть сочетанной патологии, создает «порочные» круги в патогенезе синкопальных состояний у детей. Это сопровождается нарушением центральной и вегетативной регуляции церебральной и центральной гемодинамики, что может приводить к срыву компенсаторно-приспособительных механизмов ЦНС под воздействием патогенных факторов. Маркером риска возникновения синкопальных состояний является совокупность нейрофизиологических показателей: по данным электроэнцефалографии это низкая исходная биоэлектрическая активность ( $\leq 37,5$  мВ), появление признаков пароксизмальной активности и дисфункции стволовых структур при проведении функциональных проб, снижение компенсаторных возможнос-

тей коры больших полушарий головного мозга; по результатам реоэнцефалографии это дефицит исходного пульсового кровенаполнения в вертебрально-базилярном бассейне 15% и более, а при функциональных нагрузках более 32%; по данным ультразвуковой допплерографии — наличие признаков снижения скорости кровотока при функциональных пробах более чем на 20% и увеличение индекса сопротивления на стороне поражения; по результатам омегаметрии отмечается снижение уровня бодрствования ниже 20 мВ; при пробе Штанге устойчивость к транзиторной гипоксии менее 20 с. Имеется зависимость возникновения синкопальных состояний и патологии шейного отдела позвоночника на уровне  $C_1-C_2$ , краиновертебральных аномалий, нестабильности позвоночно-двигательных сегментов в шейном отделе позвоночника. Наиболее опасными возрастными периодами возникновения синкопальных состояний у детей с церебральной дисфункцией является возраст 7 и 14–15 лет для мальчиков и 7, 11–12 лет — для девочек.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Карлов В.А., Певзнер А.В., Сологубова Т.С. К проблеме дифференциальной диагностики обмороков и эпилептических припадков // Вестник практической неврологии. — 2003. — № 5. — С. 84–87.
- Александрова В.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия у детей. Учебное пособие. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. — С. 48.
- Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 4–6.
- Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — 2001. — С. 640.
- Бондаренко Е.С., Зыков В.П. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия // РМЖ. — 1999. — № 4. — С. 169–173.
- Илюхина В.А., Кожушко Н.Ю., Матвеев Ю.К. и др. Транскраниальные микрополяризации в комплексном лечении задержки речевого и общего психомоторного развития у детей старшего дошкольного возраста // Журн. невропат. и психиатр. — 2004. — № 11. — С. 34–37.
- Илюхина В.А., Шайтор В.М., Кожушко Н.Ю. Транскраниальные микрополяризации в комплексном лечении темповой задержки нервно-психического развития у детей младшего и дошкольного возраста / Материалы научно-практической конференции «Лечебные эффекты центральных и периферических электровоздействий», 5–6 июня 2001. — СПб: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2001. — С. 27–28.
- Кожушко Н.Ю. Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС // Физиология человека. — 2005. — Т. 31, № 1. — С. 5–14.
- Кривощапова М.Н. Сверхмедленные биопотенциалы в изучении особенностей формирования уровней активации лобной и височно-теменной коры у детей 4–7 лет: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2005. — С. 16.
- Пальчик А.Б. Диагноз и прогноз перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1997. — С. 32.
- Пинчук Д.Ю. Клинико-физиологическое исследование направленных транскраниальных микрополяризаций у детей с дисонтогенетической патологией ЦНС: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — Санкт-Петербург, 1997. — С. 42.
- Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. — Казань, 1995. — С. 12.
- Соколов А.Н. Психологические эффекты коррекционно-развивающих занятий в ходе сеансов транскраниальных микрополяризаций у детей с задержкой психического развития: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб., 2005. — С. 22.
- Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 18–19.
- Цехмистренко Т.А., Васильева В.А. Структурные преобразования ассоциативных зон коры больших полушарий как морфологическая основа формирования когнитивных функций мозга человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. — 2001. — Т. 27, № 5. — С. 41.
- Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга / Под ред. О.В. Богданова. — СПб: ИИЦ Балтика, 2006. — С. 223.
- Шайтор В.М., Сафонова А.И., Шайтор И.Н., Камынин Ю.Ф. Способ лечения детей с церебрастеническим синдромом / Патент 2290869 РФ МПК A61H 1/00. — Заявка № 2005119763/14 от 24.06.05: Опубл. 10.01.07, БИПМ № 1; Приоритет 24.06.05. — С. 2.
- Шеповалников А.П., Цицерошин М.Н. Эволюционные аспекты становления интегративной деятельности мозга человека // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, № 9–11. — С. 1187.
- Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горянкова Т.Б. Минимальные дисфункции головного мозга у детей. — СПб.: Салит-Деан, 1999. — С. 124.

## Оригинальная статья

**С.Н. Орлова, А.И. Рывкин**

Ивановская государственная медицинская академия

# Рибомунил в профилактике рецидивов стенозирующего ларинготрахеита у детей

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РИБОМУНИЛ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У 40 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ СТЕНОЗИРУЮЩИМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ, РАЗВИВШИМСЯ НА ФОНЕ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ РИБОМУНИЛА ПОЗВОЛЯЕТ ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННЫЙ У УКАЗАННЫХ ПАЦИЕНТОВ МИКРОБИОЦЕНОЗ НОСО- И РОТОГЛОТКИ, НОРМАЛИЗОВАТЬ ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ И СНИЗИТЬ ПОРОГОВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К ГИСТАМИНУ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СТЕНОЗИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ, РИБОМУНИЛ, ПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ.

68

### Контактная информация:

Орлова Светлана Николаевна,  
доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой инфекционных  
болезней, эпидемиологии и военной  
эпидемиологии лечебного факультета  
Ивановской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 153012, Иваново,  
пр. Ф. Энгельса, д. 8,  
тел. (4932) 38-43-44  
Статья поступила 11.10.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Актуальность проблемы стенозирующего ларинготрахеита, сопровождающего острые респираторные инфекции (ОРИ), обусловлена его высокой распространенностью, стремительно развивающейся клинической картиной заболевания, возможностью развития бактериальных осложнений и наступления летального исхода [1–4]. Отличительной особенностью стенозирующего ларинготрахеита является высокий риск возникновения рецидивов заболевания и, соответственно, необходимость повторных госпитализаций в инфекционный стационар, выполнения болезненных для ребенка процедур и вероятность развития бронхиальной астмы [2, 5–7].

В проведенных ранее исследованиях были получены данные, подтверждающие формирование у детей, страдающих рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом, нарушений микробиоценоза слизистых оболочек респираторного и пищеварительного тракта [8]. Они ведут к формированию хронического вирусно-бактериального воспаления слизистых оболочек, способствующих сенсибилизации организма, дестабилизации гипotalамо-лимбико-ретикулярного комплекса и формированию патологической доминанты. Указанные изменения составляют, по нашему мнению, патогенетическую основу вегетативной дисрегуляции тонуса дыхательных путей, нарушения функции внешнего дыхания и пороговой чувствительности. Это обуславливает персистирующее течение заболевания и обосновывает необходимость включения в комплекс терапии иммуноактивных препаратов, позволяющих корректировать выявленные изменения. Рибомунил, являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, относится к стимуляторам факторов специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, — *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*; при их введении в организм они вызывают образование антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны, входящие в состав рибомунила, стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной

**S.N. Orlova, A.I. Rivkin**

Ivanovo State Medical Academy

**Ribomunyl in prophylactics  
of relapse of stenosing  
laryngotracheitis**

THE ACTIVITY OF RIBOMUNYL IN TREATMENT AND REHABILITATION OF 40 PEDIATRIC PATIENTS WITH RELAPSING STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, DEVELOPED ON THE BASIS OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION WAS INVESTIGATED. TREATMENT WITH RIBOMUNYL RECOVERS MICROBIOCENOSE OF NASOPHARYNX AND FAUCES, NORMALIZES PULMONARY VENTILATION AND DECREASES LIMINAL SENSITIVITY OF RESPIRATORY TRACT TO THE HISTAMINE.

**KEY WORDS:** RELAPSING STENOSING LARYNGOTRACHEITIS, RIBOMUNYL, PROPHYLACTICS, CHILDREN.

активности макрофагов и нейтрофилов, повышении активности факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов (Ig) типа А, интерлейкина 1,  $\alpha$ -интерферона [9].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата рибомунил в комплексном лечении детей, страдающих рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом, развивающимся на фоне ОРИ.

### **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от 8 до 12 лет с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом. Исследование было открытым рандомизированным сравнительным. Лечебно-реабилитационные мероприятия проводились на базе больницы восстановительного лечения № 3 г. Иванова в 2002–2004 гг. Клинический диагноз стенозирующий ларинготрахеит устанавливали в соответствии с классификацией, предложенной В.Ф. Учайкиным, пациентам, имевшим в анамнезе 3 и более эпизода заболевания, развившегося на фоне ОРИ [10].

В начале исследования были сформированы 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 20 детей, получавших базисную терапию, включавшую гипоаллергенную диету, орошение слизистых оболочек верхних дыхательных путей минеральной водой 4 раза в сутки, массаж биологически активных точек на лице ежедневно 3 раза в день и массаж грудной клетки, дыхательную гимнастику, соляные ингаляции; 2-я (основная) группа — 20 пациентов, которым в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий к указанной выше терапии добавляли рибомунил (Pierre Fabre Medicament, Франция). Разовая доза рибомунила составляла 3 таблетки (начинали с 1/3 разовой дозы — 250 мкг) 1 раз в день утром натощак. В 1-й месяц лечения ребенок получал препарат ежедневно в первые 4 дня каждой недели, в течение 3 нед; в последующие 5 мес — в первые 4 дня каждого месяца.

В исследование не включали детей с бронхиальной астмой или респираторным аллергозом. Кроме того, ребенок исключался из исследования в случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препаратов, при нежелании больного или его родителей продолжать лечение.

Эффективность лечения контролировали дважды, спустя 1 и 6 мес после начала терапии, с оценкой длительности ремиссии. Лечение контролировали комплексом клинико-лабораторных и инструментальных исследований: анализировали показатели функции внешнего дыхания (ФВД), определяли пороговую чувствительность дыхательных путей к гистамину, микрофлору респираторного тракта и кишечника до лечения и после него, оценивали уровень оксида азота. Вентиляционную функцию легких исследовали методом компьютерной оценки кривой «поток–объем форсированного выдоха» (SPIROSOFT 3000, Япония). Чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей к гистамину изучали с помощью ингаляционно-привокационного теста. Стандартные растворы медиатора были приготовлены из порошка гистамина фосфата и буферного фосфатного солевого раствора в концентрации 1, 2, 4, 8, 16, 32 мг/мл. Аэрозоль гистамина генерировали при помощи УЗ-ингалятора «Туман», создающего поток газа со скоростью около 8 л/мин с распылением около 200 мг раствора в минуту при размере частиц 0,5–5 мкм. Измерения пиковой скорости выдоха проводили через 30 сек, 1 мин и 5 мин после каждой ингаляции. Тест прекращали, когда пиковая скорость выдоха понижалась на 20% и более и (или) при появлении клинических симптомов ларинго-/бронхоспазма. Результаты представляли в наименьшей концентрации гистамина, вызвавшей клини-

ческие и (или) пикфлюметрические симптомы обструкции дыхательных путей (пороговая концентрация — ПК<sub>20</sub>). Пороговая чувствительность оценивалась следующим образом: при ПК<sub>20</sub> до 2 мг/мл — высокая, от 2 до 4 мг/мл — средняя, от 4 до 8 мг/мл — низкая, свыше 8 мг/мл — нормальная. Микробный пейзаж слизистых оболочек верхних дыхательных путей определяли методами бактериологического исследования. Учитывали не только качественный микробиологический пейзаж, но и его количественные параметры с учетом существующих норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе № 535 от 22.04.85 г. [11]. В соответствии с методическими рекомендациями были приняты следующие нормативы: *S. aureus* — 10<sup>1</sup>–10<sup>2</sup>; *S. haemolyticus* — 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup>; *Enterococcus* — 10<sup>1</sup>–10<sup>2</sup>; *E. coli* — 10<sup>1</sup>–10<sup>2</sup>; *Candida spp.* — 10<sup>1</sup>; *Klebsiella* — 10<sup>1</sup>–10<sup>2</sup>; *Streptococcus* — 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup>; *S. saprophyticus* — 10<sup>1</sup>. Регистрировали только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим критерием и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel v.7.0. for Windows».

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ исходных клинико-демографических характеристик детей, включенных в исследование, показал, что группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст пациентов 1-й группы составил 10 ± 1 год, 2-й группы — 11 ± 1 год), полу (девочек 50 и 40% соответственно), количеству эпизодов стенозирующего ларинготрахеита в анамнезе (4,7 ± 0,3 и 5,8 ± 0,5 соответственно), возрасту возникновения первого случая стенозирующего ларинготрахеита (28 ± 2 и 26 ± 3 мес). К началу исследования катамнез заболевания в группах также достоверно не различался, составив 94 ± 5 и 104 ± 6 мес, соответственно. Указания на кожные проявления атопии имелись у 55 и 60% детей обеих групп. Проведенное исследование показало, что у детей основной группы, получавших дополнительно к базовому комплексу лечебно-реабилитационных мероприятий рибомунил, по окончании курса терапии значительно (по сравнению с контрольной группой) улучшились показатели ФВД (табл. 1). В контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение только 2 параметров ФВД (форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха легких). Показатели, характеризующие пиковую скорость выдоха, вентиляцию дыхательных путей на уровне крупных бронхов, максимальную вентиляцию легких хотя и нормализовались, но продолжали оставаться на нижней границе нормы, отражая неустойчивость вентиляции верхних дыхательных путей и отсутствие резервных возможностей легких. ФВД у пациентов, получавших рибомунил, полностью восстановилась и оставалась стабильно нормальной на протяжении еще 6 мес после начала реабилитационных мероприятий. У детей контрольной группы спустя 6 мес основные показатели, отражающие вентиляцию легких, соответствовали таким же, как и в начале лечебно-реабилитационных мероприятий и характеризовались нарушениями прохождения воздушного потока на уровне трахеи и крупных бронхов, гипервентиляцией — в средних и мелких бронхах, снижением легочного объема, отражающих меньшие резервные возможности респираторного тракта.

Анализ исходной пороговой чувствительности верхних дыхательных путей к гистамину показал, что у 75% детей контрольной и у всех детей основной группы этот показатель был выше нормальных значений (табл. 2). По окончании

базового курса реабилитации (через 6 мес) нормальная или даже низкая чувствительность к гистамину была определена у половины детей контрольной группы, тогда как высокая чувствительность сохранялась у каждого пятого пациента. У большинства детей основной группы нормальная чувствительность к гистамину была зафиксирована уже через 1 мес после начала лечения. Указанная тенденция сохранилась вплоть до конца исследования.

Таким образом установлено, что использование рибомунила в программе реабилитации детей, страдающих рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом, позволяет в ближайшие 1–6 мес восстановить не только адекватную вентиляцию легких, но и снизить исходно высокую чувствительность верхних дыхательных путей к гистамину. Исследования микробиоценоза слизистых оболочек носо- и ротоглотки (табл. 3) у детей, получавших базовую тера-

**Таблица 1.** Изменение показателей ФВД у пациентов с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
ЖЕЛ	81 ± 3	89 ± 3	80 ± 4	77 ± 4	100 ± 1**	99 ± 1**
ФЖЕЛ	70 ± 3	81 ± 3*	77 ± 4	77 ± 4	99 ± 1**	97 ± 3*
ОФВ <sub>1</sub>	75 ± 4	88 ± 3*	77 ± 3	76 ± 4	99 ± 1**	99 ± 2**
ПСВ	72 ± 3	82 ± 4	73 ± 2	79 ± 3	100 ± 1**	99 ± 2**
ИТ	87 ± 3	92 ± 3	87 ± 4	81 ± 3	100 ± 1*	100 ± 2*
МОС <sub>25</sub> , %	78 ± 2	85 ± 3	78 ± 4	79 ± 3	99 ± 1**	101 ± 3**
МОС <sub>50</sub> , %	84 ± 2	88 ± 3	93 ± 3	82 ± 2	98 ± 1*	100 ± 1*
МОС <sub>75</sub> , %	81 ± 3	90 ± 2	97 ± 3	82 ± 4	100 ± 2*	101 ± 2*
МВЛ	75 ± 3	79 ± 3	73 ± 2	75 ± 3	98 ± 1*	98 ± 2*

Примечание:

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с, ПСВ — пиковая скорость выдоха; ИТ — индекс площади; МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> — максимальная объемная скорость на разных уровнях, МВЛ — минутная вентиляция легких.

**Таблица 2.** Изменение пороговой чувствительности дыхательных путей к гистамину у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Пороговая чувствительность	Контрольная группа, % детей			Основная группа, % детей		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
Низкая	—	40	15	—	5	—
Нормальная	25	20	35	—	95	100
Умеренная	50	20	30	50	—	—
Высокая	25	20	20	50	—	—

**Таблица 3.** Изменение микробиоценоза носо- и ротоглотки у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитом в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий

Показатели	Контрольная группа, % детей			Основная группа, % детей		
	исходно	через 1 мес	через 6 мес	исходно	через 1 мес	через 6 мес
<b>Показатели микробиоценоза носоглотки</b>						
Нормальная микрофлора	25	20	25	0	25	100
Дисбиоз I степени	40	50	50	50	25	0
S. aureus монокультура	15	20	20	30	50	0
Дисбиоз II степени	20	10	5	20	0	0
<b>Показатели микробиоценоза ротоглотки</b>						
Нормальная микрофлора	5	20	15	0	20	85
Дисбиоз I степени	60	50	40	35	50	15
S. aureus монокультура	0	5	15	20	30	0
Дисбиоз II степени	35	25	30	45	0	0

пию, показали улучшение микробиологических показателей, проявляющееся уменьшением доли дисбиотических нарушений II степени с 20 до 5% в носоглотке и с 35 до 30% — в ротоглотке. В 3 раза увеличилось число пациентов с нормальным микробиоценозом ротоглотки, но эти дети составили лишь 1/6 часть всех обследованных (5% — до начала реабилитации и 15% — по ее окончании). Проведение в течение 6 мес лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших рибомунил, сопровождалось ликвидацией дисбиотических нарушений верхних дыхательных путей: у 85% пациентов основной группы полностью нормализовался состав микрофлоры ротоглотки, у 15% сохранялись явления дисбиоза I степени. Во всех случаях регистрировался нормальный состав микрофлоры носоглотки у детей по окончании 8 курсов приема препарата. Достоверным показателем, отражающим эффективность проведенного комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, является срок достигнутой ремиссии. Самая длительная ремиссия отмечена у детей, получавших рибомунил — в среднем 39 мес. У детей, получавших только базовую программу терапии, срок достигнутой ремиссии составил в среднем 8 мес. В ходе проведенных исследований никаких побочных эффектов, нежелательных явлений, связанных с применением рибомунила, не отмечено. Таким образом, снижение показателей, характеризующих ФВД, высокая пороговая чувствительность дыхательных путей к гистамину, нарушение микробиоценоза носо- и ротоглотки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом являются показаниями к добавлению в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий препарата рибомунил. Применение рибомунила на протяжении от 1 до 6 мес позволяет успешно контролировать течение рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита, способствуя длительной (более 3 лет) ремиссии заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Евдотьева М.Я., Поляк А.И., Сафоненко Л.А. Рецидивирующий синдром стенозирующего ларинготрахеита // Педиатрия. — 1985. — № 9. — С. 47–49.
- Карпов В.В., Сафоненко Л.А. Острый и рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит у детей (клиника, диагностика, лечение и профилактика). — Ростов-на-Дону: Издательство РГМУ, 1999. — С. 48.
- Корюкина И.П. Острые стенозы верхних дыхательных путей у детей (клиника, диагностика, лечение): Автoref. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — С. 40.
- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Пособие для врачей. — М., 2005. — С. 70.
- Абабий И.И., Новиков И.Д., Нестерина Л.Ф. Прогнозирование возникновения рецидива острого стенозирующего ларинготрахеита у детей раннего возраста // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1988. — № 1. — С. 23–27.
- Савенкова М.С., Учайкин В.Ф., Карасева Е.И. и др. Рецидивирующий круп (клиника, патогенез, перспективы лечения) // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 5. — С. 14–19.
- Учайкин В.Ф., Савенкова М.С., Карасева Е.И. Синдром крупа как проявление респираторного аллергоза // Педиатрия. — 1999. — № 6. — С. 33–37.
- Орлова С.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. Состояние респираторной системы у детей со стенозирующими ларинготрахеитами // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 6. — С. 52–55.
- Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатров / Союз педиатров России. — М., 2002. — С. 167.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — С. 774.
- Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1989.

**Рибомунил**  
Мембранные протеогликаны + рибосомы

**РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ  
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ  
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧБД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:**

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

**КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:**

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

**Форма выпуска**

**Таблетки**, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)  
Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

**Пакетики** для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.  
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

**ЗАО "А/О Пьер Фабр"**  
119048 Москва Усачева 33 стр 1.  
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

## Оригинальная статья

**Дж. Карамиа, Е. Клементе, Р. Солли, В. Мэй, Р. Кера, В. Карнелли, В. Вентуроли, А. Корзини**

Кафедра детской гематологии, Миланский университет, Италия

# Эффективность и безопасность препарата пидотимод при лечении рецидивирующих респираторных инфекций у детей

В ДВОЙНОМ СЛЕПОМ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОМ МНОГОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ, ПРОВЕДЕННОМ С УЧАСТИЕМ 120 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИЗУЧАЛАСЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД (ИМУНОРИКС). БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ПРИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПИДОТИМОД НАСТУПАЛО БЫСТРЕЕ, КОРОЧЕ БЫЛИ КУРС АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И ДЛЯТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ. КРОМЕ ТОГО, ТОЛЬКО В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ ПИДОТИМОД, БЫЛА ОТМЕЧЕНА НОРМАЛИЗАЦИЯ ХЕМОТАКСИЧЕСКОЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНОТЕРАПИИ РИСК РЕЦИДИВОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ СНИЗИЛСЯ НА 35%, СОКРАТИЛСЬ СРОКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (НА 86%) И ДЛЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКА (НА 47%). ПРИ РАЗВИТИИ РЕЦИДИВОВ ПРОИСХОДИЛО БОЛЕЕ БЫСТРОЕ ИХ РАЗРЕШЕНИЕ. ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЗНАЧИМЫХ ОТКЛОНЕНИЙ ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПИДОТИМОД НЕ НАБЛЮДАЛОСЬ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПИДОТИМОД ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ДЛЯТЕЛЬНОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ, ПОДДЕРЖИВАЯ ДОСТИГНУТЫЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ, НЕ ВЫЗЫВАЯ РАЗВИТИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ПИДОТИМОД, РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Рецидивирующая респираторная инфекция у детей является для педиатров важной проблемой. В настоящее время доступные лекарственные средства в сочетании с соблюдением гигиены позволяют уменьшить длительность и тяжесть течения рецидивов, в то время как интерферонотерапия и вакцинация быстро снижают риск их возникновения за счет воздействия на специфические патогены. Наблюдаемое у некоторых пациентов значительное число рецидивов, возможно, связано с иммунодефицитом, признаками которого являются изменение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, снижение ответа Т лимфоцитов на митогены (фитогемагглютинин и др.), снижение

\* Печатается по Arzneim.-Forsch. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1480–1484.

**G. Caramia, E. Clemente, R. Solli, V. Mei, R. Cera,  
V. Carnelli, V. Venturoli, A. Corsini**

Pediatric Department, Ospedale dei Bambini G. Galilei,  
Italy

## Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children

THE IMMUNOMODULATING ACTIVITY OF PIDOTIMOD (IMUNORIX) WAS EVALUATED IN A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, MULTICENTRE TRIAL, ON 120 PEDIATRIC PATIENTS AFFECTED BY RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS. ANTIBIOTIC THERAPY AND TIME OF HOSPITALIZATION WERE SHORTER IN THE PATIENTS TAKING PIDOTIMOD, AND CLINICAL RECOVERY BEGAN MORE RAPIDLY. A SIGNIFICANT TREND TO NORMALIZATION OF THE IMMUNE RESPONSE, EVIDENCED BY CHEMOTAXIS AND LEUKOCYTE PHAGOCYTOSIS INDEX, WAS FOUND ONLY IN PATIENTS TREATED WITH PIDOTIMOD. A SIGNIFICANT DECREASE IN THE RISK OF RELAPSES WAS OBSERVED IN PATIENTS TREATED WITH PIDOTIMOD (35%), AS WELL AS A REDUCTION OF HOSPITALIZATION (86%) AND A DECREASED ANTIBIOTIC THERAPY (47%). IF A RELAPSE OCCURRED, THE RESPONSE OF TREATED PATIENTS WAS QUICKER (FEVER, ANTIBIOTIC THERAPY, HOSPITALIZATION). NO SIDE EFFECTS, INCLUDING SIGNIFICANT ALTERATIONS IN MAIN LABORATORY PARAMETERS WERE OBSERVED. THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS WITH PIDOTIMOD REDUCES THE DURATION AND SEVERITY OF ACUTE CONDITION OF INFECTIONS AND RISK OF RELAPSE. PIDOTIMOD IS WELL TOLERATED AND MAINTAINS BENEFICIAL EFFECT OF TREATMENT.  
**KEY WORDS:** CHILDREN, PIDOTIMOD, RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS, MANAGEMENT.

хемотаксической активности нейтрофилов и их фагоцитарной активности, а также функциональной активности НК клеток. Некоторые исследователи выявляли дефицит Т клеток у 50% детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, изменение клеточного ответа на фитогемаглутинин — у 30% детей; дефекты хемотаксиса, фагоцитоза и активности НК клеток обнаружены у 30% таких детей, снижение хемотаксической активности нейтрофилов у 66% детей [1, 3–5, 8, 11].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что на Т клетки и гранулоциты положительно влияет пидотимод, стимулируя иммунный ответ [2, 10]. У людей с признаками иммунодефицита препарат вдвое повышает пролиферативную активность Т клеток в ответ на стимуляцию фитогемаглутинином или смешанной лимфоцитарной культурой [7]. Показано также, что пидотимод в 2,3 раза повышает активность НК клеток [6]. Некоторые исследования на добровольцах показали, что препарат значительно увеличивает анти-CD3-активность (мембранный антиген, который индуцирует пролиферацию лимфоцитов), активирует хемотаксис и фагоцитарную активность полиморфноядерных нейтрофилов [9]. Предыдущие исследования показывали, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями пидотимод нормализует нарушенное соотношение Т-хеллеры/Т-супрессоры.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и клинической безопасности препарата пидотимод по сравнению с плацебо при лечении детей, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 120 пациентов, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями. Общая длительность лечения составила 75 дней. Исследование было проведено в 2 этапа: в период обострения респираторной инфекции (первые 15 дней с момента включения в исследование) и в период поддерживающей терапии (последующие 60 дней). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в течение острого периода 60 пациентов получали 400 мг пидотимода дважды в день в дополнение к стандартной антибиотикотерапии (амоксициллин и клавулановая кислота); другие 60 пациентов дважды в день получали плацебо и те же антибиотики. В период поддерживающего лечения антибиотикотерапию прекращали, а дозы пидотимода и плацебо снижали (до 1 приема в день).

Исследования проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и всеми ее пересмотрами. Родители всех детей, принимавших участие в исследовании, были проинформированы о цели и методах исследования; было получено их информированное согласие.

В первые 2 нед у каждого пациента была установлена стадия клинического течения заболевания. Тяжесть респираторных симптомов (назальная обструкция, ринорея, боль в горле, дисфагия, воспаление слизистых оболочек, аденоидия, оталгия, кашель, выделение мокроты) и анорексии оценивали в баллах (0 — отсутствие симптома; 1, 2 и 3 — слабо, умеренно и резко выраженный симптом). Регистрировали также такие проявления рецидивов как длительность лихорадочного периода, антибиотикотерапии и госпитализации, наличие респираторных симптомов.

Анализы крови проводили в начале и на 15-й день исследования. Изучали такие показатели как число эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина крови, мочевины, глюкозы, креатинина и билирубина, активность трансаминаз. По окончании лечения детальный вывод об эффективности и безопасности лекарства был сделан каждым из исследователей по 5 уровням (очень хорошо, хорошо, неплохо, умеренно, нет эффекта).

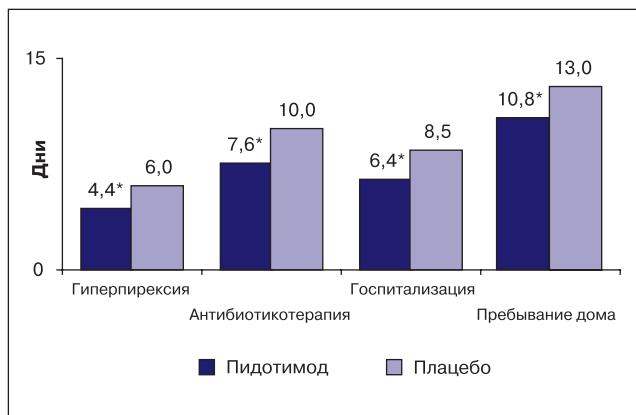
**Критерии включения и исключения.** В исследовании участвовали мальчики и девочки в возрасте от 2 до 8 лет, страдающие рецидивирующими респираторными инфекциями (перенесшие как минимум 6 случаев заболевания за последние 6 мес и прошедшие 3 цикла антибиотикотерапии), поступившие в стационар с острым рецидивом и имеющие отклонения в показателях, отражающих состояние иммунной системы. Дети, не соответствовавшие перечисленным критериям, а также пациенты с атопией, первичным иммунодефицитом при хроническом заболевании, болевшие вирусным потенциально иммунодепрессирующим заболеванием в последние 6 мес, получавшие длительно антибиотики, кортикостероиды или иммунодепрессанты, лечившиеся иммуностимулирующими препаратами в течение 6 мес до начала исследования, дети с аллергией на амоксициллин или другие антибиотики пенициллинового ряда, а также на клавулановую кислоту в исследование не включали.

**Схема лечения.** Пидотимод дляperorального применения назначали по 1 флакону (400 мг) дважды в день в первые 15 дней, затем — по 400 мг 1 раз в день в последующие 60 дней. Плацебо назначали аналогичным образом. Препараты, которые могли негативно повлиять на иммунную систему, особенно иммуностимуляторы и кортикостероиды, были запрещены. Другие препараты (средства, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи, противокашлевые, противовоспалительные, анальгетики) были разрешены к применению.

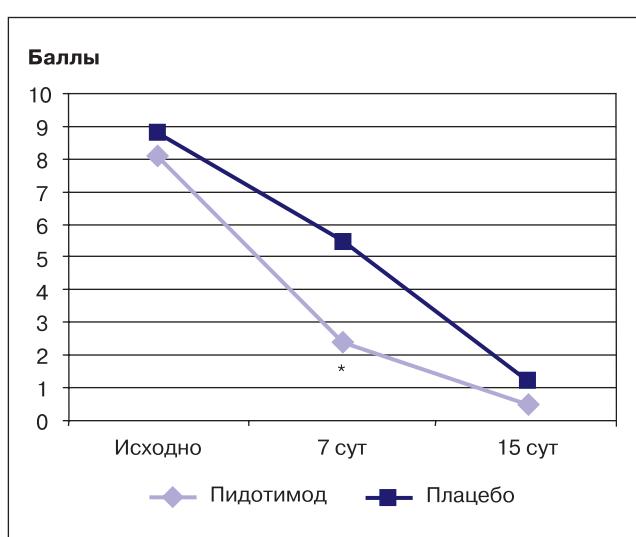
**Статистический анализ.** Некоторые величины были модифицированы в дихотомические (отсутствие/наличие, положительный/отрицательный). Параметрические величины оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями. Непараметрические величины анализировали с помощью критерия Фридмана, Вилкоксона, U-теста Манна–Уитни. Критерий Мантелла–Ханселя, критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера использовали для оценки различий качественных переменных. Для определения частоты возникновения рецидивов в период поддерживающей терапии использовали логранговый (log-rang) тест; оценку эффекта определяли с 95% доверительным интервалом. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Эффективность в остром периоде инфекции.** Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, выздоровели от острой инфекции. Нарушений протокола и выхода пациентов из исследования не отмечено. Выздоровление наступило после 8–18 дней лечения. У пациентов из группы пидотимода оно наблюдалось быстрее, чем у принимавших плацебо (рис. 1). В частности, гиперприрексия исчезала на 1,5 дня раньше ( $p < 0,01$ ), антибиотикотерапия прекращалась раньше на 2,5 дня ( $p < 0,01$ ), сокращалась длительность госпитализации ( $p < 0,01$ ), период до возвращения к нормальной активности был на

**Рис. 1.** Показатели эффективности лечения в остром периоде

Примечание:

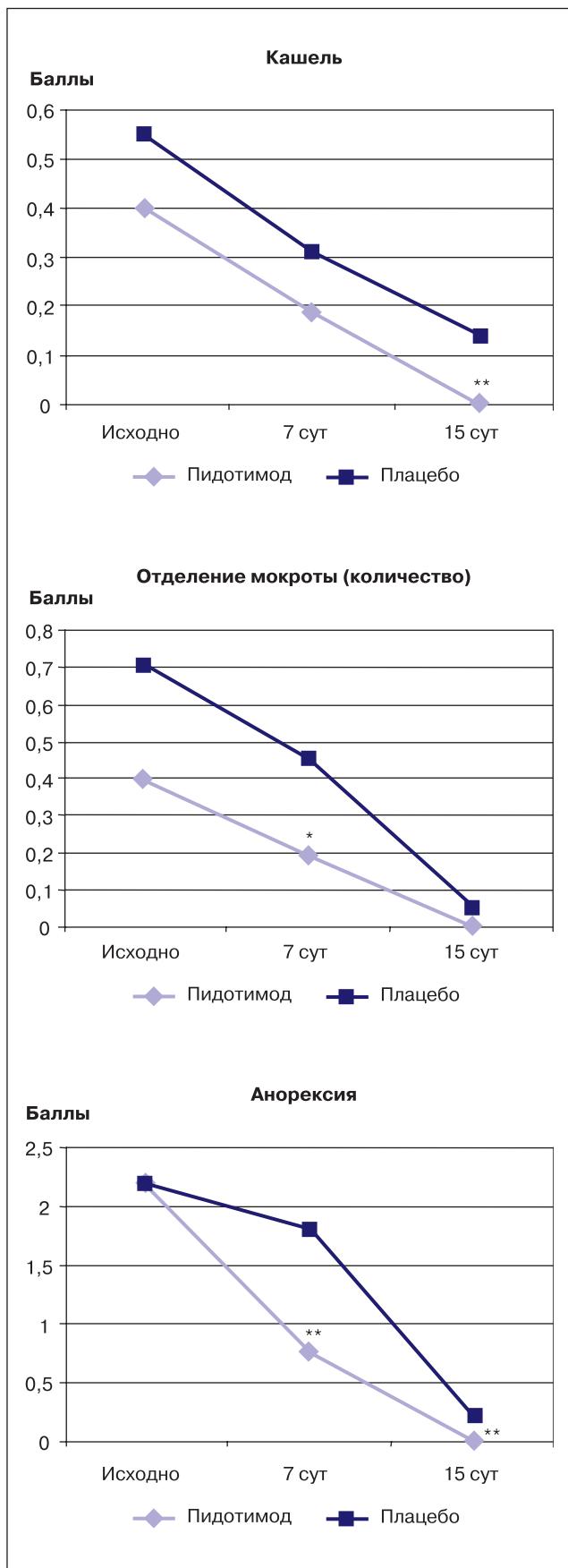
\* достоверное ( $p < 0,01$ ) отличие при сравнении с плацебо.**Рис. 2.** Изменение выраженности общей симптоматики в результате лечения

Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,01$ ) отличие при сравнении с плацебо.

2,2 дня короче ( $p < 0,01$ ). Изучение основных клинических параметров — таких, как боль в горле, признаки воспаления слизистых оболочек, аденоиды, кашель, отделение мокроты, снижение аппетита, а также данных о прогрессировании общей симптоматики и числе пациентов без явных симптомов заболевания показало, что выздоровление при применении пидотимода происходит быстрее, чем в группе плацебо (рис. 2, 3).

**Профилактика рецидивов.** В период поддерживающей терапии было зарегистрировано 189 рецидивов у 99 пациентов, из них 39 детей получали пидотимод и 60 — плацебо. Анализ частоты рецидивов с помощью логрангового критерия показал, что пидотимод снижает риск развития рецидива у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на 35% ( $p < 0,001$ ). Более того, поддерживающая терапия этим препаратом снижает риск госпитализации — на 86%, а также потребность в антибиотикотерапии на 47%. Необходимость в дополнительных методах лечения также уменьшилась. Среднее число рецидивов на каждого пациента значительно со-

**Рис. 3.** Динамика клинических показателей при лечении препаратом пидотимод

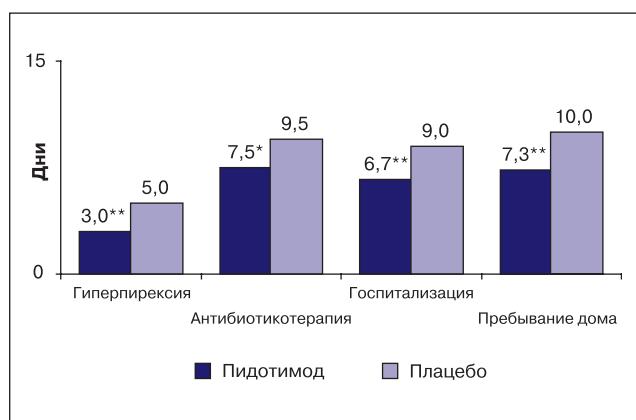
Примечание:

\*  $p < 0,05$ ;\*\*  $p < 0,01$  — достоверное отличие при сравнении с плацебо.

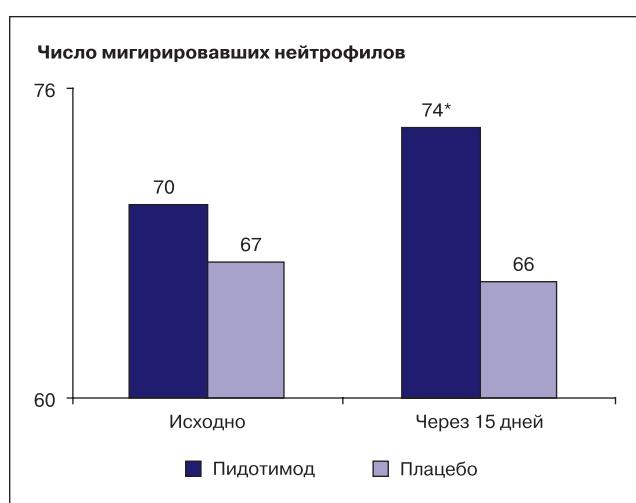
кратилось — показатель того, что пидотимод эффективен и при длительном применении. Было установлено, что степень защиты не снижается со временем, как это происходит при пассивной иммунотерапии. При развитии рецидива иммунотерапия пидотимодом и соответствующая антибиотикотерапия и симптоматическое лечение оказывали благоприятный эффект, как и в острую фазу заболевания. Длительность гиперпирексии, антибиотикотерапии и госпитализации была короче для пациентов, получавших пидотимод, по сравнению с группой плацебо (рис. 4).

**Лабораторные параметры.** У пациентов, получавших пидотимод, значительное повышение хемотаксической и фагоцитарной активности нейтрофилов наблюдалось уже после 15 дней терапии (рис. 5, 6). В конце острого периода лабораторные показатели приближались к нормальным. Нормализация лейкоцитарных показателей (в частности, индекс эффективности антибиотиков) не

**Рис. 4.** Эффективность поддерживающей терапии с применением препарата пидотимод



**Рис. 5.** Изменение хемотаксической активности нейтрофилов в результате лечения в остром периоде заболевания



## ВАРИАНТОВ МНОГО ...



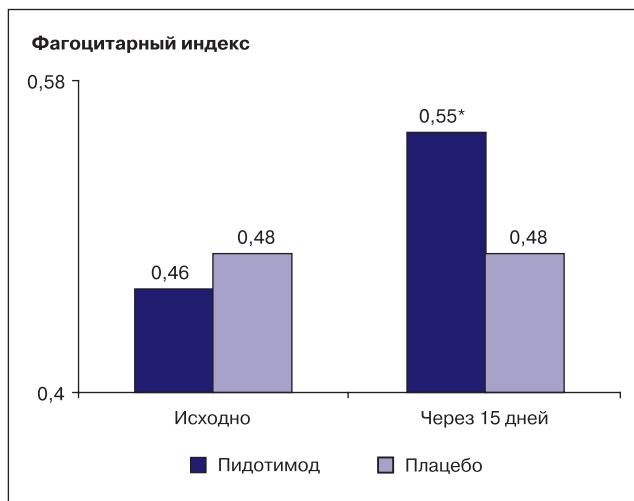
**КОД К ЗДОРОВОМУ  
ИММУНИТЕТУ ОДИН**

**ИМУН<sup>®</sup> РИКС**

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>

**Рис. 6.** Изменение фагоцитарного индекса в результате лечения в остром периоде заболевания



Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,01$ ) отличие при сравнении с плацебо.

зависела от лечения, но отмечалось значительное улучшение иммунологических параметров. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, значительных изменений иммунологических параметров не наблюдалось.

**Клиническая эффективность.** Мнение всех исследователей по поводу лечения острых респираторных инфекций и рецидивов было единодушным: пидотимод во всех случаях превосходил плацебо. Такие же отзывы получены от родителей, отмечавших улучшение (по сравнению с предыдущим годом) состояния детей в период поддерживающей терапии.

**Безопасность.** Лечение все пациенты переносили хорошо, побочных эффектов не наблюдалось. Только у 12 детей (5 принимали пидотимод и 7 — плацебо) отмечены нежелательные проявления, возможно, обусловленные сопутствующей антибиотикотерапией или какими-либо случайными факторами. Отмечены следующие неблагоприятные эффекты: в группе пациентов, принимавших пидотимод: 2 случая тошноты, 1 — рвоты, 1 — головной

боли, 1 — кожной сыпи; в группе пациентов, принимавших плацебо: 3 случая тошноты и рвоты, 2 — тошноты, 1 — крапивницы и 1 — эритемы. Ни одна из этих реакций не потребовала выхода пациента из исследования. Клиническая безопасность оценена исследователями как хорошая в отношении каждого пациента. В конце лечения изменений в лабораторных показателях не было, при этом параметры, измененные в начале исследования вследствие болезни, нормализовались или продемонстрировали тенденцию к нормализации.

Таким образом, исследование показало, что пидотимод стимулирует иммунный ответ при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей, активируя хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов. В период обострения пидотимод и адекватная антибиотикотерапия способствуют симптоматическому и клиническому выздоровлению. В результате сокращаются длительность применения антибиотиков, сроки госпитализации и число пропусков школьных занятий. Самым важным результатом оказалось статистически значимое снижение числа рецидивов у пациентов, принимавших пидотимод. Это очень важно для детей, поскольку уменьшается их подверженность воздействию инфекционных агентов. Более того, за счет сокращения курса антибиотикотерапии, снижается риск возникновения резистентности у штаммов бактерий и развития реакций гиперчувствительности. Уменьшение необходимости в применении антибиотиков положительным образом сказывается и на стоимости лечения для семьи, снижается риск инфекций, тяжело поддающихся лечению. По мнению исследователей, исследование проводилось во время, когда очень велика вероятность развития у пациентов частых рецидивов. Именно поэтому положительные эффекты препарата пидотимод весьма значимы. Использование его во время рецидивов у пациентов дает тот же положительный эффект, что и применение в острую фазу заболевания. Результаты исследования показали, что пидотимод не вызывает существенных изменений клинических или лабораторных показателей и хорошо переносится даже при длительном применении. Отсюда можно сделать вывод, что пидотимод безопасен и хорошо переносится часто болеющими детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beard L.J., Maxwell G.M., Thong Y.H. Immunocompetence of children with frequent respiratory infections // Arch. Dis. Child. — 1981. — V. 56, № 2. — P. 101–105.
2. Capsoni F., Minonzio F., Ongari A.M. et al. In vitro and ex vivo enhancement of neutrophil functions by PGT/1 A, a new immunostimulating peptide // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 147–149.
3. De Martino M., Cosenza Biagnoli E., Novembre E. et al. I linfociti T in bambini in corso di infezioni respiratorie ricorrenti. Valutazione delle rosette E attive // Riv. Ital. Ped. — 1979. — V. 5. — P. 361.
4. De Martino M., Galli L., Vierucci A. Pathogenesis and control of viral infections / Aiuti F. (ed.). — New York: Raven Press, 1985. — P. 225.
5. De Martino M., Veneruso G., Vierucci A. Medico Bambino. — 1984. — V. 8. — P. 506.
6. Illeni M., Bombelli G., Pattarino P. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 157.
7. Illeni M., Bombelli G., Mailland F. et al. // Transfusione sanguine. — 1991. — V. 36. — P. 256.
8. Lepore L., Longo F., Panizzi F. Il Bambino con infezioni respiratorie ricorrenti // Medico Bambino. — 1986. — V. 8. — P. 626–629.
9. Meroni P., Borghi M., Barcellini W. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 150.
10. Pugliese A., Girardello R., Marinelli L. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 144.
11. Vierucci A. // Riv. Ital. Ped. — 1988. — V. 14. — P. 499.

## Обзор литературы

**М.В. Фесенко, Л.С. Намазова**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Протективная эффективность пертактин-содержащих бесклеточных АКДС-вакцин

ПРОТИВОКОКЛЮШНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АКДС ВАКЦИН ЯВЛЯЕТСЯ НЕОБХОДИМЫМ УСЛОВИЕМ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗЫВАЕМОЙ *BORDETELLA PERTUSSIS*. ВМЕСТЕ С ТЕМ, ИЗВЕСТНО, ЧТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦЕЛНОКЛЕТОЧНЫХ АКДС-ВАКЦИН СОПРОВОЖДАЕТСЯ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ И СЕРЬЕЗНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И, КАК РЕЗУЛЬТАТ, НЕБЕЗОСНОВАТЕЛЬНЫМ ОТКАЗОМ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ПРИВИВОК. СОЗДАНИЕ МЕНЕЕ РЕАКТОГЕННЫХ, АЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ ВАКЦИН, ПОЗВОЛИЛО НЕ ТОЛЬКО ДОБИТЬСЯ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, НО И ЗНАЧИТЕЛЬНО ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОКОКЛЮШНОЙ ВАКЦИНАЦИИ. МАКСИМАЛЬНЫЙ ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УДАЕТСЯ ДОСТИЧЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ ВАКЦИН ( $\geq 80\%$ ), СОДЕРЖАЩИХ ПЕРТАКТИН — БЕЛОК НАРУЖНОЙ МЕМБРАНЫ *B. PERTUSSIS*. ОТСУСТВИЕ ЭТОГО АНТИГЕНА В ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ АКДС-ВАКЦИНАХ ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТ ИХ СУЩЕСТВЕННО БОЛЕЕ НИЗКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, КОКЛЮШ, АЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ АКДС-ВАКЦИНЫ, ПЕРТАКТИН.**

#### Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймурновна,  
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 11.01.2008 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Коклюш является тяжелым заболеванием респираторного тракта, вызываемым *Bordetella pertussis*. Болезнь поражает примерно 20–40 млн людей ежегодно, приводя к более чем 400 тыс. смертельных исходов [1]. В России, по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, за последние 2 года наблюдался рост заболеваемости коклюшем: в 2006 г. по сравнению с 2005 г. этот показатель увеличился в 1,8 раза [2]. За первые 6 мес 2007 г. зарегистрировано 5040 случаев заболевания в 77 субъектах Российской Федерации, среди детей — 4927 случаев; заболеваемость коклюшем выросла в 1,6 раза, в том числе среди детей — в 1,7 раза, составив 17,29 случая на 100 тыс. населения [3].

До начала широкого использования АКДС-вакцин не менее 20% случаев коклюша и 50–70% смертельных исходов заболевания регистрировались среди детей младше одного года. За период с 1980 по 1989 г. в 47% случаев коклюш развивался у детей в возрасте до года, в 72% случаев — у детей младше 5 лет. Наиболее высокий риск осложнений имеют дети в возрасте до 2 мес, среди которых частота летальных исходов заболевания составляет 1,3%. Несмотря на то, что в течение 80-х годов прошлого века количество случаев коклюша увеличилось во всех возрастных группах, наиболее значительный рост этого показателя наблюдался в группе подростков и взрослых. Коклюшная инфекция часто проявляется в виде бронхита или инфекций верхних дыхательных путей, в том числе и у лиц, ранее вакцинированных АКДС-вакциной. При отсутствии симптомов, в особенности судорожного кашля, коклюш может оставаться недиагностированным. Такие пациенты, как и не полностью вакцинированные подростки и взрослые, могут служить источником инфекции [4].

Комбинированные цельноклеточные вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка получили широкое распространение в 1948 г. [5]. Однако в 1970-х годах большое количество побочных эффектов, серьезные неврологические осложнения и, как следствие, небезосновательный отказ населения от прививок, создали предпосылки к поиску менее реакогенных коклюшных вакцин [5, 6].

**M.V. Fesenko, L.S. Namazova**

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

**Protective efficacy  
of pertactin-containing  
acellular DPT vaccines**

PERTUSSIS VACCINATION WITH THE USE OF DPT VACCINES IS A NECESSARY CONDITION FOR FIGHTING THE INFECTION CALLED *BORDETELLA PERTUSSIS*. AT THE SAME TIME, IT IS KNOWN THAT THE USE OF WHOLE CELLULAR DPT VACCINES IS ACCOMPANIED WITH HIGH INCIDENCE OF SIDE EFFECTS AND SERIOUS NEUROLOGICAL COMPLICATIONS, AND, AS A RESULT, REASONABLE REFUSE FROM INJECTIONS BY THE POPULATION. CREATION OF LESS REACTOGENIC, ACCELLULAR VACCINES WOULD NOT ONLY PERMIT TO DECREASE THE INCIDENCE OF SIDE EFFECTS, BUT ALSO INCREASE THE EFFICIENCY OF PERTUSSIS VACCINATION. MAXIMUM PROTECTIVE EFFECT IS ACHIEVED BY USING THREE-COMPONENT VACCINES ( $\geq 80\%$ ), CONTAINING PERTACTIN — OUTER MEMBRANE PROTEIN *B. PERTUSSIS*. THE ABSENCE OF THIS ANTIGEN IN TWO-COMPONENT DPT VACCINES PREDETERMINES THEIR SIGNIFICANTLY LOWER EFFICACY.  
**KEY WORDS: CHILDREN, PERTUSSIS, ACCELLULAR DPT VACCINES, PERTACTIN.**

Началось активное изучение *B. pertussis* и результатом этой работы стало создание АКДС-вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом [7].

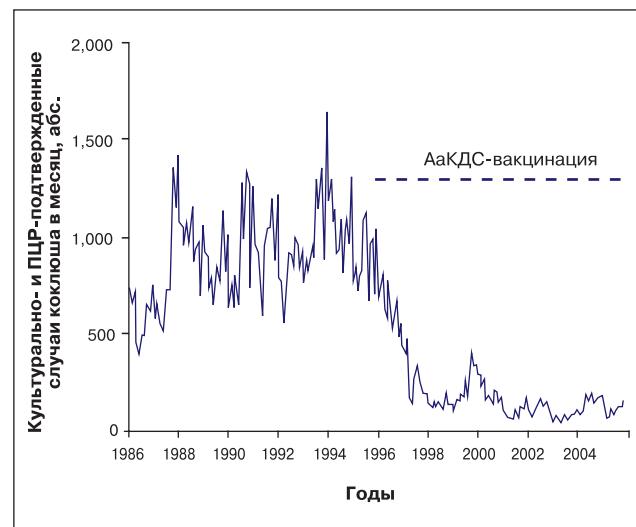
В 1970-х годах, когда стала доступна молекулярная биологическая техника, появилась возможность идентифицировать и разделить основные токсины и поверхностные протеины *B. pertussis*. В частности, коклюшный токсин был определен как классический бактериальный токсин. В связи с этим было сделано предположение, что коклюш — это заболевание, патогенез которого обусловлен воздействием лишь коклюшного токсина [7]. Вместе с тем, было бы неправильным считать, что коклюшный токсин — это единственный антиген для производства вакцин, подобно дифтерийному токсайду. Уже давно существуют доказательства того, что «теория одного токсина» ошибочна [8, 9].

Первые ацеллюлярные коклюшные (АаКДС) вакцины для клинического использования были разработаны в Японии на основе коклюшного токсина. Коклюшный токсин был получен путем ультрацентрифугирования и химической детоксикации. Все 6 вакцин, лицензированные в 1981 г. в Японии, содержали и другие протеины *B. pertussis* в различных количествах — филаментозный гемагглютинин (ФГА), наружный протеин мембранны *B. pertussis* (пертактин) и фимбрии 2 и 3 (см. табл.). Все эти вакцины признаны малореактогенными, поскольку не содержали эндотоксина (липоолигосахарида).

АаКДС-вакцины в последние годы заменили цельноклеточные (АцКДС) в США, Канаде и Австралии, также как и в некоторых странах Европы и Азии [5]. Высокая эффективность и низкая реактогенность АаКДС-вакцин послужили основанием для их включения в Национальные календари прививок этих стран как для вакцинации против коклюша, так и для ревакцинации. После перехода на вакцинацию этими препаратами значительно уменьшилась частота развития побочных реакций, и практически исчезли неврологические осложнения [11]. Широкое распространение АаКДС-вакцин привело к значительному снижению количества случаев коклюша во многих странах (рис. 1), особенно у детей.

Доступные на сегодняшний день АаКДС-вакцины могут содержать некоторые или даже все из перечисленных антигенов: коклюшный токсин; ФГА; пертактин; фимбриальные агглютиногены (2 или 3), играющие ключевую роль в патогенезе инфекции, вызванной *B. pertussis* (см. табл.) [6, 10]. В связи с этим выделяют моно-, двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентные АаКДС-вакцины, в зависимости от количества основных антигенов в них. Ряд публикаций, посвященных изучению адгезинов (ФГА, пертактина, фимбрий 2 и 3), подтверждают необходимость их присутствия в АаКДС-вакцинах для обеспечения эффективной защиты от коклюша [6]. Известно, что адгезины *B. pertussis* являются идеальной мишенью для выработки антител, препятствующих прикреплению и колонизации микроорганизма. Пертактин является поверхностным протеином *B. pertussis*, способствующим прикреплению бактерии и колонизации слизистой оболочки респираторного тракта [13]. Другие протеины не обеспечивают защитного эффекта вакцины и индуцируют только местное повреждающее действие [6].

**Рис. 1.** Динамика показателя заболеваемости коклюшем в Швеции, 1986–2005 гг. [12]



Важность пертактина как ключевого компонента АаКДС-вакцин была подтверждена в исследовании E. Leninger и соавт., которые показали, что адгезивная способность мутированной *B. pertussis* без пертактина, содержащей только ФГА, коклюшный токсин и фимбрии, на 30–40% ниже, чем у дикого штамма (с пертактином) (рис. 2). В этом исследовании получены доказательства того, что пертактин может играть ключевую роль во взаимодействии бактерии с клетками организма-хозяина. Полученные результаты коррелируют с данными ранее проведенных исследований и демонстрируют, что пертактин способствует развитию выраженного иммунного ответа у человека и мышей и выполняет функцию защитного антигена [14].

Пертактин выделен из всех вирулентных штаммов *B. pertussis*. Сходный по антигенному строению протеин найден и у других представителей рода *Bordetella* (*B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*). Анализ эффективности вакцин, содержащих пертактин, был проведен в эксперименте с новорожденными мышами, течение инфекции у которых, включая прикрепление *B. pertussis* к реснитчатому эпителию респираторного тракта и лейкоцитоз, схоже с развитием болезни

**Таблица.** Основные компоненты клетки *B. pertussis* [10]

Наименование компонента	Биологическая активность
Коклюшный токсин	Секретируемый экзотоксин, индуцирующий лимфоцитоз, повышающий чувствительность к гистамину, активирующий островковые клетки поджелудочной железы, клетки иммунной системы
Филаментозный гемагглютинин	Участвует в адгезии бактериальной клетки к реснитчатому эпителию респираторного тракта
Фимбриальные гемагглютиногены	Участвуют в адгезии бактериальной клетки к реснитчатому эпителию респираторного тракта
Пертактин	Белок наружной мембранны, способствующий адгезии бактериальной клетки к реснитчатому эпителию
Трахеальный цитотоксин	Вызывает стаз ресничек и цитотоксически действует на клетки слизистой оболочки трахеи
Дерматонекротический (термолабильный) токсин	Вызывает у животных некроз кожи и спазм сосудов
Эндотоксин	Вызывает повышение температуры тела и развитие местных реакций

# Если бы ребенок мог выбирать – он выбрал бы Инфанрикс



- **Детям первого и второго года жизни для АКДС-вакцинации и ревакцинации<sup>1</sup>**
- **Оптимальное соотношение: высокая эффективность, доказанная безопасность<sup>2,3,4</sup>**
- **По Календарю прививок в 3, 4.5, 6, 18 месяцев жизни, внутримышечно, 0.5 мл, шприц-доза<sup>5</sup>**



**ГлаксоСмитКляйн**

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

  
**Инфанрикс®**

Зашита, не вызывающая сомнений

[www.gsk.com.ru](http://www.gsk.com.ru)

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников.  
За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксоСмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

#### ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины ИНФАНРИКС® (вакцина дифтерийно-столбнячная трехкомпонентная бесклеточная коклюшная адсорбированная жидкость) (в сокращении)

Регистрационный номер: П № 016083/01

Инфанрикс® соответствует требованиям ВОЗ в отношении производства субстанций биологического происхождения и вакцины против дифтерии, столбняка и коклюша.

#### Состав:

Активные ингредиенты: не менее 30 МЕ дифтерийного анатоксина, не менее 30 МЕ столбнячного анатоксина, 25 мкг коклюшного анатоксина, 25 мкг фагментозного геммаглобулина, 8 мкг пертактина.

Другие ингредиенты: алюминий (в виде гидроксида алюминия) – 0,5 мг, 2-феноксизитанол (консервант) – 2,5 мг, натрия хлорид – 4,5 мг, вода для инъекций до 0,5 мл.

Остаточное содержание формальдегида не более 0,2 мг/мл.

#### Назначение

• Первичная вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша детей с 3 мес.

• Ревакцинация детей, которые ранее были иммунизированы

ны тремя дозами бесклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной или цельноклеточной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины.

#### Противопоказания

• Известная гиперчувствительность к любому компоненту настоящей вакцины, а также в случае, если у пациента возникли симптомы гиперчувствительности после предыдущего введения Инфанрикс®.

• Сильная реакция (температура выше 40 °C, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шоколадобное состояние, развивающиеся в течение 48 ч после введения вакцины; непрерывный плач, длиющийся 3 ч и более, возникший в течение 48 ч после введения вакцины; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием, возникшие в течение 3 суток после вакцинации) на предыдущее введение вакцины Инфанрикс®.

• Энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения вакцины,

содержащей коклюшный компонент. В этом случае курс вакцинации следует продолжать дифтерийно-столбнячной вакциной.

#### Способ применения и дозы

Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Курс первичной вакцинации состоит из 3 доз вакцины, вводимых согласно Национальному календарю профилактических прививок России в 3,4,5 и 6 мес жизни; ревакцинацию проводят в 18 мес.

Способ введения: вакцину необходимо вводить внутримышечно и чередовать места введения в течение курса вакцинации.

#### Побочные реакции

Приведенные данные свидетельствуют, что вакцина Инфанрикс® обладает более низкой реактивностью по сравнению с цельноклеточными коклюшно-дифтерийно-столбнячными вакцинами.

При назначении Инфанрикс® очень редко регистрировались аллергические реакции, включая анафилактоидные.

#### Особые указания

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к вакцинации.

#### Форма выпуска

По 0,5 мл (1 доза) в шприце нейтрального стекла типа I (ЕФ) вместимостью 1 мл с 2 иглами.

Носик шприца укупорен пробкой из бутилкаучука. По 1 шприцу с 2 иглами в блистере вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности, условия хранения и транспортировки Срок годности – 3 года. Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать.

#### Производитель

Вакцина производится компанией «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия.

1. Приказ МЗ РФ от 27.06.2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». 2. Bernstein et al. VACCINE 1995; 13 (17): 1631-1635. 3. Bernstein et al. PEDIATRICS 1994; 93 (4): 656-659. 4. Татченко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М. Реактивность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования // Вопросы современной педиатрии. 2006, №4, с. 32-39. 5. Инструкция по применению вакцины Инфанрикс.

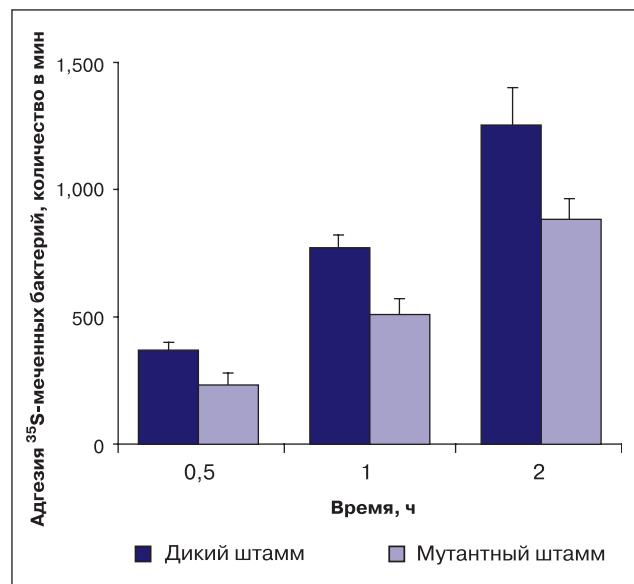
у человека. Введение *B. pertussis* новорожденным мышам приводит к летальному исходу, наступление которого предупреждала иммунизация мышей пертактином. Кроме того, у них не отмечалось выраженного лейкоцитоза, и не снижался вес, что наблюдалось в контроле (не иммунизированные мыши). Был отмечен дозозависимый эффект иммунизации, т.к. только 50% мышей, иммунизированных  $\leq 4$  мкг пертактина, выжило после экспозиции *B. pertussis*.

Данные 40–50-летней давности свидетельствуют о том, что лица с высоким уровнем адгезинов в сыворотке в большей степени защищены от коклюша. Сегодня известно, что иммунный ответ на внедрение в организм *B. pertussis* является сложным и складывается из реакций на 4 основных агглютиногена возбудителя: липоолигосахарид, пертактин, фимбрии 2 и 3. Проспективное наблюдение за детьми (домашние контакты), привитыми АаКДС, АКДС и АДС (группа контроля) в Германии показало, что при концентрации антител к пертактину  $< 7$  МЕ/мл, прогнозируемая вероятность случаев коклюша составила 67%, причем независимо от уровня антител к коклюшному токсину [15]. В том случае, если концентрация антител к пертактину превышала 7 МЕ/мл, а к коклюшному токсину —  $\geq 66$  МЕ/мл, случаев коклюша не наблюдалось. Если же концентрация антител к пертактину была выше 7 МЕ/мл, а к коклюшному токсину  $< 66$  МЕ/мл, прогнозируемая вероятность развития коклюша составила 31%. Полученные результаты позволили авторам сделать следующие выводы: низкий уровень антител к пертактину отражает недостаточный уровень защиты против *B. pertussis*. Напротив, высокий уровень антител и к пертактину и к коклюшному токсину предполагает высокую степень защиты против возбудителя коклюша, а высокий уровень антител к пертактину при низкой концентрации антител к коклюшному токсину обеспечивает умеренную степень защиты. В исследовании J. Storsaeter и соавт. было показано, что наличие ФГА в составе вакцины, содержащей пертактин, коклюшный токсин и фимбрии, не обеспечивает дополнительный уровень защиты [16]. Таким образом, полученные данные подтверждают, что пертактин может быть основным антигеном мультикомпонентной коклюшной вакцины, в то время как ФГА не является необходимым антигеном, входящим в ее состав. Данные этих исследований также подтверждают важность включения коклюшного токсина, фимбрий 2 и 3 в ацеллюлярные коклюшные вакцины [15, 16].

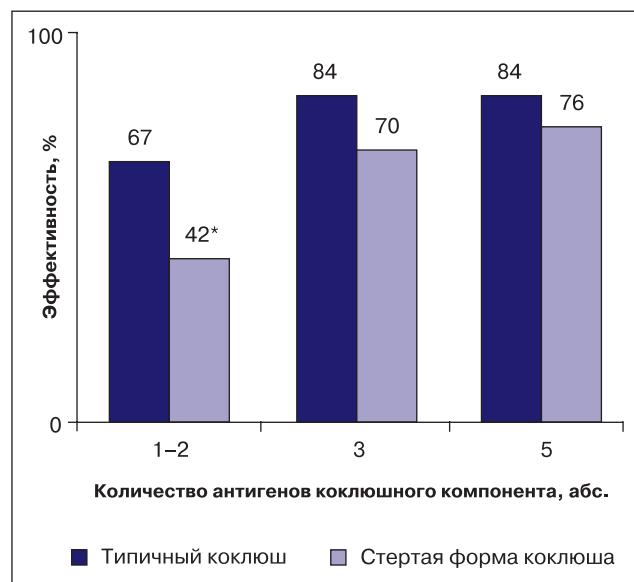
T. Jefferson и соавт. был проведен мета-анализ 52 рандомизированных и частично рандомизированных клинических контролируемых исследований эффективности и безопасности коклюшных вакцин, а также результатов анализа безопасности коклюшных вакцин в когортных исследованиях, введенных в различной дозировке, с различным составом и схемой введения здоровым добровольцам младше 15 лет. Результаты этого анализа продемонстрировали, что ацеллюлярные вакцины, содержащие 3 и более коклюшных компонента, более эффективны против коклюша, чем одно- и двухкомпонентные АаКДС-вакцины. Трех- и пятикомпонентные ацеллюлярные вакцины одинаково эффективны против всех форм коклюша (включая стертые формы) (рис. 3). Цельноклеточные вакцины имеют различную эффективность, и сделать выводы на основании прямого их сравнения не представляется возможным. Профиль побочных эффектов АаКДС-вакцин также был схожен с плацебо и был значительно лучше, чем у АцКДС-вакцин [17].

В 1992 г. в Швеции и Италии были проведены 2 сходных по дизайну плацебо-контролируемых исследований. В шведском исследовании сравнивалась эффективность двухкомпонентной АаКДС-вакцины (содержащей коклюшный токсин и ФГА) и АцКДС-коклюшной вакцины, вводимой детям по схеме 2–4–6 мес, в итальянском — эффективность 2 вариантов трехкомпонентной вакцины (коклюшный токсин,

**Рис. 2.** Адгезия к клеткам яичника китайского хомячка дикой (с пертактином) и мутантной (без пертактина) *B. pertussis* [14]



**Рис. 3.** Эффективность коклюшных вакцин, применяемых у детей младше 15 лет [17]

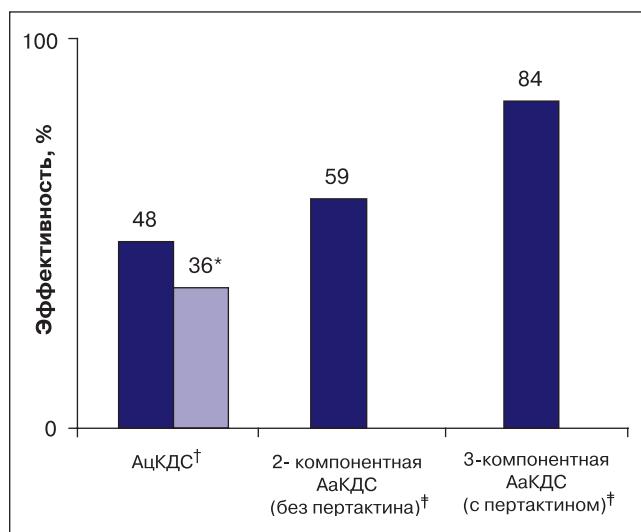


Примечание:

\* — Только 2-компонентные вакцины.

ФГА и пертактин) и цельноклеточной вакцины. Вакцины также вводились по единой схеме [18, 19]. Было показано, что эффективность цельноклеточной коклюшной вакцины составила 48 и 36% в шведском и итальянском исследовании соответственно [18, 19]. Эффективность двухкомпонентной коклюшной вакцины составила 59%, трехкомпонентной коклюшной вакцины — 84% [18, 19] (рис. 4). И хотя прямое сравнение ацеллюлярных вакцин с различным содержанием антигенов коклюшной палочки не проводилось, перекрестное сравнение данных, полученных в двух исследованиях, позволяет предположить, что трехкомпонентные вакцины, содержащие пертактин, могут быть более эффективными, чем двухкомпонентные (без пертактина). Невысокий уровень эффективности двухкомпонентных вакцин (67–70%) в сравнении с трехкомпонентными ( $\geq 80\%$ ), еще раз подчеркнул ограниченную клиническую ценность вакцин без пер-

**Рис. 4.** Эффективность коклюшных вакцин (3 дозы; схема 2–4–6 мес) [18, 19]



**Примечание:**

Производители вакцин:

† Connaught, в настоящее время Sanofi Pasteur;

‡ SmithKline Beecham, в настоящее время GlaxoSmithKline;

\* — по результатам итальянского исследования [19].

тактина [5, 17, 20]. Многочисленные обзоры, анализирующие результаты клинических исследований АаКДС-вакцин, также подтверждают важность присутствия в них пертактина [8, 21, 22].

Анализ результатов зарубежных исследований позволяет сделать выводы о том, что ацеллюлярные вакцины для про-

филактики коклюша позволили сократить количество нежелательных явлений, обусловленных цельноклеточными вакцинами, снизить количество отказов от вакцинации и увеличить охват вакцинацией. Данные приведенных исследований демонстрируют, что эффективность защиты от коклюша при использовании АаКДС-вакцин зависит от их состава и количественного содержания антигенов коклюшного компонента. Присутствие пертактина в составе бесклеточных вакцин является принципиально важным, что связано с его способностью активировать и гуморальные и клеточные механизмы противококлюшного иммунитета. В свою очередь, отсутствие этого антигена в двухкомпонентных вакцинах коррелирует с недостаточным уровнем защиты по сравнению с трехкомпонентными коклюшными вакцинами. Дискутабельным остается вопрос о взаимозаменяемости ацеллюлярных вакцин в течение курса вакцинации, поскольку не существует сравнимых данных о безопасности, иммуногенности и эффективности АаКДС-вакцин различных производителей при их взаимозамене в течение курса вакцинации. Эксперты ACIP (Advisory Committee of Immunization Practice) рекомендуют там, где это выполнимо, использовать одноименную ацеллюлярную вакцину в течение всего курса вакцинации. При невозможности этого курс вакцинации не должен быть нарушен, а вакцинация может производиться АаКДС-вакциной другого производителя [23]. Таким образом, создание ацеллюлярных вакцин позволило снизить частоту побочных эффектов и значительно повысить эффективность вакцинопрофилактики коклюша. По данным литературы, максимальный протективный эффект ( $\geq 80\%$ ) удается достичь при использовании трехкомпонентных вакцин, содержащих пертактин. Предотвращение новых случаев коклюша и возможный контроль над циркуляцией *B. pertussis* в популяции возможен при выборе безопасной и эффективной АКДС-вакцины.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Tan T., Trindade E., Skowronski D. Epidemiology of pertussis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — V. 24, № 5. — P. 10–18.
- О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году. Доступно на: [www.rosпотребnadzor.ru/docs/doctad](http://www.rosпотребnadzor.ru/docs/doctad).
- Справка о состоянии инфекционной заболеваемости в Российской Федерации за 6 месяцев 2007 года. Доступно на: [www.rosпотребnadzor.ru/sanepid](http://www.rosпотребnadzor.ru/sanepid).
- Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) // Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 1991. — V. 40, № 10. — P. 1–28.
- Edwards K., Decker M. Pertussis vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. Vaccines. 4th edition. — Philadelphia: Saunders, 2004. — P. 471–528.
- Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies // Clin. Microbiol. Rev. — 2005. — № 18. — P. 326–382.
- Cherry J.D., Olin P. The science and fiction of pertussis vaccines // Pediatrics. — 1999. — V. 104, № 6. — P. 1381–1383.
- Hewlett E.L., Cherry J.D. New and improved vaccines against pertussis. In: Levine M.M., Woodrow G.C., Kaper J.B., Cobon G.S. eds. New Generation Vaccines 2nd ed. — New York: Marcel Dekker, 1997. — P. 387–416.
- Cherry J.D. Pertussis. The trials and tribulations of old and new pertussis vaccines // Vaccine. — 1992. — № 10. — P. 1033–1038.
- Edwards K., Decker M., Mortimer E. Vaccines. Eds. Plotkin S., Orenstein W. — Saunders, 1999. — P. 293–345.
- Озерецковский Н.А., Чупринина Р.П. Вакцинопрофилактика коклюша — итоги и перспективы // Вакцинация. — 2004. — Т. 5, № 35. — С. 2–3.
- Swedish Institute for Infectious Disease Control. Pertussis surveillance in Sweden. October 1997 — September 2005 — July 2006. Доступно на: [www.smittskyddsinstutut.se/upload/Publicationer/SMI-rapport-2006-4.pdf](http://www.smittskyddsinstutut.se/upload/Publicationer/SMI-rapport-2006-4.pdf).
- Leninger E., Roberts M., Kenimer J.G. et al. Pertactin, an Arg-Gly-Asp-containing *Bordetella pertussis* surface protein that promotes adherence of mammalian cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — V. 88, № 2. — P. 345–349.
- Shahin R., Brennan Z., Meade B. et al. Characterization of the protective capacity and immunogenicity of the 69 kD outer membrane protein of *Bordetella pertussis* // J. Exp. Medicine. — 1990. — V. 171. — P. 63–73.
- Cherry J., Gornbein J., Heininger U. et al. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses // Vaccine. — 1998. — V. 16, № 20. — P. 1901–1906.
- Storsaeter J., Hallander H.O., Gustafsson L., Olin P. Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to *Bordetella pertussis* // Vaccine. — 2003. — V. 21, № 25–26. — P. 3542–3549.
- Jefferson T., Rudin M., DiPietrantonj C. Systematic review of the effect of pertussis vaccines in children // Vaccine. — 2003. — V. 21, № 17–18. — P. 2003–2014.
- Gustafsson L., Hallander H.O., Olin P. et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine // N. Engl. J. Med. — 1996. — V. 334, № 6. — P. 349–355.
- Greco D., Salmaso S., Mastrantonio P. et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis // N. Engl. J. Med. — 1996. — V. 334, № 6. — P. 341–348.
- Poolman J.T., Hallander H.O. Acellular pertussis vaccines and the role of pertactin and fimbriae // Expert. Rev. Vaccines. — 2007. — V. 6, № 1. — P. 47–56.
- Cherry J.P. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — V. 16, № 4. — P. 90–96.
- Edwards K.M., Decker M.D. Acellular pertussis vaccines for infants // NEJM. — 1996. — V. 334, № 6. — P. 391–392.
- Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2000. — № 49. — P. 1–8.

## Обзор литературы

С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции

В ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ АНАЛИЗИРУЮТСЯ РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА НА ЭТАПЕ СТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА, ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В СОСТАВЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРЕЖДЕ ВСЕГО — ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ, А ТАКЖЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ДИСБИОЗА НА ТЯЖЕСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ. ОБСУЖДАЮТСЯ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ. ИЗЛОЖЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ. РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ ДИЕТОЛОГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ, ПРЕДЛОЖЕН НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПОЭТАПНОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА КОРРЕКЦИЮ ДИСБИОЗА У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, ДИСБИОЗ, ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, ДИЕТОТЕРАПИЯ.

82

### Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник отделения  
питания здорового и больного ребенка  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 132-26-00  
Статья поступила 14.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что формирование иммунного ответа кишечника и организма в целом происходит под влиянием бактерий, в том числе и кишечной группы. В связи с этим все большее значение придается иммуногенной функции кишечника, которую, по значимости для организма человека, в последние годы приравнивают к его дигестивной функции. Следовательно, согласно современным представлениям — кишечный биоценоз — это важнейший фактор, принимающий участие в становлении иммуногенной функции кишечника, формировании пищевой толерантности, или же напротив — в патогенезе аллергических заболеваний, в первую очередь — пищевой аллергии.

В последние годы появились доказательства того, что еще до развития аллергического процесса у детей, склонных к атопии, отмечаются особенности состава флоры кишечника. Так, M. Kalliomaki и соавт., изучая кишечную микрофлору новорожденных детей из группы риска по аллергии, показали, что у детей с развившимся впоследствии аллергическим заболеванием отмечается преобладание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий, в отличие от детей, оставшихся в дальнейшем здоровыми [1]. Показано также, что для здоровых детей и детей с атопией характерна колонизация кишечника различными штаммами бифидобактерий. Так, у здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *B. infants* и *B. longum*. У детей с аллергией чаще, чем у здоровых, выявляется *B. adolescentis*, более характерная для микробиоценоза кишечника взрослых [2].

Makarova, T.E. Borovik

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

**Intestinal dysbiosis  
in children with food allergy:  
pathogenetic aspects  
and modern correction  
methods**

BACKGROUND PAPER ANALYSES THE ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA AT THE STAGE OF FORMING IMMUNITY, THE IMPORTANCE OF INTESTINAL MICROFLORA ABNORMALITIES DURING THE PERIODS OF ALLERGIC DISEASES DEVELOPMENT (PRIMARILY FOOD ALLERGIES), AS WELL AS MECHANISMS OF DYSBIOSIS EFFECT ON THE ALLERGIC PROCESSES IN CHILD'S BODY. THE STUDY DISCUSSES THE MECHANISMS OF TREATMENT AND PREVENTION EFFECT OF PROBIOTICS FOR CASES OF CHILD ALLERGIC DISEASES. THE WORK ALSO SPECIFIES MODERN APPROACHES TO CORRECTING DYSBIOTIC ABNORMALITIES FOR CHILDREN WITH FOOD ALLERGIES, REVIEWS THE OPTIONS OF DIET AND MEDICATION TREATMENT OF FOOD ALLERGY, SUGGESTS A NEW ALGORITHM OF GRADUAL TREATMENT THAT TARGETS CORRECTION OF DYSBIOSIS IN THIS PATIENT CATEGORY.  
**KEY WORDS:** CHILDREN, FOOD ALLERGY, DYSBIOSIS, PROBIOTICS, PREBIOTICS, DIET THERAPY.

Считается, что бактерии-комменсалы, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются ответственными за индукцию аллергии или толерантности. По-видимому, микробная стимуляция обеспечивает контррегуляторные сигналы, необходимые для того, чтобы преодолеть превалирование Th2 клеток лимфоидной ткани слизистой и предотвратить аллергическое заболевание. В настоящее время признается, что нарушение состава кишечной микрофлоры, особенно в периоде первоначальной микробной колонизации, может являться фактором, запускающим каскад реакций, ведущих к формированию аллергических реакций и заболеваний в детском возрасте [3]. В свою очередь развитие аллергического процесса, в особенности пищевой аллергии, приводит к более выраженным нарушениям биоценоза. Так, аллергическая реакция слизистой оболочки пищеварительного тракта, а также различные нарушения со стороны функции органов пищеварения, возникающие как реакция гиперчувствительности к пище, изменяют среду обитания кишечных микроорганизмов, приводя к нарушению тонких иммуногенных взаимодействий, что, в свою очередь, отражается на составе кишечного биоценоза. Исследователи, изучавшие состояние кишечного биоценоза у детей, страдающих пищевой аллергией, указывают на высокую частоту (до 96%) выявления у этой категории больных различных дисбиотических отклонений [4–6]. Независимо от того, являются ли нарушения в составе кишечного биоценоза первичным пусковым механизмом или возникают на фоне аллергического заболевания, наличие дисбиотических сдвигов в составе кишечной микрофлоры неизбежно отражается на состоянии макроорганизма и, по-видимому, может влиять на течение аллергического процесса. Возможные механизмы такого влияния активно изучались как в клинических, так и в экспериментальных работах 1970–1980 гг. и освещены в литературе тех лет. Суммируя данные литературы на эту тему, можно выделить следующие механизмы влияния бактерий условно-патогенной группы на течение аллергического процесса, в частности — пищевой аллергии:

- I. Усиление пищевой сенсибилизации.
- Влияние на проницаемость кишечного барьера [7–9].
- Адьювантный механизм [10].
- II. Непосредственное пусковое воздействие на клетки-мишени аллергии [11–15].
  - IgE-опосредованный механизм.
  - Лектин-зависимый механизм.
  - Сочетанный IgE-опосредованный и лектин-зависимый механизм.
- III. Образование биогенных аминов в просвете кишечника [16–19].
- IV. Бактериальная аллергия [10, 20–22].

Действительно, клинические исследования у детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой сенсибилизацией, продемонстрировали наличие глубоких изменений в составе биоценоза кишечника. Они выражаются в подавлении защитной микрофлоры и активном вегетировании таких представителей условно-патогенной флоры, как *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Proteus*, гемолизирующих штаммов *Escherichia coli*, грибов рода *Candida*, что сопровождается явлениями интоксикации, повышением прони-

цаемости кишечного барьера, оказывает влияние на течение аллергического процесса, способствуя его утяжелению [6].

Таким образом, замыкается порочный круг: «нарушение формирования кишечного биоценоза в процессе первичной колонизации кишечника — атопия — аллергическая реакция слизистой оболочки кишечника — нарушение кишечного биоценоза — усиление проявлений аллергии».

**Нарушения состава кишечного биоценоза** у детей с пищевой аллергией, как и любой другой дисбиоз, с временных позиций рассматриваются как изменения вторичного характера, возникающие на фоне имеющегося аллергического и воспалительного процесса в кишечнике, нарушения процессов пищеварения и иммунных сдвигов. Вторичный характер дисбиотических нарушений подтверждается данными ранее проведенных исследований, в которых показано, что у большинства детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией, элиминационная диета и комплексное лечение основного заболевания приводят к положительным изменениям в составе кишечного биоценоза, причем без применения каких-либо специальных препаратов, направленных на его коррекцию. В то же время, анализ анамнестических данных детей с атопическим дерматитом и дисбактериозом кишечника, получавших лечение, направленное на коррекцию биоценоза без назначения элиминационной диеты, говорит о неэффективности такой терапии, в отношении как уменьшения проявлений пищевой аллергии, так и состояния кишечной микрофлоры [23, 24].

Следует отметить, что в настоящее время при коррекции любых дисбиотических нарушений наиболее эффективными считаются не столько методы эрадикации (подавление условно-патогенной микрофлоры), сколько мероприятия, направленные на поддержку роста защитной микрофлоры. Этого удается достичь за счет специальных про- и пребиотических штаммов бактерий и создания с их помощью в кишечнике оптимальных условий для роста защитной флоры.

### Профилактическое и лечебное действие пробиотиков при пищевой аллергии

Согласно современным представлениям, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые, попадая в организм в определенном количестве, приносят пользу здоровью хозяина, выходящую за пределы чисто питательного эффекта. К лечебным эффектам пробиотиков относятся их защитная активность в отношении патогенных бактерий и вирусов, положительное влияние на микрофлору кишечника и иммунную систему, ферментативная активность, в частности — уменьшение проявлений лактазной недостаточности, антиаллергический эффект.

В качестве пробиотических бактерий используются специально отобранные штаммы, в первую очередь бифидо- и лактобактерий. Это экологически чистые штаммы, устойчивые к действию ферментов ЖКТ, способные довольно продолжительное время персистировать в кишечнике, обладающие хорошими адгезивными свойствами и, в идеале, способностью к репродукции в просвете кишечника человека.

Изучение свойств пробиотических бактерий в настоящее время продолжается также в направлении отбора штаммов, обладающих прогипоаллергенным эффектом

[25]. Считается, что в будущем должен проводиться более тщательный отбор штаммов пробиотиков с учетом их влияния на развитие аллергической сенсибилизации, на основании чего будут созданы рекомендации по питанию с целью профилактики аллергии [26]. В последние годы пробиотики стали широко использоваться как в составе лекарственных препаратов, так и в виде пробиотических продуктов. Пробиотические продукты традиционно включают ферментированные молочные продукты, а в последнее время — ферментированные и неферментированные, обогащенные пробиотиками, продукты.

Изучение иммуногенных эффектов пробиотиков дает основание для нового понимания механизмов их действия. Так, показано, что подавляющее число механизмов защиты от инфекций, инициированных пробиотическими штаммами бактерий, реализуется через неспецифические факторы иммунного ответа толстой кишки [27]. Кроме того, изменение состава и/или метаболической активности кишечной микрофлоры может влиять на экспозицию пищевых антигенов. Показано, что ферменты, выделенные из *Lactobacillus GG* (штамм из Американской коллекции культур № 53103), способствуют деградации антигенов, делая их неаллергенными [28].

Некоторые продукты обмена пробиотиков, такие как, например, бутират, являются важнейшей энергетической субстанцией для эпителиоцитов. Это важно для функционирования эпителия и его барьерной роли [29]. *Lactobacillus GG* снижает проницаемость кишечника для антигенов на фоне воспалительного процесса и усиливает деградацию антигенов в мукоэпителиальном слое в эксперименте на крысах [30]. Механизмы этих феноменов до конца не ясны, но предположительно это может быть связано с улучшением питания слизистой оболочки и активностью самих бактерий.

Влияние пробиотиков на иммунную систему при аллергических болезнях может иметь еще большее значение, чем непосредственное изменение состава и/или метаболической активности кишечной микрофлоры. Так, некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий могут способствовать более активной продукции IgA [31, 32]. Это усиливает барьерную функцию кишечника, поскольку IgA связываются с аллергенами и снижают их пенетрацию через эпителий. Комплексы IgA-антитела также легче захватываются в пейеровых бляшках, где они стимулируют дальнейшую продукцию IgA. В отличие от IgE, IgA-антитела не вызывают воспалительной реакции и не приводят к утяжелению аллергического заболевания. Поступления бактериальных антигенов в пейеровы бляшки может привести к снижению секреции IgE, снижению активности эозинофилов, что уменьшает выраженность аллергического воспаления. Действительно, *Lactobacillus casei Shirota* ингибируют продукцию IgE у мышей в ответ на интраперитонеальное введение овальбумина [33].

Иммунный ответ способны модулировать различные компоненты бактерий-пробиотиков. Антигены бактериальной стенки — пептидогликан и тейкоевые кислоты, а также цитоплазматические компоненты вызывают иммунную реакцию. Иммуногенным действием обладают также нуклеиновые кислоты бактерий. Употребление обогащенных пробиотиками продуктов сопровождается поступлением в организм нуклеиновых кислот, составляющих до 50% сухой массы бактерий.

Точные механизмы иммуногенных взаимодействий в настоящее время интенсивно изучаются. Большое значение имеет адгезия и плотный контакт пробиотика со слизистой оболочкой. Возможная транслокация пробиотика ведет к взаимодействию его с клетками иммунной системы. В результате этого взаимодействия «наивные» Т клетки дифференцируются в Th1 клетки под действием интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ) 2 и 12, при этом дифференцировка Th 2 клеток снижается под влиянием ИЛ 4. В результате снижается секреция IgE и повышается секреция IgA [34, 35], что ведет к редукции аллергического ответа.

В настоящее время в пробиотических продуктах наиболее широко используются лактобактерии, как ключевой микроорганизм кишечной микрофлоры, обладающий высокой ферментативной активностью. Показано, что пробиотические лактобактерии влияют также на активность бифидобактерий и клостродий [36, 37]. При этом преобладание бифидобактерий над клостродиями рассматривается в качестве важнейшего фактора профилактики аллергии [38]. Наибольшее количество исследований действия пробиотиков у детей посвящено штамму *Lactobacillus GG*, поскольку для этого штамма доказана безопасность применения в раннем детском возрасте, показана его эффективность в плане улучшения иммунной защиты кишечника и повышения резистентности к патогенным бактериям. Кроме того, показана его хорошая выживаемость во время пассажа через ЖКТ и способность к колонизации [39–41].

Многочисленные данные подтверждают эффективность использования указанного штамма лактобактерий как с целью профилактики, так и при лечении аллергии. В проведенном E. Isolauri и соавт. рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 159 младенцам из семей с отягощенным семейным анамнезом по атопическим заболеваниям в течение 6 мес и их матерям в течение 2–4 нед до родов давались капсулы, содержащие плацебо (64 пары) или *Lactobacillus GG* (68 пар). Дети обследовались в возрасте 3, 6, 12, 18 и 24 мес. Частота развития атопического дерматита в «пробиотической» группе была наполовину меньше, чем в группе детей, получавших плацебо (23 и 46% соответственно). Спустя 2 года действие пробиотика продолжалось: атопический дерматит наблюдался у 14 из 53 детей, получавших *Lactobacillus GG*, в сравнении с 25 из 54, получавших плацебо, что предполагало превентивное действие *Lactobacillus GG* в отношении атопического дерматита, которое распространялось за пределы грудного возраста [42]. Показано также, что назначение *Lactobacillus GG* материам в период беременности и лактации приводит к повышению содержания трансформирующего фактора роста (ТФР)  $\beta$  в грудном молоке более чем в 2 раза в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо [43]. Появились первые экспериментальные работы, в которых выявлено, что добавление ТФР  $\beta$  в физиологических количествах в питание позволяло добиться противоаллергического эффекта [44]. Не исключено, что полученные результаты могут лежать в основу разработки противоаллергических продуктов питания, обогащенных этим фактором.

Доказана эффективность добавления специфических пробиотиков (*B. lactis Bb12* или *Lactobacillus GG*) к смеси на основе высоко гидролизованных белков молочной сыворотки, предназначенных для младенцев с

атопическим дерматитом [45, 46]. Так, через месяц от начала лечения отмечено снижение концентрации в фекалиях таких маркеров воспаления, как антистрептолизин и фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ .

Назначение детям с атопическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока *Lactobacillus GG* приводило к увеличению выработки противовоспалительного цитокина ИЛ 10 и уменьшению клинических проявлений заболевания. Одновременно отмечалось снижение характерного для этих больных высокого уровня провоспалительного цитокина — ФНО  $\alpha$  [47].

Специально изучена эффективность применения пробиотиков у детей с аллергией старше года. В исследовании V. Rosenfeldt и соавт. проводилась оценка эффективности применения пробиотиков (2 штамма лактобактерий *L. casei GG* и *L. reuteri DSM*) у детей в возрасте 1–13 лет с тяжелым течением атопического дерматита [48]. Выявлено достоверное снижение выраженности показателя SCORAD по сравнению с группой больных, получавших плацебо, а также снижение уровня эозинофильного протеина в крови. Авторы исследования считают, что пробиотики как лечебные препараты должны применяться у детей с атопическим дерматитом, когда назначение их в виде продуктов питания невозможно или недостаточно эффективно.

Применение препарата, содержащего в составе 2 вида лактобактерий и термофильный стрептококк у детей старшего возраста с такими проявлениями атопии, как аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница и пищевая аллергия, в течение 30 дней привело к снижению уровня циркулирующих CD34+ клеток и редукции симптомов аллергии [49].

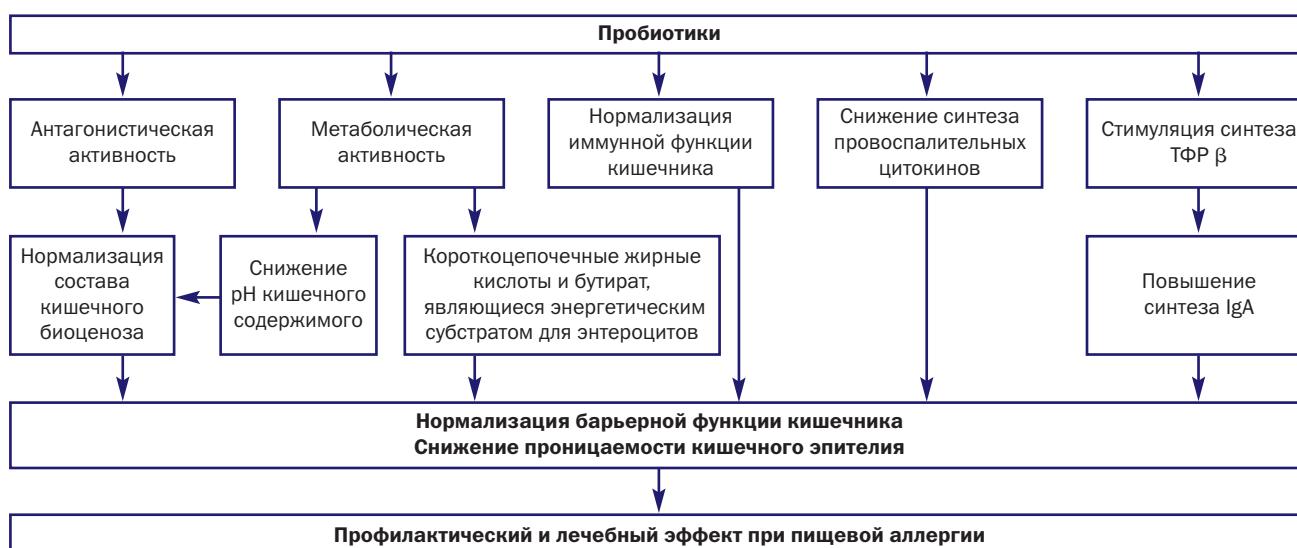
Изучается также пробиотическое действие бифидобактерий. Применение в течение 1 мес препарата лиофилизованных бифидобактерий у детей с атопическим дерматитом и дефицитом бифидофлоры привело к повышению количества бифидобактерий в кишечной флоре, пропорциональному снижению количества аэробных бактерий и регрессии клинической симптоматики [50]. В настоящее время исследования сфокусированы на изучении особенностей отдельных штаммов бифидобак-

терий. Доказано, что бифидобактерии, выделенные от здоровых детей, обладают более выраженным адгезивными свойствами, чем таковые от больных аллергией. Адгезивные свойства бифидобактерий могут отражать их колонизационную способность. Некоторые штаммы бифидобактерий, как уже отмечалось, являются аллергенными. В связи с этим чрезвычайно важным является отбор специальных, гипоаллергенных штаммов бифидобактерий для обогащения продуктов, предназначенных для снижения риска аллергии. Основываясь на результатах собственных исследований K. Laiho и соавт. считают, что наиболее перспективными штаммами бифидобактерий в отношении обогащения специальных гипоаллергенных продуктов и придания им пробиотических свойств, являются *B. breve*, *B. infants*, *B. bifidum* [51].

Таким образом, положительными эффектами пробиотиков при пищевой аллергии являются: восстановление нормальной проницаемости кишечного барьера, нормализация кишечного биоценоза, улучшение иммунной барьерной функции кишечника, снижение уровня провоспалительных цитокинов — и, соответственно, уменьшение воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. На основе данных литературы, посвященной этой теме, можно представить следующую схему механизмов влияния пробиотиков на развитие и выраженность проявлений пищевой аллергии (рис. 1).

**Пребиотики** — это неперевариваемые компоненты пищи, которые оказывают положительное влияние на состояние здоровья человека путем селективной стимуляции роста и/или активности благоприятных для здоровья бактерий кишечника [60]. Научно доказанным пробиотическим эффектом обладает ряд олигосахаридов — инулин, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды. Естественным источником пробиотиков являются такие продукты как топинамбур, цикорий, лук, артишок, спаржа, бананы. В настоящее время пробиотические компоненты включаются в состав современных детских смесей — заменителей грудного молока, каш для детского питания, различных лечебно-профилактических продуктов. К пробиотикам нередко относят также синте-

Рис. 1. Механизмы профилактического и лечебного действия пробиотиков при пищевой аллергии



тический олигосахарид лактулозу. Однако существует мнение, что имеющихся научных данных недостаточно для доказательства ее пребиотического эффекта [53]. Дополнительным фактором, способствующим нормализации кишечного биоценоза, являются пищевые волокна. Пищевые волокна определяются как сумма полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами ЖКТ человека. К пищевым волокнам относят целый ряд различных по химическому составу веществ: целлюлозу, гемицеллюлозы, пектин, лигнин, камеди и слизи. Среди многочисленных биологических эффектов пищевых волокон при аллергических заболеваниях важными являются такие как абсорбция аллергенов из ЖКТ, влияние на метаболическую активность микрофлоры, и, за счет этого — снижение выработки гистамина и других биогенных аминов. Основными источниками пищевых волокон являются овощи, фрукты, крупы, а также отруби и водоросли. Рассматривая функциональное питание как оптимальный способ введения про- и пребиотиков и анализируя современные данные литературы по применению данных факторов питания в профилактике и лечении атопии, K. Laiho и соавт. выделяют следующие перспективные направления исследований в указанной области (табл. 1) [51].

#### **Коррекция дисбиотических нарушений кишечника у детей с пищевой аллергией**

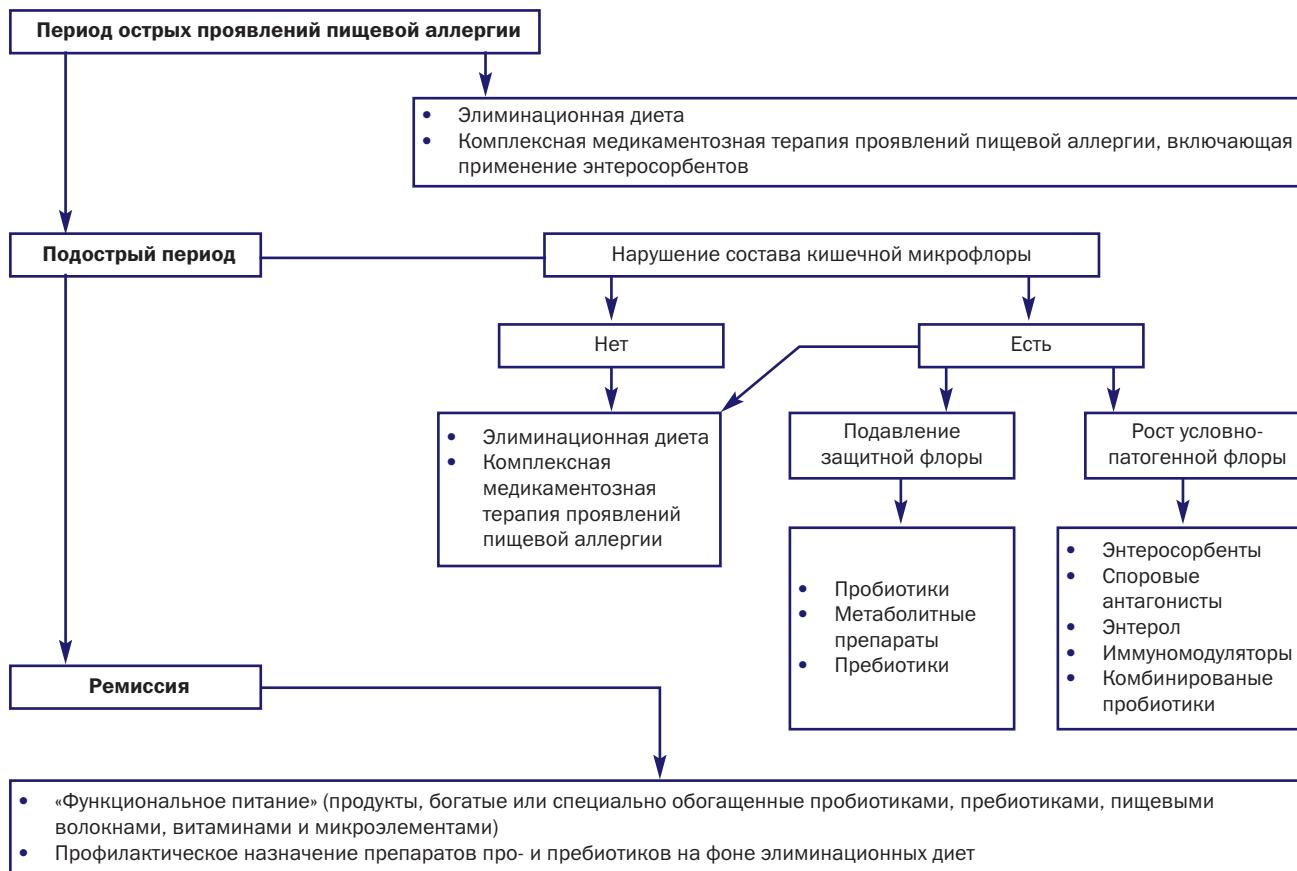
Как указывалось выше, нарушения состава кишечной микрофлоры у детей с пищевой аллергией в целом носят вторичный характер, однако могут играть важную патогенетическую роль, как на этапе развития аллергических проявлений, так и при уже сформировавшемся заболевании, влияя на тяжесть и клинические проявления основного заболевания.

Исходя из вышесказанного, можно сформулировать основные принципы коррекции биоценоза кишечника у данной категории больных. Во-первых, коррекция состава кишечной флоры у детей с пищевой аллергией может быть эффективна только в условиях комплексного лечения основного заболевания, включающего эlimинационную диету, противоаллергическую медикаментозную терапию и лечение, направленное на нормализацию функции органов пищеварения. Во-вторых, предпочтение следует отдавать диетическим методам

коррекции — введению про- и пребиотиков в составе специализированных продуктов питания. Диетотерапия проводится не только с учетом характера и выраженности изменений в составе кишечной микрофлоры, но и таких факторов, как особенности течения и фаза основного заболевания, спектр пищевой сенсибилизации, наличие сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны органов пищеварения, состояние общей иммунорезистентности организма. При этом продукты подбираются исходя из эlimинационного принципа. Так, например, детям с аллергией к белку коровьего молока на первом этапе диетотерапии могут быть введены в питание только продукты, не содержащие молочные белки. В-третьих, дети, страдающие пищевой аллергией, представляют собой особую категорию больных с высоким риском развития аллергических реакций на лекарственные препараты, поэтому терапия, направленная на коррекцию дисбиотических нарушений должна проводиться только по определенным показаниям со строго индивидуальным подбором лекарственных препаратов и контролем их переносимости. В fazu обострения основного заболевания, когда больной нуждается в активном лечении, направленном на достижение ремиссии, от терапии пробиотиками целесообразнее воздержаться во избежание возможных аллергических реакций и утяжеления состояния ребенка. В этот период наиболее оправдано применение энтеросорбентов, как препаратов, обладающих детоксикационными свойствами и показанных как при обострении аллергического процесса, так и для коррекции дисбактериоза кишечника. В подостром периоде заболевания коррекция дисбиотических сдвигов должна проводиться дифференцированно в зависимости от имеющихся изменений: при подавлении защитной флоры целесообразно назначение пробиотиков; при повышенном росте условно-патогенной флоры — курсы энтеросорбентов и препаратов, содержащих лактобактерии; при наличии гастроинтестинальных расстройств на фоне упорного роста условно-патогенной флоры — поведение деконтаминации. И наконец, в случае необходимости соблюдения длительной эlimинационной диеты с исключением молочных и кисломолочных продуктов, дети могут нуждаться в профилактическом назначении пробиотиков и пребиотиков с целью поддержки биоценоза, предпочтительно — в виде специализированных продуктов питания.

**Таблица 1.** Современные направления исследований проблемы функционального питания в профилактике и лечении атопических заболеваний [51]

Цель	Предполагаемые направления для исследований
Изучение возможности развития аллергии под влиянием aberrантной микрофлоры	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дальнейшая разработка методов идентификации кишечной микрофлоры</li> <li>Выявление различий кишечной микрофлоры у здоровых и больных аллергии в разные возрастные периоды</li> <li>Детальная характеристика бифидофлоры и бифидогенных факторов при сбалансированной флоре</li> </ul>
Разработка функционального питания для профилактики и лечения аллергии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеристика эффективных штаммов</li> <li>Характеристика механизмов влияния пребиотиков на риск развития аллергии</li> <li>Выявление эффективных компонентов питания и механизмов их влияния</li> <li>Выбор пребиотических компонентов, селективно влияющих на «здоровые» виды и штаммы бифидобактерий</li> <li>Изучение нюансов взаимодействия нутриент — пробиотик</li> <li>Подбор пребиотиков, пробиотиков, нутриентов и пищевой основы для продуктов функционального питания</li> </ul>

**Рис. 2.** Алгоритм коррекции кишечного микробиоценоза у детей с пищевой аллергией

Разработанный нами алгоритм коррекции нарушений состава кишечной микрофлоры у детей с пищевой аллергией представлен на рис. 2.

**Использование продуктов с про- и пребиотическими свойствами** является безусловно предпочтительным по сравнению с назначением лекарственных препаратов, поскольку представляет собой наиболее физиологичный и не ограниченный по длительности способ их применения. Однако следует подчеркнуть, что у детей с пищевой аллергией использование продуктов функционального питания возможно только при условии их переносимости.

В настоящее время создан целый спектр продуктов, обогащенных про- и пребиотиками, предназначенных как для детей первого года жизни, так и более старшего возраста. К сожалению, их применение у детей с пищевой аллергией ограничено. Такие детские молочные смеси, как «Нутрилак-Бифи», «ХипП 2 с лактобактериями», «НАН-2» с добавлением бифидо- и лактобактерий, предназначенные для питания здоровых детей первого года жизни, не могут применяться у детей с аллергиями, так как, согласно современным рекомендациям, даже при отсутствии явной реакции на белок коровьего молока, для питания детей, склонных к аллергии, следует использовать специальные продукты на основе частично гидролизованного молочного белка [54, 55]. Лечебные и профилактические продукты, применяемые для коррекции биоценоза кишечника у детей с пищевой аллергией, представлены в табл. 2.

Среди большого количества гипоаллергенных продуктов в отношении влияния на микробиоценоз кишечника следует отметить следующие смеси, обогащенные пребиотиками — «Беби ГА», «Тёма ГА-2», «Нутрилон ГА 1 и 2», «Нутрилон-Комфорт» 1 и 2, «Хумана ГА-2», а также гипоаллергенные продукты, обогащенные бифидобактериями — «НАН ГА 1» и «НАН ГА 2». Указанные смеси могут применяться у детей с нетяжелыми проявлениями аллергии при отсутствии сенсибилизации к белкам коровьего молока, а также на втором этапе диетотерапии — этапе расширения рациона за счет введения молочных продуктов. Разработана новая лечебная смесь на основе гидролизата молочного белка высокой степени гидролиза, обогащенная лактобактериями — «Nutramigen LGG», однако пока она не представлена на российском рынке детских продуктов.

При отсутствии сенсибилизации к белку коровьего молока у детей с легкими проявлениями пищевой аллергии также могут быть использованы кисломолочные смеси, поскольку в процессе брожения изменяется структура белка с частичной утратой его аллергенных свойств. В детском питании используются также сухие сквашенные смеси «Нутрилак КМ», «НАН кисломолочный», а также жидкие кисломолочные продукты «Агуша» 1 и 2, «Адалакт», «Ацидолакт», «Наринэ», «Биолакт», «Биокефир», «Бифидокефир», «Бифидок»; для детей более старшего возраста (старше 3 лет) — «Активиа» и «Актимел». Эти же продукты могут быть использованы в периоде ремиссии на этапе расширения рациона. У детей с аллер-

**Таблица 2.** Лечебные и профилактические продукты для коррекции биоценоза кишечника у детей с пищевой аллергией

Смеси	Особенности состава	Показания к применению
<b>I. Гипоаллергенные специализированные смеси — заменители женского молока на основе частично гидролизованного молочного белка, обогащенные пре- и пробиотиками</b>		
«Беби ГА» (Дрога Колинска, Словения)	Содержит галактоолигосахариды	
«Нутрилон ГА» (1 и 2) (Нутриция, Голландия)	Содержит галакто- и фруктоолигосахариды	
«Нутрилон-Комфорт» (1 и 2) (Нутриция, Голландия)	Содержит галакто- и фруктоолигосахариды	
«Тёма ГА» (Юнимилк, Россия/Германия)	Содержит галактоолигосахариды	
«Хумана ГА-2» (Хумана, Германия)	Содержит галактоолигосахариды	
«НАН ГА 2» (Нестле, Швейцария)	Содержит бифидобактерии	
<b>II. Кисломолочные продукты</b>		
<b>1. Сухие смеси-заменители женского молока</b>		
«Нутрилак кисломолочный» (Нутритек, Россия)	Содержит бифидобактерии	
«НАН кисломолочный» (Нестле, Швейцария)	Содержит бифидобактерии	
<b>2. Жидкие кисломолочные продукты для детей раннего возраста</b>		
«Агуша кисломолочная» (1 и 2*) (Вимм-Билль-Данн, Россия)	Содержит лакто- и бифидобактерии, пребиотики (*)	
Йогурт питьевой натуральный для детей «Агуша» (Вимм-Билль-Данн, Россия)	Йогуртная закваска — болгарская палочка и термофильный стрептококк, обогащен полиненасыщенными жирными кислотами $\omega_3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профилактическое питание детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергии</li> <li>• Легкие формы пищевой аллергии при отсутствии IgE к белкам коровьего молока</li> <li>• Второй этап диетотерапии — этап расширения рациона</li> </ul>
«Бифидокефир Агуша» (Вимм-Билль-Данн, Россия)	Кефирные грибки, бифидобактерии	
Йогурт детский «Тёма» (Юнимилк, Россия)	Йогуртная закваска — болгарская палочка и термофильный стрептококк, без сахара	
<b>3. Кисломолочные продукты для детей старше 3 лет</b>		
«Активиа» (Данон, Франция)	Йогуртная закваска — болгарская палочка, термофильный стрептококк, <i>B. animalis (essensis)</i>	
«Актимелъ» (Данон, Франция)	Йогуртная закваска — болгарская палочка, термофильный стрептококк, <i>L. casei (defenses)</i>	
«Биобаланс» (Юнимилк, Россия)	Йогуртная закваска — болгарская палочка, содержит <i>L. casei</i> , бифидобактерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкие формы пищевой аллергии при отсутствии сенсибилизации к белкам коровьего молока</li> <li>• Второй этап диетотерапии — этап расширения рациона</li> </ul>

гией к белку коровьего молока и дисбактериозом кишечника хороший эффект дает сквашенный продукт на соевой основе «Ацидолакт соевый» [56].

Новым направлением в детском лечебном питании стало обогащение про- и пребиотиками каш, в том числе и гипоаллергенных: «Рисово-кукурузная каша с бифидобактериями» (Нестле), «Кукурузная низкоаллергенная каша с инулином» (Колинска), «Нутрилак. Кукуруза с лактулозой» (Нутритек), «Нутрилак. Овсянка с лактулозой» (Нутритек), «Низкоаллергенная рисовая каша с пребиотиками» (Хайнц), «Фрутолино. Кукуруза с инулином» (Подравка) и других продуктов прикорма. Указанные продукты значительно расширяют возможности диетологического воздействия по нормализации кишечной микрофлоры у детей, находящихся на длительной элиминационной диете с исключением молочных продуктов.

#### Медикаментозная коррекция биоценоза кишечника у детей с пищевой аллергией

Препараты-пробиотики разделяют на несколько групп: монокомпонентные — содержащие представителей только одного штамма (бифидо- и лактосодержащие мо-

нопробиотики), ассоциированные, или поликомпонентные, пробиотики — включающие ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов, и комбинированные пробиотики, или синбиотики [57]. Препараты колибактерий в детской практике применяются крайне редко по строгим показаниям при стойком дефиците коли-флоры.

Бифидосодержащие препараты показаны при дисбактериозах с подавлением защитной флоры. Основное назначение бифидосодержащих препаратов — достижение быстрой нормализации состава микрофлоры кишечника. Сорбирование бифидобактерий на угле (в таких препаратах, как «Бифидумбактерин форте», «Пробифор») позволяет достичь более плотной колонизации бактерий в кишечнике. Поэтому эти препараты считаются более эффективными. Однако следует помнить, что частые повторные курсы препаратов бифидобактерий у детей, склонных к аллергии, могут приводить к развитию сенсибилизации и возникновению аллергических реакций, в связи с этим, назначение бифидосодержащих препаратов у детей с пищевой аллергией должно проводиться строго по показаниям.

Мне говорили,  
что я сладенькая.  
Но неужели  
настолько?

детские сухие молочные смеси

## Тема на сегодня:

### Гармоничное развитие и хорошая переносимость

Начиная с 6 месяцев, малыш всё активнее познает окружающий мир. В этот важный период жизни:

- ⌚ он сталкивается с большим числом болезнетворных бактерий – «Тёма» содержит пребиотики, которые обеспечивают защиту кишечника и укрепляют иммунитет
- ⌚ ему нужно больше витаминов – «Тёма» удовлетворяет потребности в необходимых витаминах даже при частичном использовании в рационе.
- ⌚ малышу требуется активное восполнение запасов железа и йода – «Тёма» полностью удовлетворяет потребности в йоде и обеспечивает хорошее усвоение железа

Грудное молоко - лучшее питание для младенца на протяжении всего первого года жизни.



Товар сертифицирован. На правах рекламы.



[www.mir-tema.ru](http://www.mir-tema.ru)

Это твой мир



Поскольку лактобактерии обладают выраженной антагонистической активностью, препараты, их содержащие («Лактобактерин», «Ацилакт», «Биобактон»), применяют при дефиците лактофлоры, а также при дисбактериозах, характеризующихся чрезмерным ростом условно-патогенных микроорганизмов.

Препараты — полипротиотики («Бифиформ», «Линекс») создаются на основе нескольких видов пробиотических бактерий. Считается, что это позволяет достичь комплексного эффекта, при этом происходит не только суммирование полезных свойств различных бактерий, но и взаимоусиливающее влияние, что значительно повышает эффективность проводимой пробиотикотерапии. Препарат «Бифиформ» содержит также пребиотический фактор — лактулозу.

Комбинированные пробиотики позволяют сочетать полезные свойства бактерии-пробиотика и дополнительного компонента, обладающего антибактериальными («Бифилиз» — лизоцим) или иммуномодулирующими свойствами («Аципол» — полисахарида кефирного гриба). В настоящее время для коррекции микрофлоры и поддержания нормобиоза применяется целый ряд препаратов, содержащих пробиотические бактерии и относящихся к группе биологически активных добавок-паранутрицевтиков. Известно об эффективности применения у детей таких препаратов, как «Наринэ», «Экофлор», «Биобактон», «Биовестин», «Биовести-лакто», «Примадофилус», «Флорадофилус», «Бифиформ-малыш», «Нормофлорин Б и Л» [57, 58]. Однако, следует отметить, что у детей, а тем более у детей с пищевой аллергией предпочтение должно отдаваться пробиотикам в форме лекарственных средств, как препаратам более изученным и строго стандартизованным.

Помимо назначения пробиотиков эффективным является применение препаратов, способствующих росту индигенной флоры — **пребиотиков и метаболических препаратов**. Лекарственные формы пробиотиков созданы на основе лактулозы, наибольшее применение получили «Дюфалак», «Нормазе», «Лактусан». Лактулоза — дисахарид, который не расщепляется и не всасывается в тонкой кишке, в связи с чем является безопасным средством, наиболее показанным при дисбактериозах на фоне конституционного синдрома. Лактулоза входит также в состав энтеросорбента «Лактофильтум», поликомпонентного пробиотика «Бифиформ».

При дисбактериозе II–III степени, сопровождающемся активным ростом условно-патогенной флоры и гастроинтестинальными расстройствами, а также рецидивирующим течением кожного аллергического процесса может быть показана деконтаминация. Предпочтение отдается препаратам, созданным на основе микроорганизмов, обладающих высокой антагонистической активностью, но не относящихся к представителям нормального биоценоза человека, или так называемых самоэлиминирующихся антагонистов [57]. Это препараты апатогенных представителей родов *Bacillus*, *Aerococcus*, *Saccharomyces*. Наиболее изучен и широко применяется в мировой практике препарат «Энтерол 250», содержащий *S. boulardii*. Препарат обладает хорошей переносимостью и высокой антагонистической активностью в отношении клостридий, клебсиелл, эшерихий, стафилококков, псевдомонас, грибков *Candida* и других микроорганизмов. За счет комплекса ферментов (лактазы, мальтазы) препарат оказывает положительное влияние

на процессы пищеварения. Кроме того, «Энтерол 250» высвобождает полиамины (спермин, спермидин), оказывающие местное трофогенное действие на слизистую оболочку кишки, стимулирует выработку секреторного IgA. Считается, что препарат также обладает антитоксическим действием, наиболее выраженным в отношении токсинов *Clostridium difficile*. Показана эффективность применения препарата «Этерол-250» у детей с аллергическими заболеваниями [57].

К группе антагонистов относятся также препараты, приготовленные на основе *Bacillus subtilis* — «Бактиспорин», «Споробактерин». Эти средства обладают высокой антагонистической активностью по отношению к сальмонеллам, шигеллам, энтеропатогенной кишечной палочке, протею, стафилококку. К их недостаткам относят высокую реактогенность, в связи с чем эти препараты с осторожностью назначают детям с поливалентной лекарственной аллергией, а также при микробной аллергии. В настоящее время разработаны комплексные препараты этой группы, содержащие микроорганизмы разных видов — это «Биоспорин», «Витаспорин», «Ирилис», «Субтикол», обладающие более высокой антагонистической активностью, за счет расширения спектра чувствительной условно-патогенной флоры. Показана эффективность указанных препаратов у больных с кишечными инфекциями, однако, учитывая их высокую реактогенность, возможность применения их у детей с аллергией требует дополнительно изучения [58].

В ходе недавних исследований безопасности штамма *B. cereus* IP 5832-35, входящего в состав препарата «Бактисубтил», показано, что эта бактерия обладает вирулентностью, токсичностью и токсигенностью, в связи с чем до получения новых данных от применения данного препарата у детей, по-видимому, целесообразно воздержаться [59].

Безусловно, патогенетически обоснованным является назначение у детей с пищевой аллергией **энтеросорбентов**. Эти препараты применяются с целью сорбции аллергенов пищевого и микробного происхождения — бактерий и их токсинов, назначение их позволяет снизить содержание в кишечнике биологически-активных веществ — серотонина, гистамина, бактериальных токсинов и др. Энтеросорбенты включают в комплексное лечение всем детям с пищевой аллергией в остром периоде заболевания. В подостром периоде или периоде частичной ремиссии показанием для назначения повторных курсов энтеросорбции являются сохраняющиеся выраженные дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры, сопровождающиеся активным вегетированием условно-патогенной флоры.

При сравнительном исследовании эффективности сорбции высокомолекулярных соединений, к которым относится большинство токсинов бактерий, наибольшая активность сорбции отмечена у диосмектита, далее следовали энтеросгель и лигнин [60]. Показана также эффективность диосмектита при дисбактериозе II–III степени в плане подавления роста таких представителей условно-патогенной флоры, как золотистый стафилококк, грибы *Candida*, гемолизирующущая кишечная палочка, условно-патогенные энтеробактерии. Положительным качеством препарата является его доказанная эффективность и безопасность, а также хорошая переносимость.

Энтеросорбент энтеросгель характеризуется выраженной селективностью — наиболее активно сорбирует среднемолекулярные токсические метаболиты и практически не связывает электролиты, что делает возможным его назначение в виде длительных — в течение 1 мес и более — курсов. Препарат не повреждает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не нарушает пристеночного пищеварения, угнетает рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, подавляя их токсины, не действуя при этом на индигенную флору. Широко применяются также сорбенты на основе лигнина, один из которых («Лактофильтрум») кроме сорбента содержит в своем составе пребиотический фактор — лактулозу, что делает его предпочтительным при дисбактериозах, сопровождающихся подавлением защитной флоры, особенно у детей со склонностью к запорам.

Интерес представляет также сорбент на основе пектина, который в настоящее время выпускается в виде лечебного напитка, содержащего пектин (яблочный или свекловичный) и лактозу и может применяться у детей с пищевой аллергией как дополнение к лечебному питанию в подостром периоде заболевания и в периоде ремиссии.

Таким образом, биоценоз кишечника с современных позиций рассматривается как важнейший фактор, влияющий на формирование иммунного ответа ребенка. В раннем детском возрасте, и особенно на этапе первичной колонизации кишечника, микрофлора кишечника может играть одну из ключевых ролей при формировании толерантности к микробным и пищевым антигенам. В то же время сам процесс первичной колонизации у детей, имеющих генетическую предрасположенность к атопии, имеет свои особенности. У больных с пищевой аллергией в подавляющем большинстве случаев отмечаются различной степени выраженности дисбиотические нарушения, которые возникают на фоне аллергического воспаления кишки и нарушения процессов пищеварения. Коррекция этих нарушений базируется в первую очередь на комплексном лечении самого аллергического процесса. При необходимости специальных мероприятий, направленных на нормализацию кишечного биоценоза, лекарственные препараты подбираются индивидуально, исходя из микробиологических отклонений, особенностей течения аллергического заболевания. В качестве поддерживающей терапии предпочтение отдается диетотерапии с использованием продуктов функционального питания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E. et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy // J. Allergy Clinical Immunology. — 2001. — № 107. — P. 129–134.
- Ouwehand A.C., Isolauri E., He F. et al. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2001. — № 108. — P. 144–145.
- Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2005. — № 5. — P. 179–184.
- Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. — М.: Медицина, 1991. — С. 432.
- Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — С. 240.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и др. Состояние кишечного микробиоценоза у детей с атопическим дерматитом в зависимости от особенностей клинической картины и формы заболевания // Педиатрия. — 1997. — № 2. — С. 19–24.
- Isolauri E., Gotteland M., Heyman M. et al. Antigen absorption in rabbit bacterial diarrhea // Dig. Dis. Sci. — 1990. — V. 35. — P. 350–366.
- Batt R.M., Hall E.J., McLean L., Simpson-K.W. Small intestinal bacterial overgrowth and enhanced intestinal permeability in healthy beagles // Am J. Vet. Res. — 1992. — V. 53, № 10. — P. 1935–1940.
- Salzman A.L., Wang H., Wollert P.S. et al. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis // Am. J. Physiol. — 1994. — V. 266, № 4. — P. 633–646.
- Беклемищев Е.Д., Суходоева Д.С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. — М.: Медицина, 1979. — С. 315.
- Martin R.R., White A. The in vitro release of leukocyte histamine by staphylococcal antigens // J. Immunology. — 1969. — V. 102. — P. 437–441.
- Espersen F., Jarlov J.O., Jensen C. et al. Staphylococcus aureus peptidoglycan induces histamine release from basophil human leukocytes in vitro // Infection and Immunity. — 1984. — V. 46. — P. 710–714.
- Gross-Weege V., Konig V., Scheffer J., Nimmich W. Induction of histamine release from rat mast cells and human basophilic granulocytes by clinical Escherichia coli isolates and relation to hemolysin production and adhesin expression // J. Clinical Microbiology. — 1988. — V. 26, № 9. — P. 1831–1837.
- Norn S., Jarlov J.O., Jensen C. et al. Bacteria and their products peptidoglycan and teichoic acid potentiate antigen induced histamine release in allergic patients // Agents and Actions. — 1987. — V. 20. — P. 174–179.
- Jensen C., Norn S., Stahl Skov P. et al. Bacterial histamine release by immunological and non-immunological lectin-mediated reactions // Allergy. — 1986. — V. 39. — P. 371–377.
- Адо А.Д. Аллергия без иммунологии // Клиническая медицина. — 1983. — № 5 — С. 4–7.
- Smith A.M., Hayden M.A., McCay S.G. et al. Detection and confirmation of histamine-producing bacteria // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 1982. — V. 29. — P. 618–623.
- Nugon-Baudon L., Szylit O., Chaignean M. et al. Production diamines in vitro et in vivo par une souche de lactobacille isolée d'un jabot de cag // Ann. Inst. Pasteur Microbiol. — 1985. — T. 136 B. — S. 63–73.
- Шендеров Б.А., Климнюк С.И., Кардашева Е.В. Медицинские аспекты микробной экологии. — М., 1994. — Ч. 1, Вып. 7–8. — С. 71–82.
- Мазитова О.И., Фиш Н.Г., Кулинич Л.И. и др. Оценка сенсибилизации к кишечной микрофлоре при аллергических заболеваниях // Советская медицина. — 1987. — № 5. — С. 31–33.
- Dhar S., Kanwar A.J., Kaur S. et al. Role of bacterial flora in the pathogenesis and management of atopic dermatitis // Indian. J. Med. Res. — 1992. — № 95. — P. 234–238.
- Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 92, № 3. — P. 1374–1380.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И. Роль диетотерапии в коррекции дисбиотических нарушений у детей раннего возраста с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой сенсибилизацией // Вопросы детской диетологии. — 2003. — № 1. — С. 34–38.

24. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Боровик Т.Э. Пищевая аллергия и дисбактериоз кишечника. Диетологические подходы // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 56.
25. He F., Ouwehand A.C., Isolauri E. et al. Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants // FEMS Immunology and Medical Microbiology. — 2001. — № 30. — P. 43–47.
26. Laiho K., Hopru U., Ouwehand A.C. et al. Probiotics: on-going research on atopic individuals // British J. / Nutrition. — 2002. — V. 88, № 1. — P. 19–27.
27. Morelli L. Probiotics: clinics and/or nutrition // Digest Liver Dis. — 2002. — V. 34, № 2. — P. 8–11.
28. Sutas Y., Hurme M. & Isolauri E. Down-regulation of anti-CD3 antibody-induced IL 4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes // Scandinavian J. Immunology. — 1996. — № 43. — P. 687–689.
29. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // American Journal of Clinical Nutrition. — 2001. — № 73. — P. 451–455.
30. Pessi T., Sutas Y., Marttinen A. & Isolauri E. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics // J. Nutrition. — 1998. — № 128. — P. 1312–1318.
31. Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M & Veskarri T () Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis // J. Pediatric Gastroenterology Nutrition. — 1995. — № 20. — P. 333–338.
32. Yasui H., Nagaoka N., Mike A. et al. Detection of *Bifidobacterium* strains that induce large quantities of IgA // Microbiol Ecology Health Disease. — 1992. — № 5. — P. 155–162.
33. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T. The effect of oral feeding of *Lactobacillus casei* strain Shirota on immunoglobulin E production in mice // J. Dairy Science. — 1998. — № 81. — P. 48–53.
34. Kirjavainen P.V., Apostolou E., Salminen S.J., Isolauri E. New aspects of probiotics — a novel approach in the management of food allergy // Allergy. — 1999. — № 54. — P. 909–915.
35. Sanfilippo L., Li C.K., Seth R. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces the expression of IL 8 and transforming growth factor-beta (TGF-beta) by human colonic epithelial cells // Clinical Exp. Immunol. — 2000. — № 119. — P. 456–463.
36. Benno Y., He F., Hosoda M. et al. Effect of *Lactobacillus* GG yogurt on human intestinal microecology in Japanese subjects // Nutrition Today. — 1996. — № 31, Suppl. 6. — P. 9–11.
37. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
38. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
39. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2001. — № 357. — P. 1076–1079.
40. Pessi T., Sutas Y., Hurme M. et al. Interleukin 10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG // Clin. Exp. Allergy. — 2000. — № 30. — P. 1804–1808.
41. Kalliomaki M., Isolauri E. Pandemic of atopic diseases — a lack of microbial exposure in early infancy? // Curr. Drug Targets Infect. Disord. — 2002. — № 2. — P. 193–199.
42. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — № 361. — P. 1869–1871.
43. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // Clin. Exp. Allergy. — 2000. — 30. — P. 1604–1610.
44. Penttila I. Effects of transforming growth factor-beta and formula feeding on systemic immune responses to dietary beta-lactoglobulin in allergy-prone rats // Pediatr. Res. — 2006. — V. 59, № 5. — P. 650–655.
45. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against disease in the infant // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — V. 109, № 1. — P. 119–121.
46. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — № 99. — P. 179–185.
47. Bai A.P., Ouyang Q., Zhang W. et al. Probiotics inhibit TNFα-induced interleukin 8 secretion of HT29 cells // J. Gastroenterology. — 2004. — V. 10, № 3. — P. 455–457.
48. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 112. — P. 223–227.
49. Mastrandrea F., Coradduzza G., Serio G. et al. Probiotics reduce the CD34+ hemopoietic precursor cell increased traffic in allergic subjects // Allerg. Immunol. — 2004. — № 36. — P. 118–122.
50. Hattori K., Yamamoto A., Sasai M. et al. Effects of administration of *bifidobacteria* on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis // Arerugi. — 2003. — № 52. — P. 20–30.
51. Laiho K., Hopru U., Ouwehand A.C. et al. Probiotics: on-going research on atopic individuals // British J. Nutrition. — 2002. — V. 1, № 88. — P. 19–27.
52. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. — 1995. — № 1256. — P. 1401–1412.
53. Roberfroid M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients // J. Nutr. — 2007. — V. 137. — 830S–837S.
54. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position // Pediatr. Allergy Immunol. — 1995. — № 6. — P. 56.
55. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae // Acta Paediatr. — 1993. — № 82. — P. 314–319.
56. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И., Ревякина В.А. Использование продуктов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Аллергология. — 2001. — № 1. — С. 29–33.
57. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А., Шевелева С.А. Пробиотики: систематизация препаратов и тактика их применения у детей // Вестник педиатрической фармакологии нутрициологии. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 4–10.
58. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей. Руководство для врачей. — М., 2006. — С. 240.
59. Осипова И.Г. Экспериментально-клиническое изучение споровых пробиотиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — С. 48.
60. Щербаков П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 86–90.

## Обзор литературы

Н.Н. Климко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# Позаконазол — новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ ЯВЛЯЮТСЯ ЧАСТЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ИММУНОКОМПРЕМЕРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ОТЛИЧАЮТСЯ ТЯЖЕСТЬЮ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ВЫСОКОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ. МНОГИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ОТЛИЧАЮТСЯ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРИМЕНЯЕМЫМ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ, А НЕКОТОРЫЕ ИЗ НИХ — ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫ. ПОЗАКОНАЗОЛ (НОКСАФИЛ) — НОВЫЙ ТРИАЗОЛЬНЫЙ АНТИМИКОТИК II ПОКОЛЕНИЯ, КОТОРЫЙ АКТИВЕН *IN VITRO* И *IN VIVO* В ОТНОШЕНИИ БОЛЬШИНСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОГО ПРЕПАРАТА. В РОССИИ РАЗРЕШЕНО ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗАКОНАЗОЛА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИММУНОСУПРЕССОРОВ, РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, А ТАКЖЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА, АСПЕРГИЛЛЕЗА, ЗИГОМИКОЗА, КРИПТОКОККОЗА, ФУЗАРИОЗА, ХРОМОМИКОЗА И МИЦЕТОМЫ, А ТАКЖЕ КОКСИДИОИДОЗА, РЕФРАКТЕРНЫХ К ДРУГИМ ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ИЛИ ПРИ ИХ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКОЗЫ, ПОЗАКОНАЗОЛ, ЛЕЧЕНИЕ.**

93

#### Контактная информация:

Климко Николай Николаевич,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
микологии, аллергологии и иммунологии  
Санкт-Петербургской медицинской  
академии последипломного образования  
Адрес: 191015, Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, д. 41,  
тел. (812) 511-58-21  
Статья поступила 06.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

За последние десятилетия микозы, т.е. обусловленные микроскопическими грибами заболевания, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммunoисупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития как поверхностных, так и инвазивных (глубоких) грибковых инфекций. Количество микозов прогрессивно увеличивается, для поверхностных инфекций характерно хроническое рецидивирующее течение, для инвазивных — тяжелые клинические проявления и очень высокая атрибутивная летальность [1]. Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Например, *Candida krusei* отличается первичной резистентностью к флюконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерици-

N.N. Klimko

St. Petersburg Medical Academy of Post-graduation Education

# Posaconazole — new azole broad-spectrum antifungal agent for prevention and treatment of invasive mycoses

INVASIVE MYCOSES ARE A COMMON COMPLICATION OF VARIOUS CATEGORIES OF IMMUNE DEPRESSED PATIENTS THAT ARE CHARACTERIZED WITH HEAVY CLINICAL PRESENTATIONS AND HIGH LETHAL RATE. MANY CAUSATIVES OF INVASIVE MYCOSES ARE RESISTANT TO CURRENTLY APPLIED ANTI-FUNGAL MEDICATIONS, AND SOME ARE POLY-RESISTANT. POSACONAZOLE (NOKSAFIL) IS A NEW TRIAZOLE ANTIMYCOTIC OF SECOND GENERATION THAT IS ACTIVE BOTH *IN VITRO* AND *IN VIVO* AGAINST MOST CAUSATIVES OF INVASIVE MYCOSES, INCLUDING POLY-RESISTANT MICRO-MYCESES. CLINICAL STUDY DEMONSTRATE HIGH EFFICIENCY AND SAFETY OF APPLYING THIS MEDICATION. IN RUSSIA POSACONAZOLE IS ALLOWED FOR PREVENTION OF INVASIVE MYCOSES FOR HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH LONG-RUNNING NEUTROPENIA RESULTING FROM CHEMICAL THERAPY, WHO ARE PRESCRIBED LARGE DOSES OF IMMUNE SUPPRESSORS, RECIPIENTS OF TRANSPLANTS OF HEMAPOIETIC STEM CELLS, AS WELL AS FOR TREATMENT OF INVASIVE CANDIDOSIS, ASPERGILLUS, ZIGOMYCOSIS, CRIPTOCOCCOSIS, FUZARIOSIS, CHROMOMYCOSIS AND MICETOMA, AS WELL AS COCCIDIODIOSIS THAT ARE REFRACTORY TOWARDS OTHER ANTI-FUNGAL MEDICATIONS, OR IN CASES OF INTOLERANCE.  
**KEY WORDS: MYCOSES, POSACONAZOLE, TREATMENT.**

ну В, чем другие *Candida* spp. *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В; зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* spp. и др.) устойчивы к флюконазолу, итраконазолу и вориконазолу, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *S. prolificans* — резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Количество противо-грибковых препаратов невелико, их применение может сопровождаться выраженной токсичностью или лекарственными взаимодействиями. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов чрезвычайно актуальны [2, 3].  
Позаконазол (Ноксафил, Шеринг Плау, Германия) — новый системный триазольный антимикотик II поколения, который активен *in vitro* и *in vivo* против большинства возбудителей инвазивных микозов, в том числе и полирезистентных. Клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность применения этого препарата для профилактики и лечения инвазивных микозов.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Позаконазол выпускается в виде суспензии для приема внутрь. Химическая структура его сходна с итраконазолом и отличается от вориконазола и флуконазола (рис.). Молекулярная масса позаконазола — 700,8 дальтон [4, 5].

кулирная масса позаконазола — 700,0 дльтон [4, 5]. Механизм действия позаконазола связан с ингибири-  
ванием фермента 14- $\alpha$  деметилазы, участвующего в синтезе  
эргостерола, важного компонента цитоплазматической  
мембранны грибковой клетки. Ингибирирование этого, свя-  
занного с цитохромом P450, фермента (CYP51) приводит к  
дефициту эргостерола и аккумуляции в клетки гриба ток-

сичного 14- $\alpha$  метилстерола. В результате, нарушаются функции цитоплазматической мембраны грибковой клетки, блокируется ее рост и деление. Отличная от флуконазола и вориконазола структура позаконазола позволяет ему дополнительно связываться с CYP51, что дает потенциальные преимущества в преодолении резистентности, связанной с мутацией активных сайтов 14- $\alpha$  деметилазы [6].

Позаконазол отличается широким спектром антифунгальной активности по сравнению с другими применяемыми в настоящее время антимикотиками. Препарат действует против как дрожжевых, так и мицелиальных возбудителей и по показателю МПК<sub>90</sub> (минимальная концентрация для ингибции 90% изолятов, мкг/мл) превосходит амфотерицин В, флюконазол, вориконазол, и итраконазол (табл. 1) [7–10].

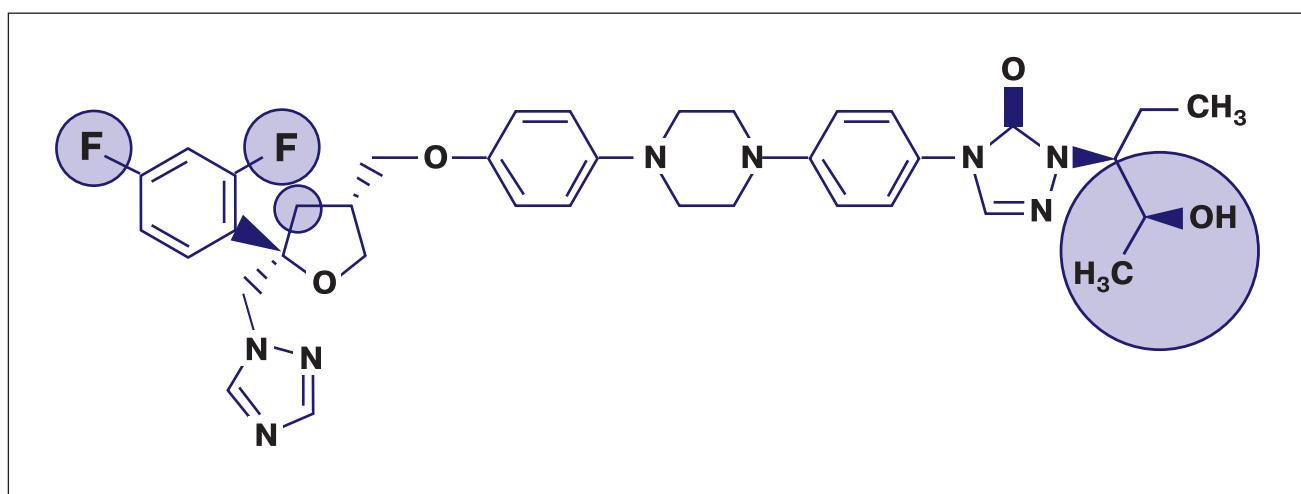
По показателям активности против *Candida spp.* позаконазол сравним с вориконазолом и превосходит флуконазол, итраконазол и амфотерицин В (табл. 2). Позаконазол fungицидно действует в отношение *C. krusei* и *C. lusitaniae*, fungистатически — против других *Candida spp.* По активности против *Cryptococcus neoformans* позаконазол сравним с итраконазолом и вориконазолом. В отличие от флуконазола, позаконазол эффективно действует на *Rhodotorula spp.* и *Trichosporon spp.* [9, 10].

Позаконазол высокоактивен против мицелиальных микромицетов. По активности против *Aspergillus spp.* позаконазол сравним или превосходит вориконазол, итраконазол и амфотерицин В (табл. 3). В частности, *in vitro* активность позаконазола была выше в отношении *A. niger*, *A. flavus* и *A. terreus*. Кроме того, препарат акти-

94

Обзор литературы

## Структурная формула позаконазола



**Таблица 1.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей микозов *in vitro* [10]

Препараты	Все возбудители		Дрожжевые		Мицелиальные	
	изоляты, абр.	МПК <sub>90</sub>	изоляты, абр.	МПК <sub>90</sub>	изоляты, абр.	МПК <sub>90</sub>
Позаконазол	22 850	1	18 351	1	4499	1
Итраконазол	18 877	1	15 673	1	3204	4
Флуконазол	17 884	128	16 105	16	1779	256
Вориконазол	9598	0,5	7772	0,5	1826	2
Амфотерицин В	16 567	1	13 354	1	3013	2

**Таблица 2.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей кандидоза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абрс.	МПК <sub>90</sub> , мкг/мл				
		Позаконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Амфотерицин В
Все <i>Candida</i> spp.	6965	1,0	16,0	1,0	0,5	1,0
<i>C. albicans</i>	3535	0,063	2,0	0,25	0,063	1,0
<i>C. glabrata</i>	1218	2,0	64,0	4,0	2,0	1,0
<i>C. parapsilosis</i>	970	0,25	4,0	0,5	0,125	1,0
<i>C. tropicalis</i>	719	0,25	4,0	0,5	0,5	1,0
<i>C. krusei</i>	189	1,0	64,0	1,0	0,5	2,0
<i>C. lusitaniae</i>	84	0,25	4,0	2,0	0,063	2,0
<i>C. guilliermondii</i>	26	1,0	32,0	4,0	8,0	1,0
<i>C. dubliniensis</i>	164	0,125	32,0	0,5	0,125	1,0
<i>Candida</i> spp.*	60	2,0	16,0	1,0	0,25	1,0

**Примечание:**\* — *C. famata*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *C. pseudotropicalis*, *C. rugosa*, *C. sphaerica*, *C. stellatoidea* и *C. zeylanoides*.**Таблица 3.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей аспергиллеза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абрс.	Позаконазол		Вориконазол		Амфотерицин В		Итраконазол	
		МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>						
<i>Aspergillus</i> (все)	1423	0,125	0,5	0,25	0,5	0,5	1,0	0,5	2,0
<i>A. flavus</i>	89	0,25	0,5	0,5	1,0	1,0	2,0	0,5	1,0
<i>A. fumigatus</i>	1119	0,125	0,5	0,25	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0
<i>A. niger</i>	101	0,25	0,5	0,5	2,0	0,125	1,0	1,0	2,0
<i>A. terreus</i>	22	0,25	0,25	0,25	0,5	2,0	2,0	0,5	0,5
<i>Aspergillus</i> spp.*	92	0,125	1,0	0,25	1,0	1,0	2,0	0,5	2,0

**Примечание:**МПК<sub>50</sub> — минимальная концентрация (мкг/мл), подавляющая 50% штаммов;\* — Включая штаммы *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. oryzae*, *Aspergillus* spp., *A. sydowii*, *A. ustus* и *A. versicolor*.**Таблица 4.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей зигомикоза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абрс.	Позаконазол		Вориконазол		Амфотерицин В		Итраконазол	
		МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>						
<i>Rhizopus</i>	32	1,0	8,0	16,0	128,0	1,0	2,0	4,0	32,0
<i>Mucor</i>	18	1,0	16,0	64,0	128,0	0,25	1,0	2,0	32,0
<i>Rhizomucor</i>	3*	(0,016–0,25)		(2,0–16,0)		(0,063–0,125)		(0,016–0,25)	

**Примечание:**

\* — диапазон МПК показан в случаях, когда количество изолятов &lt; 10.

вен *in vitro* в отношении таких полирезистентных возбудителей микозов как *Fusarium* spp. и *Scedosporium* spp. [7–10].

Кроме того, в отличие от других азолов (флуконазола, итраконазола и вориконазола) и эхинокандинов (каспофунгин), позаконазол активен и в отношении зигомицетов (табл. 4) [11].

Наконец, позаконазол действует на диморфных возбудителей эндемичных микозов (*H. capsulatum* и др.), в том

числе — резистентных к флуконазолу и вориконазолу *Coccidioides* spp. [7–10]. Таким образом, в сравнении с другими применяемыми антимикотиками, позаконазол обладает наиболее широкой активностью против возбудителей инвазивных микозов [12].

**Развитие вторичной резистентности.** В лабораторных условиях не удалось получить штаммы *C. albicans*, устойчивые к позаконазолу. Спонтанно мутировавшие лабораторные штаммы *A. fumigatus*, показавшие снижение чувстви-

тельности к позаконазолу, встречались с частотой от  $1 \times 10^{-8}$  до  $1 \times 10^{-9}$ . Клинические изоляты *C. albicans* и *A. fumigatus* со сниженной чувствительностью к позаконазолу встречаются редко. В этих редких случаях не установлено отчетливой зависимости между сниженной чувствительностью к позаконазолу и его клинической неэффективностью. Известны случаи клинической эффективности препарата при микозах, обусловленных устойчивыми к азольным антимикотикам или амфотерицину в возбудителями, против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к препарату не выявлены [5].

**Исследования *in vivo*.** В исследованиях на животных позаконазол показал активность при инвазивном кандидозе, аспергиллезе, криптококкозе, зигомикозе, фузариозе, церебральном феогифомикозе, бластомикозе, кокцидиоидозе и гистоплазмозе. По результатам большинства исследований препарат был сравним или превосходил амфотерицин В, каспофунгин, флуконазол, вориконазол и итраконазол [7, 13]. Например, в экспериментальном исследовании F. Barchiesi и соавт. (2007) изучали эффективность позаконазола в сравнении с амфотерицином В для профилактики зигомикоза. Мыши с экспериментальной нейтропенией вводили штаммы возбудителей зигомикоза — *Rhizopus oryzae* и *Absidia corymbifera*. Сразу же после заражения применяли позаконазол, в дозе от 20 до 80 мг/кг тела в сутки или амфотерицин В, в дозе 1 мг/кг в сутки. Эффективность противогрибковой профилактики оценивали по выживаемости, количеству пораженных органов (головной мозг, легкие, селезенка, почки), количеству и расположению локусов зигомикоза в перечисленных органах. По большинству критерий противогрибковые средства не различались и во всех случаях были эффективны в предотвращении зигомикоза по сравнению с группой контроля. Авторы предлагают, что позаконазол можно использовать для профилактики зигомикоза [14].

**Сочетание с другими противогрибковыми средствами.** При исследовании комбинаций позаконазола с каспофунгином или амфотерицином В *in vitro* и *in vivo* не было выявлено антагонизма противогрибковых препаратов, в некоторых случаях отмечали аддитивный эффект [5].

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

**Абсорбция.** Позаконазол нерастворим в воде. В настоящее время доступна только его суспензия для приема внутрь (табл. 5). У взрослых (старше 18 лет) антимикотик показал хорошую биоусвоемость с линейной фармакокинетикой при однократном или многократном приеме в до-

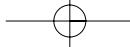
зах до 800 мг. При использовании позаконазола в дозах более 800 мг в сутки увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Назначение с пищей увеличивает всасываемость препарата. В рандомизированном открытом исследовании на 20 здоровых добровольцах изучали влияние пищи на всасывание позаконазола. Суспензию препарата (200 мг/5 мл) вводили с пищей, без пищи и через 10 ч после приема пищи. Таблетированные формы позаконазола (200 мг) вводили только с пищей. Критерием исследования был уровень концентрации препарата в плазме крови. Установлено, что прием пищи увеличивает всасываемость антимикотика [15]. В отличие от итраконазола, кислотность желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола. Максимальная концентрация антимикотика в плазме крови достигается через 10 часов после введения [16].

A. Ullmann и соавт. (2006) провели многоцентровое открытое исследование с параллельными группами с целью определения оптимальной дозы и режима введения суспензии позаконазола для лечения инвазивных микозов у взрослых пациентов [17]. Эффективность антимикотика оценивали у больных инвазивными микозами ( $n = 32$ ) и при фебрильной нейтропении ( $n = 66$ ). Пациентов рандомизировали на 3 группы, которые получали различные дозы и режимы введения позаконазола. Первая группа получала антимикотик сначала 200 мг 4 раза в день, а затем 400 мг дважды в день (группа 800 мг). Вторая группа — 400 мг 4 раза в день, а затем 600 дважды в день (группа 1200 мг). Третья группа — 800 мг 2 раза в день, а затем 800 мг 1 раз в день (группа 800 мг II). Длительность терапии составила 6 мес у больных инвазивными микозами, а у пациентов с фебрильной нейтропенией — до восстановления уровня нейтрофилов. Средняя эффективность лечения инвазивных микозов была равна 43% (800 мг — 56%; 1200 мг — 17% — и 800 мг II — 50%). Средняя эффективность лечения фебрильной нейтропении составляла 77% (800 мг — 74%; 1200 мг — 78% и 800 мг II — 81%). На основании проведенного исследования авторы рекомендуют использовать позаконазол у взрослых пациентов в суточной дозе 800 мг, разделенной на 2 введения (по 400 мг дважды в день).

**Распределение.** Позаконазол отличается большим объемом распределения (1774 л), что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови [5]. Применение препарата позволяет создать высокие концентрации позаконазола в органах, часто поражаемых микромицетами. Например,

**Таблица 5.** Сравнительная характеристика фармакокинетики позаконазола и вориконазола [21]

Показатели фармакокинетики	Позаконазол	Вориконазол
	per os	per os, внутривенное введение
Абсорбция	Увеличивается при приеме с жирной пищей	Снижается при приеме с жирной пищей
Связывание с белком	> 98%	58%
Фармакокинетика	Линейная	Линейная у детей, нелинейная у взрослых
Равновесное состояние	Через 7–10 дней	Через 5–6 дней
Период полувыведения	35 ч	6–12 ч
Метаболизм	Только CYP3A4	Различные изоферменты цитохрома P450
Применение при нарушении функции печени и почек	При нарушении функции печени и почек модификация дозы не нужна	При нарушении функции печени — изменение дозы, при клиренсе креатинина < 50 мл/мин — отмена препарата для в/в введения



при использовании стандартных доз позаконазола в альвеолярных клетках и альвеолярной жидкости создается длительно сохраняющаяся концентрация препарата, пре-восходящая МПК90 для возбудителей инвазивного аспергиллеза [18].

**Экскреция.** Позаконазол выводится из организма медленно. Средний период полувыведения составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс — 32 л/ч. В отличие от других азолов, позаконазол метаболизирует CYP3A4, а не другие изоферменты цитохрома P450. В рандомизированном открытом контролируемом исследовании у 30 пациентов изучено влияние различных ингибиторов изоферментов цитохрома P450 на метаболизм позаконазола. Сначала исследуемые получали позаконазол (200 мг в день) в течение 10 дней либо плацебо. Затем, через 14-дневной период «очищения» исследуемых меняли. На этом фоне пациенты получали ингибиторы различных изоферментов цитохрома P450: кофеин (CYP1A2), толбутамид (CYP2C8/9), дексстрометорфан (CYP2D6 и CYP3A4), хлорзоксазон (CYP2E1) и мидазолам (CYP3A4). В результате, только на фоне приема мидазолама уровень позаконазола в крови достоверно повышался, что свидетельствовало о влиянии на его метаболизм [19]. Препарат выводился преимущественно с фекалиями (77%), при этом основная часть (66%) приходилась на исходное вещество. Почечный клиренс составлял незначительную часть элиминации — с мочой выводилось примерно 14% (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигалось через 7–10 дней многократного применения препаратом [20].

У пожилых людей отмечено увеличение  $C_{max}$  (максимальной концентрации в плазме крови) — на 26%, и AUC (площадь под кривой) — на 29%, по сравнению с людьми в возрасте 18–45 лет. Однако в клинических исследованиях показатели безопасности позаконазола у людей молодого и пожилого возраста были сходными. Поэтому корректировки дозы в зависимости от возраста не требуется. Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различалась. Не было необходимости в изменении дозы препарата в зависимости от пола. Корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности не требовалось [5].

При однократном применении позаконазола легкая и умеренная почечная недостаточность ( $n = 18$ , клиренс креатинина  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не оказывала влияния на фармакокинетику препарата. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью ( $n = 6$ , клиренс

$< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) AUC позаконазола сильно варьировалась (коэффициент вариации 96%) по сравнению с другими пациентами с почечной недостаточностью (коэффициент вариации < 40%). Однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, маловероятно, что тяжелая почечная недостаточность влияла на фармакокинетику препарата. Именно поэтому корректировки дозы не требуется и в этом случае. У больных с печеночной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения (26,6; 35,3 и 46,1 ч для легкой, умеренной и тяжелой степени печеночной недостаточности по шкале Чайлд–Пью соответственно), по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (22,1 часа) [5].

G. Krishna и соавт. (2007) изучали некоторые фармакокинетические параметры позаконазола у 12 пациентов младше 18 лет [22]. Определяли уровень концентрации антимикотика в плазме крови. Группой сравнения были 194 взрослых пациента (от 18 до 64 лет). Позаконазол в супензии вводили в дозе 800 мг/день. Средняя концентрация противогрибкового средства в группе детей была 776 мг/мл, а у взрослых — 817 мг/мл. При этом, клиническая эффективность и нежелательные явления антимикотика были сходными в обеих группах. Авторы считают, что фармакокинетика позаконазола у детей в виде супензии сравнима с таковой у взрослых. Фармакокинетические данные у детей младше 8 лет отсутствуют.

Поскольку позаконазол взаимодействует только с одним изоферментом цитохрома P450 — CYP3A4, препарат отличается меньшим количеством клинически значимых лекарственных влияний по сравнению с итраконазолом и вориконазолом. Установлено, что при взаимодействии позаконазола с блокаторами кальциевых каналов, ловастатином, симвастатином, мидазоламом, триазоламом, сиролимусом, такролимусом и циклоспорином увеличивается уровень последних в плазме крови (табл. 6). При взаимодействии позаконазола с рифампином и рифабутином не только увеличивается содержание в плазме крови последних, но уменьшается и уровень позаконазола [21].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Антифунгальная профилактика.** Одним из важных направлений использования позаконазола может быть его применение для первичной антифунгальной профилактики у больных с высоким риском развития инвазивных микозов [23]. Были проведены крупные клинические исследования, посвященные этой проблеме.

**Таблица 6.** Основные лекарственные взаимодействия при использовании позаконазола [5]

Препараты	Комментарии
Циклоспорин	Снижение дозы циклоспорина на 25% (по данным мониторинга концентрации в крови)
Такролимус	Снижение дозы такролимуса на 66% (по данным мониторинга концентрации в крови)
Рифабутин	Следует избегать совместного применения
Фенитоин	Снижение дозы фенитоина
Мидазолам	Снижение дозы мидазолама
Противопоказания	Совместное применение с алкалоидами спорыны (в связи с риском повышения концентрации алкалоидов спорыны в крови и развития эрготизма), субстратами CYP3A4 — терфенадином, астемизолом, цисапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови, последующего удлинения интервала QTc и, в редких случаях, развития пируэтной желудочковой тахикардии ( <i>torsades de pointes</i> )), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы — симвастатином, ловастатином и аторвастатином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови и развития рабдомиолиза)

O. Cornely и соавт. (2007) опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования позаконазола, флуконазола или итраконазола для профилактики инвазивных микозов у пациентов с нейтропенией [24]. Позаконазол получили 298 больных, 240 — флуконазол и 58 — итраконазол. Исследование показало, что профилактическое применение позаконазола эффективнее препаратов сравнения. В группе позаконазола инвазивный микоз развился у 7 (2%) пациентов, в группах флуконазола или итраконазола — у 25 (8%); инвазивный аспергиллез — у 2 (1%) и 20 (7%) пациентов соответственно. Кроме того, впервые установлено влияние первичной антифунгальной профилактики на общую выживаемость больных с нейтропенией. В группе пациентов, получивших позаконазол, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, получивших флуконазол или итраконазол ( $p = 0,04$ ). Авторы рекомендуют позаконазол в дозе 800 мг в день как средство выбора для профилактики у пациентов с нейтропенией.

A. Ullmann и соавт. (2007) опубликовали данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности позаконазола или флуконазола для профилактики инвазивных микозов при тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК) [25]. Оба антимикотика вводили энтерально. Из 600 пациентов включенных в исследование, 301 получили позаконазол и 299 — флуконазол. На 112-й день профилактики эффективность позаконазола была схожа с флуконазолом в предотвращении инвазивного кандидоза. На фоне введения позаконазола частота инвазивного кандидоза была равна 5,3%, а флуконазола — 9,0% (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал 0,30 — 1,07;  $p = 0,07$ ). В то же время, исследование показало достоверное снижение частоты развития инвазивного аспергиллеза в группе получавших позаконазол больных, 2,3 и 7% соответственно (отношение шансов 0,31;  $p = 0,006$ ). Общая выживаемость была схожа в обеих группах. Однако, количество связанных с инвазивными микозами летальных исходов в группе получавших позаконазол пациентов было ниже, чем в группе, получивших флуконазол, 1 и 4% соответственно ( $p = 0,046$ ). Частота нежелательных явлений была близкой (36 и 38% соответственно). Авторы рекомендуют позаконазол для профилактики инвазивных микозов у данной категории больных.

**Лечение инвазивных микозов.** Известны результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности позаконазола в лечении инвазивных микозов. Так, G. Keating и соавт. (2005) исследовали применение препарата в дозе 800 мг/сут в открытом, многоцентровом исследовании у 330 пациентов [26]. Группу контроля составили 279 больных. В результате, эффективность позаконазола при инвазивном аспергиллезе составила 42% в сравнении с 26% в группе контроля; при зигомикозе — 54%; при фузариозе — 46%; при сцидоспориозе — 43%; при гистоплазмозе — 100%; при рефрактерном инвазивном кандидозе — 48%; при рефрактерном кокцидиодомикозе — 69%; при рефрактерном криптококкозе — 48%; при рефрактерном хромомикозе и мицетоме — 82%.

**Инвазивные микозы центральной нервной системы.** P. Pititittithum и соавт. (2005) провели многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности позаконазола для лечения микозов ЦНС [27]. Антимикотик использовали у 39 пациентов в дозе 800 мг в день. В основном, это были больные СПИД. У 29 из испытуемых был криптококковый менингоэнцефалит, а у

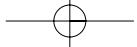
10 — другие микозы ЦНС (*Aspergillus spp.* — 4; *Pseudallescheria boydii* — 2; *C. immitis* — 1; *Histoplasma capsulatum* — 1; *Ramichloridium mackenzie* — 1; *Basidiomycetes spp.* — 1). Лечение было эффективно у 14 (48%) пациентов с криптококковым менингитом и у 5 (50%) больных с другими инвазивными микозами. Авторы считают, что позаконазол можно использовать для лечения инвазивных микозов ЦНС.

**Инвазивный аспергиллез.** Крупное многоцентровое ретроспективное контролируемое клиническое исследование по лечению инвазивного аспергиллеза было проведено T. Walsh и соавт. (2007) [28]. Позаконазол в виде суспензии применяли в дозе 800 мг в сутки. Все эпизоды инвазивного аспергиллеза были рефрактерны к предшествующей стандартной антимикотической терапии. В исследование было включено 107 пациентов, а группу «исторического» контроля составили 86 больных. Клинико-микологическая эффективность в группе пациентов, получивших позаконазол, составила 42%, а в группе контроля — 26% (отношение шансов 4,06; 95% доверительный интервал 1,50–11,04;  $p = 0,006$ ). На основании проведенного исследования авторы рекомендуют применять позаконазол для лечения инвазивного аспергиллеза.

**Инвазивный зигомикоз.** В настоящее время, позаконазол рассматривают как средство выбора для лечения зигомикоза. Данные рекомендации основаны на результатах нескольких крупных исследований и сообщений о клинических наблюдениях.

Впервые сведения об эффективном использовании позаконазола при зигомикозе у реципиента трансплантата почки были опубликованы в 2003 г. A. Tobon и соавт. [29]. Затем в 2003 г. Greenberg и соавт. сообщили об использовании позаконазола у 24 пациентов с зигомикозом (у половины больных — риноцеребральный зигомикоз) [30]. Суточная доза антимикотика составила 800 мг (по 400 мг дважды в день или по 200 мг 4 раза в день). Длительность лечения была в среднем 292 дня (медиана 182). Клинико-микологическая эффективность составила 79% и зависела от резекции пораженных тканей и стабилизации «фонового» заболевания.

J. van Burik и соавт. (2006) ретроспективно изучили эффективность позаконазола у 91 пациента с рефрактерным к стандартному лечению зигомикозом [31]. Позаконазол применяли в дозе 800 мг в сутки. После 12 нед лечения частота положительного клинико-микологического ответа составила 60%, а у 21% больных была достигнута стабилизация инфекционного процесса. Таким образом, общая эффективность составила 81%. Кроме того, опубликовано несколько клинических наблюдений эффективного использования позаконазола для лечения зигомикоза. Так, T. Rutar и соавт. (2006) сообщили об успешном лечении позаконазолом периорбитального зигомикоза у 22-летнего больного острым лимфобластным лейкозом [32]. Лечение включало в себя использование высоких доз липосомального амфотерицина В и хирургическое иссечение пораженных участков. После этого пациент в течение 5 мес получал позаконазол на весь период проведения интенсивной полихимиотерапии острого лейкоза. В 2007 г. опубликовано сообщение об эффективном лечении зигомикоза у 26-летней больной острым лимфобластным лейкозом [33]. По поводу фебрильной нейтропении пациентка получала антибиотики широкого спектра действия и каспофунгин. Однако на второй неделе лечения в области малого таза образовался абсцесс, из которого была выделен *Mucor spp.* Каспофунгин был заменен на липосомальный амфотерицин В в дозе 10 мг/кг в сутки. В течение месяца произошло прогрес-



сирование инфекции с поражением правого легкого, левой почки и позвоночника. Вместе с липосомальным амфотерицином В был назначен позаконазол в дозе 800 мг в день. Уже на 10-й день от начала лечения был выявлен клинико-микологический эффект. Липосомальный амфотерицин В был отменен через 3 нед после начал лечения, позаконазол применяли 13 нед.

**Фузариоз.** I. Raad и соавт. (2006) провели ретроспективный анализ данных, полученных в ходе 3 открытых исследований [34]. Лечение суспензией позаконазола (800 мг в день) было назначено 21 пациенту с рефрактерным к стандартной терапии инвазивным фузариозом. Общая эффективность лечения позаконазолом составила 48% (у 10 из 21) и зависела от «фонового» заболевания: среди пациентов с лейкозом частота ответа была 50%; среди пациентов с миелосупрессией — 67%; среди пациентов с персистирующими нейтропенией — 20%. В 2007 г. было опубликовано описание 3 случаев применения позаконазола для лечения кератита (остсложненного эндофтальмитом), вызванного *Fusarium spp.* [35]. Предшествующее лечение вориконазолом (вводили как местно, так и системно) и хирургическое вмешательство были неэффективны. Во всех случаях отмечено купирование боли и воспаления. Авторы рекомендуют позаконазол для лечения кератитов, вызванных *Fusarium spp.*

**Гистоплазмоз.** В 2006 г. A. Restrepo и соавт. опубликовали сообщение об использовании позаконазола в суспензии (800 мг в сутки) у 6 пациентов с тяжелыми формами гистоплазмоза [36]. У 1 из них был гистоплазмоз легких, у 5 — диссеминированный гистоплазмоз. Предшествующая терапия амфотерицином В, итраконазолом, флуконазолом и вориконазолом была неэффективна. Длительность лечения позаконазолом составила от 6 до 34 нед. У всех больных отмечена положительная динамика уже в первый месяц лечения позаконазолом. Несмотря на небольшое количество пациентов, авторы рекомендуют позаконазол в качестве средства выбора при лечении гистоплазмоза.

**Применение в педиатрии.** Контролируемых клинических исследований позаконазола у детей не было. Имеются лишь публикации о клинических наблюдениях. Так, G. Notheis и соавт. (2007) сообщали об успешном использовании позаконазола при лечении зигомикоза ЦНС у 12-летней девочки с сахарным диабетом и у 4-летнего мальчика с хронической грануломатозной болезнью [37]; K. De Decker и соавт. (2006) — об успешном лечении грибкового некротического фасциита, вызванного *Mucor* и *Trichosporon spp.* у 12-летней девочки с политравмой [38]. Позаконазол был назначен после стартовой терапии амфотерицином В в сочетании с хирургическим лечением. J. Sorensen и соавт. (2006) описали девочку 10 лет с апластической анемией, у которой развился риноцеребральный микоз, вызванный *Absidia corymbifera* и *Alternaria alternata* [39]. Ребенок получил лечение липосомальным амфотерицином В и позаконазолом, на фоне которого удалось стабилизировать клиническое течение инфекции и провести успешную трансплантацию кроветворных стволовых клеток.

Y. Chan и соавт. (2007) сообщали об успешном лечении позаконазолом зигомикоза кожи и подкожной клетчатки у 10-летней девочки с апластической анемией. Позаконазол назначили после хирургического вмешательства, вместе с липосомальным амфотерицином В и колониестимулирующим фактором [40].

**Нежелательные явления.** Проведенные клинические исследования свидетельствуют о низкой частоте нежела-

тельных явлений при использовании позаконазола. I. Raad и соавт. (2006) исследовали безопасность позаконазола у 428 пациентов, которые лечились антимикотиком при рефрактерных инвазивных микозах ( $n = 362$ ) или при фебрильной нейтропении ( $n = 66$ ) [41]. Из них, 109 больных получали позаконазол более 6 мес. В результате, общая частота нежелательных явлений была равна 36%. Наиболее часто регистрировали тошноту (8%) и рвоту (6%). Серьезные нежелательные явления отмечены у 8% пациентов. У 1% больных отмечалось увеличение уровня интервала QT, а у 2% — повышение уровня печениных ферментов. Частота нежелательных явлений в группе пациентов, лечившихся позаконазолом до 6 мес и более 6 мес, была схожа. Таким образом, по профилю безопасности позаконазол сравним в флуконазолом.

## МЕСТО ПОЗАКОНАЗОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

В России позаконазол разрешен для профилактики инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток, получающих высокие дозы иммуносупрессоров, а также для лечения инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза и мицетомы, а также кокцидиодоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости [5].

Результаты клинических исследований позволяют рассматривать позаконазол как новый стандарт первичной профилактики инвазивных микозов у гематологических больных и реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток. Следует отметить, что это показание к применению позаконазола рекомендовано многими национальными и международными сообществами по профилактике и лечению инвазивных микозов.

Например, Американское Общество Инфекционистов (IDSA) опубликовало в 2008 г. работу: «Лечение аспергиллеза: клинические и практические рекомендации IDSA», в которой позаконазол рекомендованы с уровнем доказательности IA (наивысший уровень доказательности) для профилактики инвазивного аспергиллеза у гематологических больных и реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток [42]. При этом позаконазол является единственным препаратом, одобренным для профилактики инвазивного аспергиллеза у данной категории пациентов. Ранее позаконазол был предложен как препарат для профилактики инвазивных микозов у онкологических пациентов из группы высокого риска с категорией доказательности уровня I в Клинических рекомендациях по онкологии, опубликованных Национальной онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) [43]. Кроме того, применение позаконазола для профилактики инвазивных микозов у гематологических пациентов из группы высокого риска было рекомендовано First European Conference on Infections in leukemia (ECIL 1) с категорией доказательности уровня I [44].

Широкий спектр антифунгальной активности, хорошая биодоступность и безопасность позволяют использовать позаконазол как эффективный препарат для лечения тяжелых инвазивных микозов, которые отличает высокая рефрактерность к существующей терапии. Особенно актуально применение позаконазола в лечении микозов, обусловленных полирезистентными возбудителями, например, зигомикоза, фузариоза и сцидоспориоза.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Clark T.A., Hajjeh R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2002. — № 15. — P. 569–574.
2. Hayes-Lattin B., Maziarz R.T. Update in the epidemiology, prophylaxis, and treatment of fungal infections in patients with hematologic disorders // *Leuk Lymphoma*. — 2004. — № 45. — P. 669–680.
3. Климко Н.Н., Веселов А.В. Новые препараты для лечения инвазивных микозов // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. — 2003. — № 5. — С. 342–353.
4. Dodds Ashley E., Alexander B. Posaconazole // *Drugs Today*. — 2005. — V. 41, № 6. — P. 393–400.
5. НОКАФИЛ. — Инструкция по медицинскому применению препарата, 2007.
6. Groll A., Walsh T. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — V. 3, № 4. — P. 467–487.
7. Boucher H., Groll A., Chiou C. et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy // *Drugs*. — 2004. — V. 64, № 18. — P. 1997–2020.
8. Andes D., Marchillo K., Conklin R. et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — V. 48, № 1. — P. 137–142.
9. Pfaller M., Messer S., Hollis R. et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000 // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — V. 46, № 4. — P. 1032–1037.
10. Sabatelli F., Patel R., Mann P. et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — V. 50, № 6. — P. 2009–2015.
11. Torres-Narbona M., Guinea J., Martinez-Alarcon J. et al. In vitro activities of amphotericin B, caspofungin, itraconazole, posaconazole, and voriconazole against 45 clinical isolates of zygomycetes: comparison of CLSI M38-A, Sensititre YeastOne, and the Etest // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 3. — P. 1126–1129.
12. Torres H., Hachem R., Chemaly R. et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal // *Lancet Infect. Dis.* — 2005. — V. 5, № 12. — P. 775–785.
13. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2005. — V. 17, № 1. — P. 78–87.
14. Barchiesi F., Spreghini E., Santinelli A. et al. Posaconazole prophylaxis in experimental systemic zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 1. — P. 73–77.
15. Courtney R., Pai S., Laughlin M. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — V. 47, № 9. — P. 2788–2795.
16. Krieter P., Flannery B., Musick T. et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — V. 48, № 9. — P. 3543–3551.
17. Ullmann A., Cornely O., Burchardt A. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2006. — V. 50, № 2. — P. 658–666.
18. Conte J.R., Golden J.A., Krishna G. et al. Intra pulmonary pharmacokinetics-pharmacodynamics of posaconazole. 3 Advancer Against Aspergillosis. 2008.
19. Wexler D., Courtney R., Richards W. et al. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2004. — V. 21, № 5. — P. 645–653.
20. Sansone-Parsons A., Krishna G., Simon J. et al. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 2. — P. 495–502.
21. Naggapan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — № 45. — P. 1610–1617.
22. Krishna G., Sansone-Parsons A., Martinho M. et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 3. — P. 812–818.
23. Ullmann A., Cornely O. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2006. — V. 19, № 6. — P. 571–576.
24. Cornely O., Maertens J., Winston D. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 4. — P. 348–359.
25. Ullmann A., Lipton J., Vesole D. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 4. — P. 335–347.
26. Keating G. Posaconazole // *Drugs*. — 2005. — V. 65, № 11. — P. 1553–1567.
27. Pititsutthithum P., Negroni R., Graybill J. et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections // *J. Antimicrob Chemother.* — 2005. — V. 56, № 4. — P. 745–755.
28. Walsh T., Raad I., Patterson T. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // *CID*. — 2007. — V. 44, № 1. — P. 2–12.
29. Tobon A., Arango M., Fernandez D. et al. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy // *CID*. — 2003. — V. 36, № 11. — P. 1488–1491.
30. Greenberg R., Mullane K., van Burik J. et al. Posaconazole as salvage therapy for Zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — V. 50, № 1. — P. 126–133.
31. Van Burik J., Hare R., Solomon H. et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases // *CID*. — 2006. — V. 42, № 7. — P. 61–65.
32. Rutar T., Cockerham K. Periorbital zygomycosis (mucormycosis) treated with posaconazole // *Am J. Ophthalmol.* — 2006. — V. 142, № 1. — P. 187–188.
33. Page R., Schwiesow J., Hilts A. Posaconazole as salvage therapy in a patient with disseminated zygomycosis: case report and review of the literature // *Pharmacotherapy*. — 2007. — V. 27, № 2. — P. 290–298.
34. Raad I., Hachem R., Herbrecht R. et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // *CID*. — 2006. — V. 42, № 10. — P. 1398–1403.
35. Tu E., McCartney D., Beatty R. et al. Successful Treatment of Resistant Ocular Fusariosis With Posaconazole (SCH-56592) // *Am J. Ophthalmol.* — 2007. — 143, № 2. — P. 222–227.
36. Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole // *J. Infect.* — 2007. — V. 54, № 4. — P. 319–327.
37. Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses*. — 2006. — № 1. — P. 37–41.
38. De Decker K., Van Poucke S., Wojciechowski M. et al. Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2006. — V. 7, № 5. — P. 482–485.
39. Sorensen J., Becker M., Porto L. et al. Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia // *Mycoses*. — 2006. — № 49. — P. 31–36.
40. Chan Y., Goldwater P., Saxon B. Successful treatment of cutaneous and subcutaneous zygomycosis in an immunosuppressed patient with aplastic anaemia // *J. Paediatr. Child Health*. — 2007. — V. 43, № 1–2. — P. 87–89.
41. Raad I., Graybill J., Bustamante A. et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections // *CID*. — 2006. — V. 42, № 12. — P. 1726–1734.
42. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — № 46. — P. 327–360.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — V. 1. 2007. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
44. Maertens J.A., Frereb P., Lass-Flor C. et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients // *Eur. J. Cancer*. — 2007. — № 5. — P. 43–49.



ЗАЩИЩАТЬ И СПАСАТЬ

Спектр действия от *Aspergillus* до *Zygomycetes*<sup>1</sup>

## НОКСАФИЛ – уверенность в результате при профилактике и лечении инвазивных микозов

- Доказанное превосходство в профилактике инвазивных микозов у пациентов с нейтропенией<sup>a,2</sup>
- Способность защитить от инвазивных микозов пациентов после ТГСК\* на фоне течения РТПХ<sup>3</sup>
- Проверенная эффективность в лечении инвазивных микозов, рефрактерных к стандартной терапии<sup>b,4</sup>

## НОКСАФИЛ – единство силы и безопасности для защиты и спасения Ваших пациентов<sup>1-5</sup>

<sup>a</sup> по сравнению с флюконазолом/итраконазолом<sup>b</sup> рефрактерность – прогрессия инфекции или отсутствие улучшений спустя минимум 7 дней терапии противогрибковыми препаратами стандартная терапия – амфотерицин В/липидный комплекс амфотерицина В, итраконазол

\* ТГСК – трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, РТПХ – реакция «трансплантант-против-хозяина»

Краткая информация о препарате Ноксифил® (позаконазол). Внимание! Полную информацию о препарате Ноксифил, включая данные о показаниях и противопоказаниях к применению, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, предосторожностях при применении, а также подробную информацию о побочном действии смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Ноксифил (регистрационный номер – ЛСР-004-29/07 от 23.11.2007). Форма выпуска: Суспензия белого цвета для приема внутрь, в 1 мл суспензии содержится 40 мг позаконазола. Противогрибковое средство для системного применения. Позаконазол активен в отношении грибов рода *Candida* (в т.ч. штаммов *C. albicans*, резистентных к флюконазолу, итраконазолу и вориконазолу), *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентных или менее чувствительных к флюконазолу, а также – в отношении грибов рода *Aspergillus* (в т.ч. изолятов *Aspergillus* spp., резистентных к флюконазолу, итраконазолу и амфотерицину В в отношении возбудителей энтомофтоза (например, *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.)). Показания: Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов из группы высокого риска. Лечение инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией, итраконазолу, а также – при их непереносимости. Энтомофтоз (мукоромикоз), криптококкоз, фузариоз, хромомикоз и мицетома, кокцидиодоз рефрактерные к другим противогрибковым лекарственным средствам. Лечение офтальмогигиенического кандидоза. Противопоказания: Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Совместное применение с алкалоидами спиртовых, субстратами СУР3A4 – тербендином, астемизолом, цисапидидом, пимозидом, галобантренином или хинидином, ингибиторами ГМ-КоА-редуктазы – симвастатином, ловастатином и аторвастатином. С осторожностью: При повышенной чувствительности к азольным соединениям в аллергии. При тяжелом нарушении функции печени. При врожденном или приобретенном удлинении интервала ОТ; при кардиомиопатии; при повышении АСТ, АЛТ, сыв. лихорадка, астения, нарушение электролитного баланса. Нечастые (>0,1% но <1%): тромбоцитопеническая пурпурная эритроцитоз, гипертензия, судороги, невропатия, расщепление зрачка, удлинение интервала ОТ, изменения АД, панкреатит, повреждение гепатоцитов, боль в спине, нарушение функции почек, слабость, изменение сывороточных концентраций других лекарственных средств, повышение печеночных ферментов, тошноту, сны и рвоту. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменения концентрации других лекарственных средств, повышение печеночных ферментов, тошноту, сны и рвоту. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Позаконазол является ингибитором СУР3A4. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении позаконазола и субстратов изофермента СУР3A4 такого применения приводят к повышению плазменных концентраций последних, что может вызывать нежелательные явления. Использование позаконазола во время беременности не recommended.

Список литературы: 1. Pfleider MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol. 2004;42:4419-4421. 2. Cornely OA, Meertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356:348-359. 3. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007;356:345-347. 4. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis. 2007;44:2-12. 5. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. Clin Infect Dis. 2006;42:1728-1734.

SP-PR-NOX-12-03/08.

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



## Обзор литературы

**Р.Т. Сайгитов**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Повышение качества жизни как основная цель терапии аллергического ринита у детей

ТРАДИЦИОННО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ ОЦЕНИВАЕТСЯ НА ОСНОВАНИИ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ, СВЯЗАННЫХ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВМЕСТЕ С ТЕМ, ЕСТЬ ВСЕ ОСНОВАНИЯ ГОВОРИТЬ О ТОМ, ЧТО ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕБЕНКА БОЛЕЕ ПОЛНО ОТРАЖАЕТ СОСТОЯНИЕ ЕГО ЗДОРОВЬЯ, НЕЖЕЛИ УЧЕТ ТОЛЬКО СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА. КАК РЕЗУЛЬТАТ, ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА МОЖЕТ ТОЧНЕЕ ОТРАЖАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ С ЭТОЙ ЦЕЛЬЮ НЕКОТОРЫХ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИНTRANАЗАЛЬНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПОЗВОЛЯЕТ НЕ ТОЛЬКО МИНИМИЗИРОВАТЬ ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМАТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, НО И БЛАГОПРИЯТНО ВЛИЯТЬ НА ТАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕБЕНКА КАК ФИЗИЧЕСКАЯ И ПСИХИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧАЕМОСТЬ, СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ. БОЛЕЕ ТОГО, ИХ РЕГУЛЯРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ЧТО, НАРЯДУ С ПОВЫШЕНИЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНОЙ ЦЕЛЬЮ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА.

102

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

#### Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович,  
доктор медицинских наук,  
Научный центр здоровья детей РАМН,  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
тел. (499) 132-30-43  
Статья поступила 02.10.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Качество жизни в медицинской литературе часто рассматривается как интегральное понятие, включающее широкий спектр характеристик, отражающих физическое и психическое благополучие человека, связанное с состоянием его здоровья. В более широком смысле качество жизни определяется еще и уровнем социальной адаптации, а также стилем жизни и их взаимосвязью. Определение качества жизни применительно к детям не столь однозначно, главным образом, в связи с трудностями вербального описания ими своего состояния и тех признаков, что делают жизнь ребенка комфортной. В условиях развития болезни эта проблема становится еще более заметной, т.к. «взрослое» (часто профессиональное) описание симптомов заболевания и степени их выраженности для ребенка не всегда очевидны [1]. В частности, по данным E. Juniper и соавт., дети младших возрастных групп не совсем точно понимают определение «в течение последней недели», часто используемое при оценке симптомов аллергического ринита [2]. Кроме того, в этом же исследовании было отмечено, что дети, подростки и взрослые испытывают практически одинаковые трудности при описании объективных симптомов аллергического ринита (выраженность ринореи, назальной блокады). Вместе с тем, они по-разному воспринимают проблемы, связанные с ограничением физической активности и эмоциональной лабильностью, часто наблюдаемые при данном заболевании. Дети в возрасте 12–17 лет с аллергическим ринитом реже, чем взрослые, страдают от бессонницы, хотя при этом они практически не способны структурировать имеющиеся нарушения сна. Кроме того, дети этой возрастной группы

**R.T. Saygitov**

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

## Improvement of quality of life as the main objective of allergic rhinitis therapy in children

TRADITIONALLY, EFFICACY OF TREATING ALLERGIC RHINITIS (AR) IN CHILDREN IS EVALUATED ON THE BASIS OF SUBJECTIVE AND OBJECTIVE CRITERIA CONNECTED WITH THE MORE OR LESS EXPRESS CHARACTER OF SYMPTOMS. AT THE SAME TIME, THERE ARE ALL REASONS TO SAY THAT THE EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE (QoL) OF A CHILD MORE FULLY REFLECTS HIS HEALTH THAN SOLE CONSIDERATION OF AR SYMPTOMS. AS A RESULT, THE CHANGE OF QoL IN THE COURSE OF TREATING AR MAY MORE PRECISELY REFLECT THE EFFICACY OF ILLNESS TREATMENT. THIS IS ESPECIALLY NOTICEABLE WHEN ANALYZING THE RESULTS OF TREATMENT WITH THE USE OF SEDATIVE ANTIHISTAMINE DRUGS, WHICH ARREST AR SYMPTOMS BUT EXERT A NEGATIVE INFLUENCE OVER THE QoL INDICATORS, SUCH AS ACTIVITY, LEARNING ABILITY, SOCIAL ADAPTATION. NEW GENERATION ANTIHISTAMINE DRUGS AND INTRANASAL CORTICOSTEROIDS DO NOT HAVE SUCH INFLUENCE OVER CHILDREN'S QoL. MOREOVER, THEIR REGULAR USE MAY HELP IN DECREASING THE RISK OF DEVELOPMENT BRONCHIAL ASTHMA AND ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN, WHICH IS ANOTHER OBJECTIVE OF AR THERAPY.

**KEY WORDS:** CHILDREN, QUALITY OF LIFE, ALLERGIC RHINITIS, TREATMENT.

чаще демонстрируют неспособность концентрировать внимание, что особенно заметно в процессе обучения [3, 4]. Дети в возрасте 6–12 лет, страдая от аллергического ринита, вероятно, в не меньшей степени, чем взрослые, испытывают трудности в описании тяжести болезни, реже делятся своими переживаниями [3, 4]. Как результат, родители часто не способны оценить тяжесть состояния своего ребенка, особенно выраженность имеющих место нарушений качества сна [2].

Аллергический ринит представляет собой типичное заболевание, при котором повышение качества жизни является основной целью терапии [5]. Это связано с тем, что заболевание не приводит к инвалидизации пациента или его смерти, предупреждение которых является принципиально важным при других широко распространенных формах патологии (сердца, легких, почек). Вместе с тем, совершенно очевидно, что аллергический ринит существенно ухудшает самочувствие детей, причем в той же степени (показано для круглогодичной формы заболевания), что и бронхиальная астма [6]. Более того, около 90% пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом полагают, что симптомы заболевания негативноказываются на продуктивности их работы (взрослые) или обучения в школе (подростки) [7].

Изменение качества жизни, связанное с развитием аллергического ринита и особенностями его течения, может быть оценено с использованием общих и/или специальных опросников. И если первые в большей степени сконцентрированы на выяснении отношения пациента к собственной болезни, ее влияния на его социальную адаптацию, в том числе и в кругу семьи, то специальные опросники базируются на определении негативной роли отдельных субъективных признаков аллергического ринита. Следует отметить, что у разных индивидов один и тот же симптом может восприниматься по-разному и, соответственно, не одинаково влиять на качество жизни пациента [4, 8]. Как результат, оценка эффективности лечения аллергического ринита только с учетом степени регрессии отдельных симптомов заболевания может быть не совсем точной или даже не полной. На сегодняшний день для оценки качества жизни у детей с ринитом/риносинуситом предложено использовать несколько специальных опросников, валидность, надежность (воспроизводимость) и чувствительность которых продемонстрирована в специально спланированных исследованиях (см. табл.) [2, 3, 9, 10].

Широкое клиническое применение шкал для оценки качества жизни ограничено трудностью интерпретации результатов, полученных с их помощью. В частности, известно, что результаты градуированной оценки качества жизни с использованием специальных опросников лишь слабо или умеренно коррелируют с выраженнойностью объективных

признаков аллергического заболевания [8, 11]. Так, в исследовании T. de Graaf-in 't Veld и соавт. коэффициент корреляции показателя качества жизни (шкала RQLQ) с выраженнойностью назальных симптомов аллергического ринита составил 0,59 ( $p < 0,001$ ), с уровнем назальной чувствительности к гистамину — 0,43 ( $p = 0,002$ ) [8]. Более того, не было обнаружено связи между качеством сна и эмоциональным состоянием пациента и объективной оценкой (чувствительность к гистамину) тяжести аллергического ринита. Невысокий уровень корреляции E. Juniper связывает с тем, что влияние аллергического заболевания на качество жизни пациента определяется его социальной и жизненной позицией: оно минимально у неактивных (социально/физическими) людей (very «laid-back» person) и максимально — у людей, занимающих активную жизненную позицию (very «uptight» person) [4]. В этой связи наибольшее влияние ринита на качество жизни следует ожидать у подвижных, общительных детей, занимающихся активными видами спорта. Оценка качества жизни у таких детей может дать дополнительную информацию к той, что педиатр и родители получают, анализируя только объективные признаки болезни.

При интерпретации результатов оценки качества жизни затруднение вызывает также и принятие решения относительно того, является ли снижение показателя, регистрируемое в ходе лечения, целевым (достаточным). С этой целью предложено использовать так называемое «минимально значимое различие» («minimal important difference» или MID) или «минимально значимое изменение» («minimal important change» или MIC) — наименьшее различие/изменение величины оценки качества жизни (в баллах шкалы), которое пациент способен ощутить в связи с изменением в собственном здоровье [12, 13]. Например, для шкалы RQLQ величина MID составляет 0,5 балла, умеренно выраженным изменением качества жизни принято считать различие в 1 балл, выраженным — различие в 1,5 балла и более [4]. Этот критерий является практическим выражением так называемого anchor-based метода, использующего в качестве отправной точки какую-либо внешнюю оценку (в данном случае мнение пациента или исследователя). Существует и другой подход (distribution-based), базирующийся на анализе статистических характеристик (стандартной ошибки измерения, стандартизированного различия от величины эффекта в группе плацебо и др.) показателя. Вместе с тем, результаты анализа показывают, что критерий «минимально значимое изменение» является более точным [14]. В практическом плане полезным может быть использование в качестве целевого значения качества жизни уровень оценки показателя у ребенка до болезни, в межприступный период, в период относительного благополучия.

**Таблица.** Опросники, предназначенные для оценки качества жизни у детей с ринитом и риносинуситом

Название опросника	Авторы	Объект исследования	Возраст участников	Сложность
Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ)	Juniper E.F. и соавт. [2]	Дети с интермиттирующим аллергическим ринитом	6–12 лет	23 вопроса, 5 доменов
Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (AdolRQLQ)	Juniper E.F. и соавт. [3]	Дети с интермиттирующим аллергическим ринитом	12–17 лет	25 вопросов, 6 доменов
Sinonasal survey-5 (SN-5)	Kay D.J. и соавт. [9]	Дети с персистирующей симптоматикой риносинусита	2–12 лет	5 доменов
International study of asthma and allergies in children rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions)	Braun-Fahrlander C. и соавт. [10]	Популяционное исследование, в т.ч. дети с аллергическим ринитом	7–14 лет	6 вопросов (в составе общего опросника)

Трудности в обучении, низкая успеваемость — одни из наиболее серьезных последствий аллергического ринита у детей, развитие которых часто связывают непосредственно с нарушением когнитивных функций<sup>1</sup>. В исследовании E. Vuurman и соавт. было показано, что уровень оценки знаний у детей с аллергическим ринитом был существенно ниже, чем у их здоровых сверстников, как до, так и после 2-недельного лечения [15]. При этом в группе детей, получавших плацебо (модель нелеченого аллергического ринита) суммарная оценка знаний была в среднем на 11% ниже, чем у здоровых детей. Следует отметить, что нарушение отдельных когнитивных способностей ребенка может быть следствием не только самой болезни, но и ее лечения [15, 16].

До сих пор не известно, связаны ли нарушения когнитивных функций с патогенезом аллергического ринита или же они вторичны и обусловлены дневными симптомами заболевания, затрудняющими обучение, нарушением качества сна и, соответственно, низкой дневной активностью, сонливостью и раздражительностью. Кроме того, несомненно, атрибутивное значение и такого фактора как пропуск занятий в школе. Так, например, в исследовании M. Fowler и соавт. было показано, что дети с симптомами бронхиальной астмы, отмеченными за последние 12 мес, не только пропускали занятия в 3 раза чаще, но также характеризовались низкой успеваемостью, вероятность которой (скорректировано с учетом демографических характеристик) в этой группе была в 1,7 раза выше, чем у их сверстников [17]. По некоторым оценкам (США, 1987, 1990 гг.) вследствие аллергического ринита дети пропускают от 800 тыс. до 2 млн дней обучения в школе за год [18, 19]. Принимая во внимание, что не менее половины случаев аллергического ринита остается не диагностированными, можно утверждать, что масштабы проблемы являются катастрофическими. В России эта ситуация может быть еще более острой, так как по некоторым данным число детей с аллергическим ринитом, находящихся на диспансерном учете, на порядок ниже показателя действительной распространенности заболевания [20]. Более того, пропуск занятий вследствие ринита в части случаев может быть неверно связан с синуситом или воспалением среднего уха [21]. Как результат, «много пропускающие» дети, по данным M. Mansour и соавт., отличаются меньшей «привязанностью» к школе и более низким качеством жизни, связанным со здоровьем [22]. Подобная ассоциация качества жизни и количества пропусков занятий в школе была продемонстрирована и в Национальном исследовании A. Simon и соавт. (США, 2003–2004 гг., более 100 тыс. детей в возрасте 6–17 лет) [23]. Авторами отмечено, что дети с низким уровнем качества жизни больше других пропускали школу; при суммарной оценке качества жизни 21–30 баллов они пропускали от 8 до 15 дней в течение последних 12 мес, при оценке 10–20 баллов — свыше 30 дней обучения.

Более традиционен взгляд на качество жизни у детей с аллергическим ринитом при анализе эмоционально значимых изменений, сопровождающих течение болезни. Так, в исследовании M. Borres и соавт. (Швеция) было отмечено, что подростки в возрасте 17 лет, страдающие от симптомов аллергического ринита, часто переживают по поводу

проблем с кожей, которых нет при отсутствии признаков болезни [24]. Кроме того, дети могут испытывать трудности в общении со сверстниками вследствие частого чихания, обильной ринореи и других, внешне заметных, признаков болезни: наличия «аллергической складки»<sup>2</sup>, линии Денни (складки под нижними веками), темных кругов под глазами, сонного выражения лица. В совокупности, указанные факторы могут способствовать снижению самооценки, что особенно актуально для подростка, провоцируя тем самым его изоляцию. Потенцирует указанную тенденцию и необходимость избегать контакта с аллергеном.

Неадекватное лечение аллергического ринита или его отсутствие усиливает все те явления, на которые указано выше. Результаты когортного исследования (2084 школьника в возрасте 13–14 лет, Сиэтл, США), проведенного H. Arriahi и соавт., свидетельствуют, что частота бронхиальной астмы в группе детей с установленным диагнозом аллергического ринита (28%) не отличается от аналогичного показателя в группе детей с недиагностированным и, соответственно, нелеченным заболеванием (26%) [25]. Сопоставимой у подростков этих групп оказалась и частота бессонницы. Вместе с тем, дети с нелеченным аллергическим ринитом чаще указывали на ограничения физической активности (52 и 43% соответственно) и беспокойство, связанные с симптомами болезни (22 и 12%). В группе без признаков ринита (бронхиальная астма у 10%) подобные ограничения были отмечены только в 27 и 10% случаев соответственно. Согласно существующим рекомендациям лечение аллергического ринита должно проводиться с применением современных антигистаминных препаратов и интраназальных кортикоステроидов, что позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и существенно повысить качество жизни детей [26]. Исследования, посвященные анализу влияния терапии на качество жизни детей многочисленны. В частности, в электронной базе данных PubMed Национальной медицинской библиотеки (США) приведены результаты более 30 только рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме. Отмечены преимущества положительного влияния на качество жизни детей и подростков таких препаратов как цетиризин, левоцетиризин, азеластин, флутиказон, но не сублингвальной иммунотерапии [27–31]. В современных условиях принятие решения педиатром относительно терапии аллергического ринита должно проводиться с учетом имеющейся информации о возможности применения с этой целью дженерических форм антигистаминных препаратов. Исследования биоэквивалентности препаратов-дженериков в ряде случаев демонстрируют сопоставимую с оригинальными препаратами эффективность и частоту побочных эффектов, по крайней мере, у взрослых [32–34]. В частности, в исследовании K. Мадьяр показана биоэквивалентность генерической формы цетиризина (Парлазин, Эгис, Венгрия) [34]. Установлена клиническая эквивалентность дженерических форм некоторых антигистаминных препаратов и у детей [35, 36]. В исследовании И.В. Макаровой и соавт. на примере детей, страдающих от атопического дерматита, было показано, что применение дженерического цетиризина (Парлазин) в форме капель в составе комплексной терапии не уступает по эффективности (положительная дина-

<sup>1</sup> Когнитивные функции (лат. *cognitio* — познание) — высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гnosis (целостное восприятие), праксис (целенаправленная двигательная активность), счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности.

<sup>2</sup> Поперечная складка на спинке носа, характерный признак аллергического ринита, возникает вследствие постоянного потирания кончика носа, появляется обычно не ранее чем через 2 года после начала заболевания.

мика таких симптомов как зуд, наличие экскориаций, мокнущий) оригинальному препарату [36]. Наряду с качеством жизни, еще одной целью терапии аллергического ринита является предупреждение развития на его фоне других, более тяжелых аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопический дерматит. Подобный профилактический эффект ранее был подтвержден для кетотифена при лечении детей с атопическим дерматитом и детей с наследственной предрасположенностью к бронхиальной астме и высоким уровнем IgE [37, 38]. Кроме того, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) J. Warner и соавт. установили, что назначение цетиризина детям в возрасте от 1 до 2 лет с атопическим дерматитом вдвое снижало риск развития бронхиальной астмы, как в период лечения (18 мес), так и за весь период наблюдения (36 мес) [39]. Профилактический эффект лечения аллергического ринита (у пациентов с астмой) отмечен и в 2 обсервационных исследованиях, результаты которых свидетельствуют о снижении риска осложнений, связанных с обострением бронхиальной астмы, на 30–50% [40]. Актуальность этих наблюдений определяется тем, что у детей с аллергическим ринитом риск возникновения обострения астмы выше на 35%, а вероятность госпитализации по этому поводу — выше в 2,4 раза [41]. В открытом рандомизированном исследовании M. Marogna и соавт. была продемонстрирована профилактическая эффективность и сублингвальной иммунотерапии, при ее применении в течение 3 лет у детей с аллергическим ринитом. В отличие от традиционного ме-

дикаментозного лечения иммунотерапия существенно снижала уровень бронхиальной гиперреактивности и сенсибилизации к аллергену в кожном тесте [42]. Подобный эффект терапии (медикаментозной, иммунотерапии) представляется крайне важным, так как известно, что в течение 6 лет бронхиальная астма формируется почти у 60% детей, страдающих от аллергического ринита [43]. Более того, по данным M. Morais-Almeida и соавт. аллергический ринит является ведущим предиктором развития бронхиальной астмы, увеличивая риск развития данного заболевания в течение 8 лет почти в 16 раз (атопический дерматит, для сравнения, увеличивал риск в 6 раз) [44]. Таким образом, качество жизни является основной целью терапии аллергического ринита. Определение качества жизни у детей — задача сложная, что обусловлено объективными трудностями верbalного описания ребенком собственного состояния и выраженности признаков заболевания. Снижение качества жизни у детей с аллергическим ринитом происходит не только за счет эмоционально значимых изменений, связанных с оценкой ребенком внешне заметных признаков болезни. Принципиально важно, что снижение качества жизни происходит и вследствие социальной изоляции: пропуска занятий в школе, возникновения трудностей в общении, ограничения активности. Адекватное лечение аллергического ринита с применением современных антигистаминных препаратов и интраназальных кортикоステроидов позволяет минимизировать неблагоприятные последствия заболевания, повышая качество жизни детей и снижая риск развития у них бронхиальной астмы и атопического дерматита.

**ПАРЛАЗИН®**  
Цетиризин  
**АКТИВНАЯ ЖИЗНЬ**  
**БЕЗ АЛЛЕРГИИ**

Парлазин®  
Цетиризин  
10 мг  
30 таблеток покрытых оболочкой

Парлазин®  
Цетиризин  
10 мг  
10 таблеток покрытых оболочкой

Парлазин®  
Цетиризин  
10 мг  
5 таблеток покрытых оболочкой

Парлазин®  
Цетиризин  
10 мг  
20 мл

EGIS

Reg. № ПН№015607/02, ПН№015607/01

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)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Rebok G., Riley A., Forrest C. et al. Elementary school-aged children's reports of their health: a cognitive interviewing study // Qual. Life Res. — 2001. — V. 10, № 1. — P. 59–70.
2. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B. et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — V. 101 (2 Pt. 1). — P. 163–170.
3. Juniper E.F., Guyatt G.H., Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials // J. Allergy Clin. Immunol. — 1994. — V. 93, № 2. — P. 413–423.
4. Juniper E.F. Measuring health-related quality of life in rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — № 99. — S742–749.
5. Bousquet P.J., Combescure C., Neukirch F. et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines // Allergy. — 2007. — V. 62, № 4. — P. 367–372.
6. Bousquet J., Knani J., Dhivert H. et al. Quality of life in asthma, I: internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — № 149. — P. 371–375.
7. Tanner L.A., Reilly M., Meltzer E.O. et al. Effect of fexofenadine HCl on quality of life and work, classroom, and daily activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis // Am. J. Manage Care. — 1999. — № 5. — S235–S247.
8. De Graaf-in 't Veld T., Koenders S., Garrelds I.M., Gerth van Wijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 98, № 3. — P. 508–513.
9. Kay D.J., Rosenfeld R.M. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2003. — V. 128, № 1. — P. 17–26.
10. Braun-Fahrlander C., Wuthrich B., Gassner M. et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services // Pediatr. Allergy Immunol. — 1997. — V. 8, № 2. — P. 75–82.
11. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis // Clin. Exp. Allergy. — 1991. — V. 21, № 1. — P. 77–83.
12. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference // Control. Clin. Trials. — 1989. — № 10. — P. 407–415.
13. Lydick E., Epstein R.S. Interpretation of quality of life changes // Qual. Life Res. — 1993. — № 2. — P. 221–226.
14. De Vet H.C., Terwee C.B., Ostelo R.W. et al. Minimal changes in health status questionnaires: distinction between minimally detectable change and minimally important change // Health Qual. Life Outcomes. — 2006. — V. 22. — P. 4–54.
15. Vuurman E.F., van Veggel L.M., Uiterwijk M.M. et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning // Ann. Allergy. — 1993. — V. 71, № 2. — P. 121–126.
16. 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. — № 5. — P. 209–213.
17. Fowler M.G., Davenport M.G., Garg R. School functioning of US children with asthma // Pediatrics. — 1992. — V. 90, № 6. — P. 939–944.
18. Meltzer E.O. Antihistamine- and decongestant-induced performance decrements // J. Occup. Med. — 1990. — V. 32. — P. 327–334.
19. Malone D.C., Lawson K.A., Smith D.H. et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — V. 99 (1 Pt. 1). — P. 22–27.
20. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Торшоева Р.М., Эфендиева К.Е. Аллергический ринит // Consilium medicum. — 2002. — Т. 5, № 10. — С. 2–10.
21. Richards W. Preventing behavior problems in asthma and allergies // Clin. Pediatr. (Phila). — 1994. — V. 33, № 10. — P. 617–624.
22. Mansour M.E., Kotagal U., Rose B. et al. Health-related quality of life in urban elementary schoolchildren // Pediatrics. — 2003. — V. 111 (6 Pt. 1). — P. 1372–1381.
23. Simon A.E., Chan K.S., Forrest C.B. Assessment of children's health-related quality of life in the United States with a multidimensional index // Pediatrics. — 2008. — V. 121, № 1. — P. 118–126.
24. Borres M.P., Brakenhielm G., Irander K. How many teenagers think they have allergic rhinoconjunctivitis and what they do about it // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — V. 78. — P. 29–34.
25. Arriahi H.M., Cook C.K., Redding G.J. The prevalence and impact of allergic rhinitis among teenagers // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 97. — P. 430.
26. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) // Allergy. — 2008. — V. 63, № 86. — P. 8–160.
27. Harvey R.P., Comer C., Sanders B. et al. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 97, № 6. — P. 1233–1241.
28. De Blic J., Wahn U., Billard E. et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial // Pediatr. Allergy Immunol. — 2005. — V. 16, № 3. — P. 267–275.
29. Corren J., Storms W., Bernstein J. et al. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis // Clin. Ther. — 2005. — V. 27, № 5. — P. 543–553.
30. Fokkens W.J., Jogi R., Reinartz S. et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen // Allergy. — 2007. — V. 62, № 9. — P. 1078–1084.
31. Roder E., Berger M.Y., Hop W.C. et al. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — V. 119, № 4. — P. 892–898.
32. Pineyro-Lopez A., Pineyro-Garza E., Torres-Alanis O. et al. Bioavailability of two oral formulations of loratadine 20 mg with concomitant ketoconazole: an open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy Mexican adult volunteers // Clin. Ther. — 2006. — V. 28, № 1. — P. 110–115.
33. Guest J.F., Clegg J.P., Smith A.F. Health economic impact of olopatadine compared to branded and generic sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis in the UK // Curr. Med. Res. Opin. — 2006. — V. 22, № 9. — P. 1777–1785.
34. Мадьяр К. «Рандомизированное перекрестное исследование биоэквивалентности однократной дозы препаратов Парлазин и Зиртек таблетки, на здоровых мужчинах-добровольцах» Научное досье компании Эгис. — Будапешт, Венгрия, 2000.
35. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д., Сенцова Т.Б. Оценка эффективности антигистаминного препарата лоратадин у детей с сезонным аллергическим ринитом // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 115–118.
36. Макарова И.В., Жиглинская О.В., Михайлова Е.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов цетиризина дженерика (производство Эгис, Венгрия) и оригинального в форме капель в комплексной терапии атопического дерматита у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — V. 6, № 3. — P. 85–88.
37. 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.
38. 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.
39. Warner J.O. ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months' posttreatment follow-up // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — V. 108, № 6. — P. 929–937.
40. 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.
41. 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.
42. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more // Allergy. — 2004. — V. 59, № 11. — P. 1205–1210.
43. 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.
44. Morais-Almeida M., Gaspar A., Pires G. et al. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study // Allergy Asthma Proc. — 2007. — V. 28, № 2. — P. 183–189.

## Обмен опытом

**О.В. Зайцева, В.А. Пастухова, Е.В. Моисеева, С.В. Зайцева, Н.А. Александрина, Т.Н. Празникова, Т.Л. Борисова, Э.Э. Локшина**

Московский государственный медико-стоматологический университет

# Опыт применения молочной смеси «Nestogen 1» у здоровых детей первого полугодия жизни

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННОГО НА ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАПТИРОВАННОЙ МОЛОЧНОЙ СМЕСИ «NESTOGEN 1» У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 6 МЕС ЖИЗНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПРИ НАЛИЧИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖКТ, В КАЧЕСТВЕ ДОКОРМА ИЛИ ОСНОВНОГО ПРОДУКТА ПРИ ОТСУСТВИИ ГРУДНОГО МОЛОКА. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРИ ДАННОМ ТИПЕ ВСКАРМЛИВАНИЯ ПРИРОСТ МАССЫ ТЕЛА И УВЕЛИЧЕНИЕ РОСТА ПРОИСХОДИТ В СООТВЕТСТВИИ С ВОЗРАСТНЫМИ НОРМАМИ. КОМФОРТНОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ ОБЕСПЕЧИВАЕТ УМЕНЬШЕНИЕ КИШЕЧНЫХ КОЛИК, СРЫГИВАНИЙ, СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ ЧАСТОТЫ И ХАРАКТЕРА СТУЛА. УЖЕ ЧЕРЕЗ 4 НЕД ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСИ УЛУЧШАЮТСЯ ПОКАЗАТЕЛИ КОПРОГРАММЫ, ИМЕЕТСЯ ТЕНДЕНЦИЯ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА. АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ИССЛЕДОВАНИИ НЕ ОТМЕЧЕНО.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ, ВСКАРМЛИВАНИЕ, АДАПТИРОВАННАЯ МОЛОЧНАЯ СМЕСЬ.**

107

### Контактная информация:

Зайцева Ольга Витальевна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии  
Московского государственного  
медицинского стоматологического  
университета  
Адрес: 107014, Москва,  
ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3,  
тел. (495) 268-72-95  
Статья поступила 25.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Адекватное вскармливание детей первого года жизни во всем мире является основной задачей практического здравоохранения. При отсутствии грудного вскармливания или недостаточном его объеме наиболее важен для здоровья ребенка правильный выбор заменителей грудного молока. Искусственное питание должно обеспечить полноценное развитие детей, не получающих грудное молоко [1].

Известно, что младенцы часто испытывают трудности с пищеварением, их беспокоят колики, нарушаются частота и характер стула и т.д. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, широко распространены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2]. Нутрициологи и создатели продуктов детского лечебного питания стремятся разработать эффективные приемы для коррекции этих состояний. Новым подходом к искусственному питанию детей первого года жизни стало добавление пищевых волокон и пребиотиков в заменители грудного молока.

Обогащение детских молочных смесей пребиотиками — фруктоолигосахаридами и галактоолигосахаридами — способствует улучшению состава кишечной микрофлоры, т.е. преимущественно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл. Результатом таких положительных изменений в составе кишечной микрофлоры являются изменения pH в просвете кишки, а также продукция короткоцепочечных жирных кислот в том же объеме, что и у детей, находящихся на грудном вскармливании. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в поддержании гомеостаза физико-химических параметров при-

**O.V. Zaytseva, V.A. Pastukhova, E.V. Moiseeva,  
S.V. Zaytseva, N.A. Aleksandrina, T.N. Praznikova,  
T.L. Borisova, E.E. Lokshina**

Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Experience of administration  
of milk formula «Nestogen 1»  
in healthy children of first  
six months of life**

THE ACTIVITY OF ADAPTED MILK FORMULA «NESTOGEN 1» WAS INVESTIGATED ON HEALTHY CHILDREN OF FIRST SIX MONTHS OF LIFE, INCLUDING PATIENTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF GASTROINTESTINAL TRACT. «NESTOGEN 1» WAS USED AS SUPPLEMENTARY FEEDING OR PRIME FEEDING IN ABSENCE OF BREAST MILK. THE INCREASE OF BODY WEIGHT AND GROWTH IN CHILDREN WITH THESE TYPES OF FEEDING WAS SIMILAR TO AGE-SPECIFIC NORM. COMFORTABLE DIGESTION PROVIDES ABATEMENT OF INTESTINAL COLIC, NORMALIZATION OF STOOL FREQUENCY AND CHARACTERISTICS. COPROGRAM INDEX IMPROVED AND OPTIMAL INTESTINAL MICRIBIOCENOSE RESTORED IN FOUR WEEKS. THERE WAS NO ANY ALLERGIC REACTION OR SIDE EFFECTS DURING INVESTIGATION.

**KEY WORDS: HEALTHY CHILDREN, REARING, ADAPTED MILK FORMULA «NESTOGEN 1».**

эпителиальных зон, энергообеспечении эпителия толстой кишки, иммунорегуляции, антибактериальной и противовирусной защите. Короткоцепочечные жирные кислоты снижают pH содержимого толстой кишки, делая среду неблагоприятной для развития патогенной флоры. Снижение показателя pH в просвете толстой кишки приводит к мягкому стимулированию перистальтики, короткоцепочечные жирные кислоты и растворимые пищевые волокна способствуют сохранению жидкости в просвете кишечника, обеспечивая необходимую мягкость каловых масс [3, 4]. Указанные механизмы вместе со способностью пищевых волокон нормализовать состав кишечной микрофлоры лежат в основе эффективности и обоснованности включения пищевых волокон в рацион ребенка с целью коррекции запора [3].

Примером современной детской молочной смеси, обогащенной комплексом фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов, являются смеси «Nestogen 1» и «Nestogen 2» (Нестле, Швейцария). Белковый компонент смеси «Nestogen 1» на 60% представлен сывороточными белками, что приближает его по составу к белкам грудного молока и обеспечивает более легкое переваривание. Оптимальное соотношение в смеси кальция и фосфора способствует формированию мягкого стула и снижает риск развития запора. Комбинация фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов (PREBIO Nestle), входящая в состав указанных смесей, обеспечивает комфортное пищеварение, улучшение состава кишечной микрофлоры. Кроме того, смеси содержат витамины и микроэлементы, обеспечивающие полноценный рост и развитие ребенка.

Применение в составе продуктов питания пребиотиков — таких, как галактоолигосахариды и фруктоолигосахариды — может способствовать улучшению трофики кишечной стенки, положительным изменениям в составе кишечной микрофлоры, снижению частоты запора, нормализации процессов продуктов метаболизма в просвете кишки. С целью оценки клинической эффективности и переносимости молочной смеси «Nestogen 1» у здоровых детей первого полугодия жизни, а также детей с клиническими проявлениями функциональных нарушений со стороны ЖКТ нами проведено контролируемое открытое сравнительное исследование. Работа осуществлялась в зимне-весенний период 2007 г. под руководством сотрудников кафедры педиатрии МГМСУ на 2 клинических базах Москвы: ДГКБ св. Владимира и ДКБ № 38 МЕДБИОЭКСТРЕМ. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994). В процессе исследования заполняли протокол ВОЗ по клиническим испытаниям.

В исследование были включены 40 здоровых доношенных детей (мальчики составили 1/3) при отсутствии или недостаточном количестве материнского молока. В исследование не включались недоношенные, дети с клиническими признаками гипотрофии, наследственной патологией, высоким риском развития аллергии, наличием острых заболеваний, антибактериальной терапией в анамнезе.

Возраст детей на момент включения в исследование составил от 14 дней до 4 мес. До начала исследования дети получали грудное молоко и (или) смеси «НАН 1», «Хипп 1», «Нутрилон 1», «Нутрилон Комфорт», «Агуша 1». Смеси «Nestogen 1» и «Nestogen» мы использовали в качестве единственного докорма или основного продукта питания. В основную группу вошли 24 ребенка, которые получали «Nestogen 1»; группу сравнения составили 16 детей, получавших «Nestogen» прежней формулы. Продолжительность использования смеси составила 4 нед.

Основными критериями, по которым оценивали эффективность исследуемых молочных смесей, были прибавка массы тела, динамика роста, окружности груди, окружности головы, а также наличие у ребенка срыгиваний, рвоты, кишечных колик. Проведено также наблюдение за частотой стула (в том числе наличие запора), его консистенцией, запахом, характером. Из лабораторных показателей двукратно (до назначения смеси и в конце курса) изучали показатели копrogramмы и состояние микрофлоры кишечника (бактериологическим методом). Исследования проводились в Консультативно-диагностическом центре МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и лаборатории «ИНВИТРО».

Переносимость молочной смеси оценивали по динамике клинико-лабораторных показателей, наличию нежелательных эффектов, аллергических реакций, а также по субъективной оценке врачей-исследователей и родителей детей.

В результате проведенного исследования существенных отличий в динамике весоростовых показателей детей обеих групп не установлено. Прибавка в массе тела за период исследования составила  $720 \pm 90$  г, роста —  $3,5 \pm 1$  см. Срыгивания при включении в исследование отмечались у 9 (38%) детей основной группы и 5 (31%) — из группы сравнения. Через 4 нед срыгивание сохранилось только у 2 (8%) детей основной группы. При этом они стали существенно более редкими и у 2 (13%) детей из группы сравнения.

Колики исходно отмечались у 11 (46%) детей основной группы, в 3 случаях они были выраженными, что существенно снижало качество жизни детей и их родителей. В группе сравнения колики отмечены у 5 (31%) детей. В конце периода наблюдения этот симптом отмечался у 1 (4%) ребенка основной группы и у 2 (13%) — в группе сравнения. Необходимо отметить, что интенсивность колик существенно уменьшилась у всех детей, в том числе и из группы сравнения.

Запор (частота стула 6 раз в неделю и реже) отмечался у 8 (33%) детей основной группы и у 3 (19%) из группы сравнения; стул был достаточно плотной консистенции (1–3 тип по Бристольской шкале). На фоне 4-недельного приема смеси «Nestogen 1» частота и характер стула нормализовались у 7 (29%) детей (от 1 до 3 раз в сутки; консистенция стала более мягкой).

Для некоторых детей были характерны индивидуальные особенности динамики стула. Так, у одного ребенка стул отмечался 1 раз в 2–3 дня, но был жидким, с непереваренными комочками; при наблюдении в динамике стул стал ежедневным, кашицеобразным, с кислым запахом. У другого ребенка запор сохранялся (достаточно плотный стул отмечался через день), но у этого пациента исчезли срыгивания и кишечные колики, что позволило считать результат терапии удовлетворительным. У одного ребенка из основной группы стул до начала терапии был жидким, 5–6 раз в сутки, но без патологических примесей; у этого же пациента отмечались выраженные колики. На фоне приема смеси «Nestogen 1» стул у ребенка стал более густым, кашицеобразным, 2–3 раза в сутки, колики не наблюдались. В группе сравнения частота стула нормализовалась у 1 ребенка, у 2 сохранялась тенденция к запору (3–4 раза в неделю).

В целом клинические проявления функциональных нарушений со стороны ЖКТ отмечались до назначения смеси «Nestogen» у 67% детей основной и 56% — группы сравнения. В конце периода наблюдений функциональные нарушения были характерны только для 17 и 25% пациентов соответственно.

ВСЁ ДЛЯ  
КОМФОРТА МАЛЫША.  
плюс NESTOGEN® для  
КОМФОРТНОГО  
ПИЩЕВАРЕНИЯ.



На правах рекламы.

**Новые смеси NESTOGEN® 1 и 2 обеспечивают ребёнку оптимальное развитие и комфортное пищеварение**

**Преобладание сывороточных белков:**

- легкое переваривание
- более быстрое опорожнение желудка
- формирование мягкого стула

**Включение в состав смеси комплекса пребиотиков PREBIO® Nestlé:**

- регулярный мягкий стул
- нормализация процессов пищеварения
- поддержание здоровой кишечной микрофлоры

**Оптимальное соотношение Ca:P:**

- формирование мягкого стула
- улучшение всасывания кальция

**Смесь содержит полный набор витаминов и микроэлементов, обеспечивающих оптимальный рост и развитие ребёнка:**

- 14 витаминов
- железо, цинк, селен, таурин, L-карнитин
- незаменимые жирные кислоты в оптимальном количестве и соотношении

**Важное замечание:**

В соответствии с рекомендацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ\*), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснять методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины, как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой посуды и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давай совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (350 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипяченой воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка. \*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной Ассамблеей Здравоохранения в Резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года. NW025-2 LE031-1 RUS 2006

ООО «Нестле Россия». Вопросы и пожелания направлять по адресу:  
109004 Москва, а/я 74. Телефон бесплатной Горячей линии: 8-800-200-7-200.  
E-mail: contact@ru.nestle.com; www.nestle.ru.  
Товар сертифицирован. Информация только для медицинских работников.

140 лет опыта  
в детском питании



**Таблица.** Изменение кишечного микробиоценоза в результате вскармливания смесями «Nestogen 1» и «Nestogen»

Показатель, Ig KOE/г	Основная группа, абс. (%)		Группа сравнения, абс. (%)	
	исходно	через 4 нед	исходно	через 4 нед
Бифидобактерии < 10	9 (38)	7 (29)	5 (31)	4 (25)
Лактобактерии < 6	10 (43)	4 (17)	7 (44)	6 (38)
<i>E. coli</i> типичная > 8	7 (29)	6 (25)	4 (25)	4 (25)
<i>E. coli</i> лактозонегативная > 5	4 (17)	2 (8)	2 (13)	1 (6)
<i>E. coli</i> гемолитическая > 0	4 (17)	3 (13)	2 (13)	—
Условно-патогенные энтеробактерии ≥ 4	8 (33)	5 (21)	5 (31)	4 (25)
Цитробактер > 4	4 (17)	4 (17)	1 (6)	2 (13)
Протей ≥ 4	3 (13)	1 (4)	1 (6)	—
Стафилококки ≥ 4	5 (21)	4 (17)	3 (19)	2 (13)
Золотистый стафилококк > 1	4 (17)	2 (8)	1 (6)	—
Энтерококки > 7	7 (29)	7 (29)	4 (25)	3 (19)
Клебсиелла ≥ 4	5 (21)	3 (13)	1 (6)	1 (6)
Клоstrидии > 3	3 (13)	2 (8)	3 (19)	2 (13)
Дрожжеподобные грибы > 3	8 (33)	5 (21)	6 (38)	5 (31)

110

Копрологическое исследование, проведенное в динамике, характеризовалось теми же тенденциями (см. табл.). В начале исследования патологические изменения в копрограмме (наличие мыл, нейтрального жира, жирных кислот, крахмала, йодофильной флоры, иногда слизи) были обнаружены у 13 (54%) детей основной группы и 8 (50%) детей группы сравнения. Через 4 нед положительная динамика показателей копрограммы отмечалась соответственно у 85 и 63% этих детей, однако полная нормализация была достигнута только у 2 (15%) детей основной группы. Таким образом, улучшение показателей копрограммы несколько «запаздывает» по сравнению с положительной динамикой клинических симптомов. При бактериологическом исследовании фекальной микрофлоры выявлены изменения разной степени выраженности практически у всех детей, даже при отсутствии у них клинической симптоматики. Отмечалось повышенное содержание условно-патогенных бактерий, кишечной палочки (в том числе гемолизирующей и лактозонегативной), протея, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов и др. Почти у 1/3 пациентов отмечалось снижение количества бифидобактерий и лактобацилл. В ходе исследования у детей основной группы выявлена умеренная положительная динамика состава фекальной микрофлоры, которая не всегда коррелировала с клинической симптоматикой. В преобладающем большинстве случаев отмечено повышение содержания лактобацилл и уменьшение количества условно-патогенной микрофлоры, в то время как значительного увеличения количества бифидобактерий нами не выявлено. У детей группы сравнения значимой динамики показателей микробиоценоза кишечника не установлено (см. табл.).

Аллергических реакций и нежелательных эффектов у детей как в основной группе, так и в группе сравнения не выявлено. Родители и исследователи отмечают хорошую переносимость детьми молочной смеси «Nestogen 1». Клиническую эффективность и переносимость смеси «Nestogen 1» можно было расценить как отличную в 21% случае, хорошую — в 75% случаях. Удовлетворительный результат получен у 1 (4%) ребенка. В группе сравнения хороший результат отмечен у 56% детей, удовлетворительный — у 44%.

Таким образом, детская адаптированная молочная смесь «Nestogen 1» может быть с успехом использована у здоровых детей первых 6 мес жизни, в том числе у пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ, в качестве докорпора или основного продукта при отсутствии грудного молока. При данном типе вскармливания рост и развитие ребенка соответствует возрастным нормам, комфортное пищеварение обеспечивает уменьшение кишечных колик, срыгиваний, способствует нормализации частоты и характера стула. При лабораторном исследовании уже после 1-го мес применения смеси улучшаются показатели копрограммы, имеется тенденция к восстановлению оптимального микробиоценоза кишечника. Аллергических реакций и нежелательных явлений в исследовании не отмечено. Смесь «Nestogen 1» имеет явные преимущества перед прежней формулой смеси «Nestogen» и может быть рекомендована для вскармливания здоровых детей первых 6 мес жизни, в том числе и при функциональных нарушениях ЖКТ, в качестве докорпора или основного продукта при отсутствии грудного молока у матери.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эксель-Прейш Б.М., Фритцше Р. Питание и иммунология в 21 веке. — Nestle Nutrition Reprints. — 2006. — С. 7–11.
2. Хавкин А.И., Бердникова Е.К., Жихарева Н.С. Современные представления о младенческих коликах // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 71–72.
3. The definition of dietary fiber // Cereal Foods World. — 2000. — № 46. — P. 112–129.
4. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. — М., 2005. — С. 13.

## Обмен опытом

**А.В. Килина, М.Б. Колесникова**

Ижевская государственная медицинская академия

# Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ АНТЕ- И НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ У 66 ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ГРУППУ СРАВНЕНИЯ СОСТАВИЛИ 50 ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ У ЖЕНЩИН БЕЗ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА. В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАЛИЗИРОВАЛИ АКУШЕРСКИЙ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И СОЦИАЛЬНЫЙ АНАМНЕЗ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, АДАПТАЦИЮ НОВОРОЖДЕННЫХ. ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВЫЯВЛЕННЫЙ У ЖЕНЩИН ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ, НЕГАТИВНО ВЛИЯЛ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА, СПОСОБСТВУЯ РАЗВИТИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ. КРОМЕ ТОГО, У ДЕТЕЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ЧАЩЕ НАБЛЮДАЛИСЬ СТОЙКИЕ ДИСФУНКЦИИ НЕРВНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ, СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ, РАННЯЯ ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ЖЕЛТУХА, ПРИЗНАКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЗРЕЛОСТИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, БЕРЕМЕННОСТЬ, НОВОРОЖДЕННЫЙ, ДЕЗАДАПТАЦИЯ.

111

#### Контактная информация:

Килина Алла Владимировна,  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры детских болезней  
факультета повышения квалификации  
и профессиональной переподготовки  
Ижевской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 426034, Ижевск,  
ул. Коммунаров, д. 281,  
тел. (3412) 43-49-89  
Статья поступила 12.03.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

В последние годы отмечается ухудшение здоровья детей всех возрастных групп, начиная с периода новорожденности. Заболеваемость среди новорожденных увеличилась на 16% за счет роста числа дефицитных состояний, внутриутробных инфекций, перинатальных поражений нервной системы [1]. Негативные антенатальные факторы могут существенно осложнить внутриутробное развитие, течение постнатальной адаптации, оказывать влияние на здоровье детей в последующие годы. Одним из таких факторов является транзиторная гипергликемия у беременных с гестационным сахарным диабетом (СД) [2–4]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения антенатального и раннего неонатального периодов у детей, матери которых страдали гестационным СД.

Основную группу составили 66 новорожденных, родившихся у 65 матерей с гестационным СД в 2000–2004 гг., группу сравнения — 50 детей, родившихся в те же годы у женщин без нарушений углеводного обмена; группы не различались по полу детей. Статистический анализ выполнен методами параметрической статистики с использованием критерия достоверности Стьюдента, а также корреляционного анализа. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  ошибка средней. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Средний возраст беременных в основной группе составил  $28 \pm 1$  год, в группе сравнения —  $25 \pm 1$  лет ( $p < 0,05$ ), старше 35 лет женщин с гестационным СД было в 2,3 раза больше. В обеих группах большинство женщин состояли в зарегистрированном браке (соответственно 77 и 64%), проживали в городе

**A.V. Kilina, M.B. Kolesnikova**

Izhevsk State Medical Academy

**Antenatal development  
and adaptation period  
of infants born by mothers  
with gestational diabetes**

RESEARCH GOAL WAS STUDYING ANTE-NATAL AND NEONATAL PERIODS OF INFANTS BORN BY CHILDREN WITH GESTATIONAL DIABETES — MAIN GROUP ( $n = 66$ ). COMPARISON GROUP WAS COMPRISED OF 50 CHILDREN BORN BY WOMEN WITH NO CARBOHYDRATE METABOLISM ABNORMALITIES. DURING RESEARCH OBSTETRIC, GENETIC AND SOCIAL ANAMNESIS WAS STUDIED, ALONGSIDE WITH PREGNANCY, BIRTH, INFANT ADAPTATION. IT WAS ESTABLISHED THAT GESTATION DIABETES DIAGNOSED MOSTLY DURING THE SECOND PART OF PREGNANCY HAD NEGATIVE EFFECT ON CHILD DEVELOPMENT, PROMOTING THE RISK OF DIABETIC EMBRYOPATHY. BESIDES, INFANTS OF THE MAIN GROUP SHOWED MORE CASES OF NERVOUS AND CARDIO-VASCULAR DYSFUNCTIONS, RESPIRATORY DYSFUNCTION SYNDROME, INTRAUTERINE INFECTION, EARLY PROLONGED JAUNDICE, SIGNS OF MORPHOFUNCTIONAL IMMATURE.

**KEY WORDS:** GESTATIONAL DIABETES, PREGNANCY, INFANTS, DISADAP-TATION.

(66 и 70%), имели среднее образование (55 и 56%). Женщины с гестационным СД чаще были повторнобеременные и повторнородящие ( $p < 0,01$ ). Экстрагенитальная патология выявлена у 79% беременных основной и 66% — группы сравнения ( $p > 0,05$ ). У женщин с гестационным СД в 3,5 раза чаще встречалось ожирение II степени ( $p < 0,005$ ), в 4 раза чаще — артериальная гипертензия ( $p < 0,01$ ). Хронические заболевания половой сферы, как и их обострения во время беременности, напротив, в 1,4 раза чаще выявлялись у беременных без нарушений углеводного обмена (у 30% женщин в сравнении с 12% в основной группе,  $p < 0,05$ ). По другим заболеваниям различий между группами не было.

Семейная отягощенность по сахарному диабету в 2 раза чаще была выявлена среди женщин с гестационным СД (соответственно в 20 и 10% случаев;  $p > 0,05$ ). Неблагоприятный акушерский анамнез имели 71% женщин с гестационным СД и 44% — из группы сравнения ( $p < 0,01$ ); медицинские abortionы в анамнезе — соответственно 45 и 36% ( $p > 0,05$ ), самопроизвольные выкидыши — 29 и 8% ( $p < 0,01$ ). Только в группе женщин с гестационным СД были отмечены первичное бесплодие (у 9%), мертворождение — в 1 случае, смерть ребенка в неонатальном периоде — в 2 случаях.

Настоящая беременность у женщин основной группы достоверно чаще протекала с осложнениями (табл. 1). При анализе продолжительности родов достоверных различий между группами не выявлено. Осложненное течение родов отмечено у 31% женщин с гестационным СД и 14% — из группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Необходимость в акушерских пособиях также чаще возникала у женщин основной группы. Оперативное родоразрешение было выполнено у 35% женщин с гестационным СД и у 20% женщин без диабета ( $p > 0,05$ ). Более 90% новорожденных обеих групп родились доношенными, средний возраст гестации в основной группе составил  $38,4 \pm 0,1$  нед, в группе сравнения —  $38,9 \pm 0,2$  нед ( $p < 0,05$ ), у недоношенных детей он не различался. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у доношенных основной группы составила  $7,5 \pm 0,1$  балла, в группе сравнения —  $7,9 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,05$ ); у недоношенных

детей достоверных различий отмечено не было. На 5-й минуте оценка по шкале Апгар составила соответственно  $8,3 \pm 0,1$  и  $8,6 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,01$ ), среди недоношенных —  $5,9 \pm 0,4$  и  $6,5 \pm 0,5$  балла ( $p > 0,05$ ). В состоянии асфиксии родилось 42% детей в группе женщин с гестационным СД, и 18% — в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Масса тела при рождении 4200 г и более была у 17% новорожденных в группе матерей с гестационным СД и только у 1 (2%) ребенка в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Синдром задержки внутриутробного развития у доношенных новорожденных встречался с одинаковой частотой (соответственно у 18 и 20% детей;  $p > 0,05$ ). Доношенные новорожденные основной группы были крупнее по всем антропометрическим показателям, у недоношенных отмечались большие параметры окружности груди и головы (табл. 2). Отечность различной степени выраженности при рождении выявлена соответственно у 53 и 8% детей ( $p < 0,001$ ). Внешние признаки диабетической фетопатии (макросомия, отечность, характерный внешний вид) установлены у 21% детей, родившихся у матерей с гестационным СД.

В обеих группах дети находились преимущественно на грудном вскармливании (78%), искусственное вскармливание получали 22% новорожденных. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, получали смесь «Нутрилон 1» или «Нутрилон 2» (Нутриция) соответственно возрасту. Выбор смеси был обусловлен особенностями ее состава. Включение в смеси пребиотиков и, в частности, галакто- и фруктоолигосахаридов (ГОС и ФОС) определенной длины цепи и в определенном соотношении и количестве оказывает влияние на состояние микрофлоры и уровень иммунологической защиты. Научные исследования последних лет позволили установить наиболее оптимальное соотношение и структуру ГОС и ФОС и их дозозависимый эффект, что обеспечивает оптимизацию иммунного ответа и способствует подавлению патогенных микроорганизмов, снижает риск инфекционных и атопических заболеваний у детей. Данный иммунологический эффект доказан только по отношению к пребиотикам IMMUNOFORTIS, входящим в состав детских молочных смесей Nutrilon (Нутриция, Голландия).

**Таблица 1.** Частота осложнений беременности и родов у женщин сравниваемых групп

Осложнения	Основная группа, %	Группа сравнения, %	<i>p</i>
Гестоз	77	28	0,001
Преэкламсия (умеренная)	22	8	0,05
Гестационный пиелонефрит	32	8	0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия	51	22	0,005
Угроза прерывания беременности	77	48	0,005
Фетоплацентарная недостаточность	34	12	0,01

**Таблица 2.** Антропометрические характеристики новорожденных

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	доношенные (n = 59)	недоношенные (n = 7)	доношенные (n = 48)	недоношенные (n = 2)
Масса тела, г	$3612 \pm 63$	$2408 \pm 167$	$3362 \pm 62^*$	1835
Длина тела, см	$54 \pm 3$	$46 \pm 2$	$53 \pm 3^*$	46
Окружность груди, см	$35 \pm 2$	$31 \pm 2$	$33 \pm 2^*$	26
Окружность голени, см	$36 \pm 2$	$33 \pm 3$	$34 \pm 2^*$	29
Срок гестации, нед	$38 \pm 3$	$36 \pm 5$	$39 \pm 2^*$	33

Примечание:

\* достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в основной группе.

Установлено, что входящие в формулу пребиотики IMMUNOFORTIS (короткоцепочечные ГОС и длинноцепочечные ФОС) оптимизируют состояние микробиоты за счет увеличения количества и/или активности бифидо- и лактобактерий. Профиль короткоцепочечных жирных кислот при их ферментации (преобразование ацетата и низкое содержание бутиратов и пропионата — как при естественном вскармливании) оказывает влияние на выработку слизи, что повышает целостность кишечного барьера. Включение пребиотиков IMMUNOFORTIS в состав детских молочных смесей Nutrilon повышает иммунологическую защиту, снижает частоту диареи, инфекций верхних дыхательных путей [5].

Отклонения в неврологическом статусе в раннем неонатальном периоде выявлены у детей, родившихся у матерей с гестационным СД, в 2,5 раза чаще (соответственно в 74 и 30% случаев;  $p < 0,001$ ). Повышенная нервная возбудимость наблюдалась в 1,8 раза чаще ( $p > 0,05$ ), а общая вялость — в 2,5 раза чаще ( $p < 0,001$ ) среди новорожденных, матери которых страдали гестационным СД. Мелкоразмашистый трепет в основной группе встречался в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), а горизонтальный нистагм — в 1,5 раза чаще ( $p > 0,05$ ). Повышение мышечного тонуса у новорожденных основной группы встречалось в 1,3 раза реже ( $p > 0,05$ ), а его снижение — в 2,5 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения. Стигмы дисэмбриогенеза (короткая шея, низкий рост волос, низкое расположение пупочного кольца, полидактилия стопы) выявлены у 13% детей, родившихся у матерей с гестационным СД, и только у 1 (2%) ребенка из группы сравнения ( $p < 0,05$ ). В основной группе у 1 ребенка была диагностирована *spina bifida*; он умер в месячном возрасте; 1 новорожденный родился с синдромом Дауна, 1 — с дефектом межпредсердной перегородки, у 2 был врожденный поздний кардит.

Функциональная кардиопатия была выявлена соответственно у 42 и 10% детей ( $p < 0,001$ ). Средняя убыль массы тела в основной группе составила  $716 \pm 36$  г, в группе сравнения —  $473 \pm 44$  г ( $p < 0,001$ ). Первоначальная убыль массы тела в пределах более 8% наблюдалась соответственно у 33 и 10% ( $p < 0,01$ ), более 12% — у 11 и 2% новорожденных ( $p < 0,05$ ).

Синдром желтухи выявлен у 77% новорожденных основной и 58% — группы сравнения ( $p < 0,05$ ), причем его продолжительность более 2 нед чаще отмечалась у новорожденных в основной группе (соответственно в 58 и 34% случаев;  $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность желтухи составила  $10 \pm 1$  и  $7 \pm 1$  сут ( $p < 0,05$ ); раннее ееявление отмечалось у 39 и 18% новорожденных ( $p < 0,01$ ); суточное превышение нормы билирубина выявлено у 49 и 22% детей ( $p < 0,01$ ).

Анализ гемограммы новорожденных не выявил достоверных различий в группах. Неонатальная гипогликемия (уровень глюкозы плазмы крови у доношенных детей  $< 2,2$  ммоль/л, у недоношенных  $< 1,7$  ммоль/л) была обнаружена у 35% новорожденных основной группы и 8% ( $p < 0,001$ ) из группы сравнения. Гипогликемия сохранилась в течение 2 ч после родов соответственно у 15 и у 2% детей ( $p < 0,01$ ). Среднее содержание глюкозы крови при рождении составило  $2,5 \pm 0,1$  и  $2,9 \pm 0,1$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ в группе на-

блюдения показал наличие достоверной положительной связи неонатальной гипогликемии с наличием синдрома угнетения в 1-е сутки ( $R = 0,31$ ;  $p < 0,01$ ), трепета ( $R = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ), сочетанной неврологической симптоматики в период адаптации ( $R = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ); стойкого синдрома угнетения при выписке ( $R = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ). Связь внутриутробного инфицирования и гипогликемии не была достоверной ( $R = 0,09$ ,  $p > 0,05$ ). В группе сравнения, напротив, гипогликемия была обусловлена внутриутробным инфицированием ( $R = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ); выявлена также связь с сочетанной неврологической симптоматикой ( $R = 0,31$ ,  $p < 0,01$ ). Связь с синдромом угнетения в периоде адаптации не была статистически значимой ( $R = 0,18$ ;  $p > 0,05$ ). Клинические признаки внутриутробного инфицирования в первые дни отмечались у 21% детей, родившихся у матерей с гестационным СД, и 8% — в группе сравнения. Синдром дыхательных расстройств был диагностирован соответственно у 13 и 2% обследованных ( $p < 0,05$ ); кислородная зависимость наблюдалась у 15% детей основной группы и у 1 ребенка в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). На нейросонограммах у новорожденных основной группы в 3,3 раза чаще обнаруживались признаки незрелости мозговых структур (59 и 18%;  $p < 0,01$ ), внутриутробной инфекции (у 14 и 2% соответственно). Перивентрикулярные кровоизлияния, ишемия, признаки отека, псевдокисты сосудистых сплетений в группах сравнения встречались одинаково часто.

К концу раннего неонатального периода синдром гипервозбудимости сохранялся у 15% детей основной и 12% — группы сравнения ( $p > 0,05$ ), синдром угнетения сохранялся в 3 раза чаще у детей основной группы ( $p < 0,01$ ). Только среди детей, родившихся у матерей с гестационным СД, в 2 случаях был диагностирован судорожный синдром, в 3 — родовая травма; синдром внутричерепной гипертензии наблюдался соответственно у 13 и 6% новорожденных ( $p > 0,05$ ). Сочетание 2 и более неврологических синдромов в 2,7 раза чаще выявлено в группе новорожденных, матери которых страдали гестационным СД (38 и 14%;  $p < 0,01$ ). Клинические признаки перинатального поражения ЦНС к концу раннего неонатального периода у новорожденных основной группы регистрировались в 3 раза чаще (52 и 18%;  $p < 0,001$ ); неврологический статус без изменений был отмечен у 22% обследованных группы сравнения.

Комплексная оценка состояния новорожденных показала отсутствие здоровых детей в обеих группах. Детей, отнесенных ко II группе здоровья, было больше в группе сравнения (92% в сравнении с 70% в основной группе;  $p < 0,005$ ), к III группе — в 3 раза больше среди детей, родившихся у матерей с гестационным СД (6 и 24% соответственно;  $p < 0,01$ ), к IV группе здоровья отнесено соответственно 2 и 6% детей ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало, что беременность и роды на фоне гестационного СД чаще протекают с осложнениями. Период адаптации новорожденных характеризуется дисфункциями нервной системы, обусловленными хронической внутриутробной гипоксией и неонатальной гипогликемией, синдромом дыхательных расстройств, функциональной кардиопатией, пролонгированной желтухой.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Володин Н.Н., Антонов А.Г. и др. Методические рекомендации, проекты протоколов. — М., 2005. — С. 55–65 и 67–79.
2. Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. и др. Гестационный сахарный диабет // Диабетография. — 1995. — № 3. — С. 12–14.
3. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С. Беременность на фоне сахарного диабета и исходы для плода и новорожденного // Российский педиатрический журнал. — 2000. — № 4. — С. 45–47.
4. Persson B., Gentz J. Follow-up of children of insulin-dependent and gestational diabetic mothers. Neuropsychological outcome // Acta Paediatr. Scand. — 1984. — V. 73, № 3. — P. 349–358.
5. Сорвачева Т.Н. Значение новых тенденций в совершенствовании заменителей грудного молока для педиатрической практики // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 6, № 2. — С. 32–35.

## Обмен опытом

**Л.И. Васечкина<sup>1</sup>, Т.К. Тюрина<sup>1</sup>, Н.А. Печкина<sup>2</sup>, В.В. Кривоусова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

<sup>2</sup> Детская поликлиника № 1, Дубна

# Лактулоза в терапии функциональных нарушений органов пищеварения у детей

ПРОБЛЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ СТАНОВИТСЯ ВСЕ БОЛЕЕ АКТУАЛЬНОЙ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО В ДЕТСКОМ ДОШКОЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ ОДНОМОМЕНТНОГО ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. АВТОРЫ СТАТЬИ ОБОСНОВЫВАЮТ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫЯВЛЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, А ТАКЖЕ ДОКАЗЫВАЮТ СВЯЗЬ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ С ВОЗРАСТОМ РЕБЕНКА. ПРОВЕДЕНО ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАКТУЛОЗЫ (ДЮФАЛАК) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. НА ОСНОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ АВТОРЫ РЕКОМЕНДУЮТ ПРИМЕНЯТЬ ЛАКТУЛОЗУ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

114

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ЛАКТУЛОЗА, ЛЕЧЕНИЕ.

### Контактная информация:

Васечкина Людмила Ивановна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
педиатрического отделения  
Московского областного  
научно-исследовательского клинического  
института им. М.Ф. Владимирского  
Адрес: 129110 Москва,  
ул. Щепкина, д. 61/2, к. 5,  
тел. (495) 681-25-98  
Статья поступила 21.11.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Распространенность функциональных нарушений органов пищеварения у детей колеблется от 20 до 90%, причем данный показатель неуклонно растет [1]. Ежегодно в педиатрическом отделении Московского областного научно-исследовательского института доля функциональных нарушений среди детей в возрасте до 7 лет, наблюдавшихся с жалобами на нарушения стула и боль в животе, составляет около 40%, среди детей более старшего возраста — 21%. Функциональные нарушения органов пищеварения формируются под влиянием многочисленных факторов, причем роль и значимость каждого из них до конца не определены. Доказана роль сегментарных нарушений нервной регуляции, перинатальных гипоксически-травматических поражений ЦНС, дизадаптации, дефицита некоторых микроэлементов [2, 3]. Известно также, что нестабильность шейного отдела позвоночника имеют 53% детей с абдоминальным синдромом, 47% — с диспептическими расстройствами [2, 4].

По словам знаменитого невролога А.М. Вейна, в этиологии функциональных расстройств органов пищеварения «на первое место должен быть поставлен эмоциональный фактор» [5]. Вместе с этим, известно, что показатель регистрируемой заболеваемости неврозами в России за последние 5 лет вырос с 26,9 до 74,2 случаев на 100 тыс. населения. Лавинообразный рост информационной интервенции, ускорение темпов жизни, отсутствие физической

**L.I. Vasechkina<sup>1</sup>, T.K. Tyurina<sup>1</sup>, N.A. Pechkina<sup>2</sup>,  
V.V. Krivousova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Institute  
<sup>2</sup> Children's Polyclinic № 1, the Town of Dubna

**Lactulose in the therapy  
of functional disorder  
of children's digestive  
apparatus**

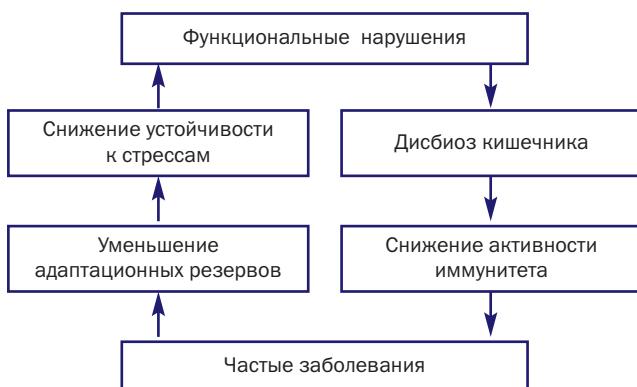
THE ISSUE OF FUNCTIONAL DISORDER OF CHILDREN'S DIGESTIVE APPARATUS IS BECOMING MORE TOPICAL. THE ARTICLE PROVIDES THE FINDINGS OF A ONE-OFF CROSS-CUT SURVEY CONDUCTED AT A CHILDREN'S PRE-SCHOOL INSTITUTION. THE AUTHORS SUBSTANTIATE THE SIGNIFICANCE OF THE REVEALED RISK FACTORS, AS WELL AS PROVE THE CORRELATION BETWEEN FUNCTIONAL DISORDERS AND THE AGE OF A CHILD. A SURVEY WAS CONDUCTED TO FIND OUT THE EFFECTIVENESS OF LACTULOSE (DUFALAC) TO CORRECT BIOTIC DISORDERS OF CHILDREN SUFFERING FROM THE FUNCTIONAL DISORDER OF DIGESTIVE APPARATUS. BASING UPON THE FINDINGS THE AUTHORS RECOMMEND TO USE LACTULOSE FOR THE CORRECTION OF DISORDERS AND DISBOSIS IN INTESTINES OF CHILDREN SUFFERING FROM THE FUNCTIONAL DISORDER OF DIGESTIVE APPARATUS.  
**KEY WORDS:** CHILDREN, FUNCTIONAL DISORDER OF DIGESTIVE APPARATUS, LACTULOSE, TREATMENT.

нагрузки зачастую накладываются на деформацию семейных отношений, а ведь «все изменения семейных взаимоотношений, препятствующие индивидуальному развитию ребенка, делают его ранимым в отношении эмоциональных стрессов» [6–8].

Следует подчеркнуть, что ни одно из отдельных проявлений функциональных нарушений не является патологическим. Функциональные нарушения характеризуются несвоевременным возникновением нормальных реакций, не соответствующих реальной обстановке [5]. Вместе с тем, наличие функциональных нарушений органов пищеварения может быть первым этапом в формировании хронической патологии. Ранее при проведении ретроспективного исследования истории болезни детей с функциональными нарушениями органов пищеварения было установлено, что при длительности признаков нарушений более 1,5 лет к основному заболеванию в 41% случаев присоединялся аллергический синдром. Кроме того, 27% детей недостаточно прибавляли в массе, у 23% отмечались частые простудные заболевания, у трети детей с синдромом циклической рвоты диагностирован хронический фарингит, множественный кариес, наличие аденоидов I–II степени. У всех детей был зарегистрирован дисбиоз кишечника, что особенно важно, учитывая имеющиеся данные о том, что изменение флоры кишечника тесно связано со снижением активности иммунитета. Последнее, несомненно, ведет к частым инфекционным заболеваниям и истощению систем адаптации (рис. 1). Соответственно, можно предположить, что лечение функциональных нарушений органов пищеварения должно включать несколько компонентов, важнейшим из которых является коррекция состава микробной флоры кишечника.

Частота встречаемости функциональных нарушений органов пищеварения имеет несколько возрастных пиков. Первый пик регистрируют у детей в возрасте от 1 до 4 мес (синдром срыгиваний и рвоты, кишечная колика), второй — в 1,5–2,5 года (синдром раздраженного кишечника). Следующий пик наблюдается в возрасте 3–4 лет (синдром раздраженного кишечника, синдром циклической рвоты), но самый высокий уровень распространенности функциональных нарушений, по данным многих исследователей, отмечается у детей в возрасте 4–6 лет (дисфункциональные нарушения билиарного тракта, синдром раздраженного кишечника, функцио-

**Рис. 1.** Роль дисбиоза кишечника в поддержании функциональных расстройств органов пищеварения и формировании хронической патологии



# ДЮФАЛАК®

## лактулоза

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



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

нальная диспепсия и пр.). По-видимому, это связано с наличием критических периодов развития ребенка, один из которых — в возрасте с 4 до 6 лет — характеризуется ростовым «скачком».

В детском дошкольном учреждении № 1 (Дубна, Московская область) обследовано 150 детей от 4 до 7 лет. Первым этапом работы было анкетирование родителей с целью уточнения перинатального и раннего анамнеза, особенностей вскармливания, состояния здоровья ребенка, социального статуса родителей, семейных условий, пищевых традиций. Второй этап включал осмотр детей, проведение УЗИ органов брюшной полости, лабораторного обследования.

Проведенный анализ показал, что с возрастом частота детей с жалобами на боль в животе значительно увеличивается. Отмечается корреляция этого показателя с частотой встречаемости признаков мышечной и вегетососудистой дистонии (ВСД) (рис. 2).

Анализ физического развития обследованных детей подтвердил особенности, характерные для формирования массо-ростового скачка (рис. 3). Максимальная частота детей с гармоничным физическим развитием отмечается именно среди 7-летних пациентов, тогда как среди детей в возрасте до 5 лет преобладают пациенты с избыточной массой тела, в возрасте 5–6 лет отмечено максимальное число детей с дефицитом массы тела. Негармоничное физическое развитие обычно сопряжено с частыми простудными заболеваниями. Эти данные подтверждают факт, что в критические периоды развития дети максимально чувствительны к разнообразным эндо- и экзогенным факторам.

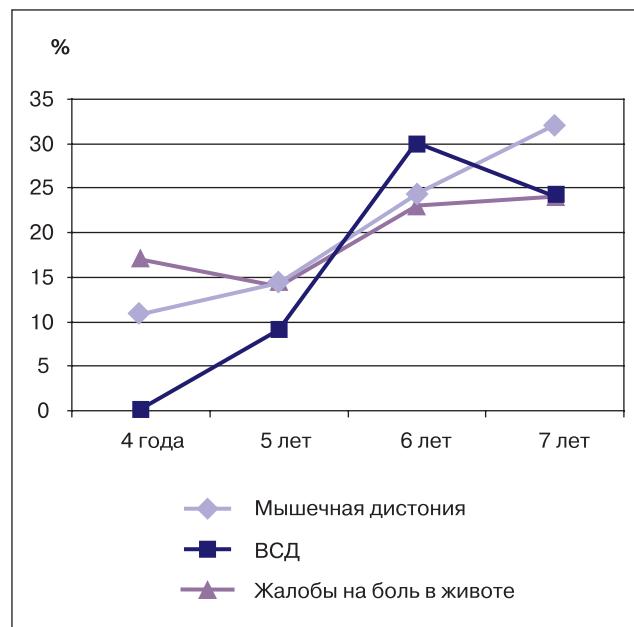
По результатам обследования было проведено несколько родительских собраний, собеседования с некоторыми семьями об особенностях возникновения функциональных нарушений органов пищеварения у детей. В настоящее время большинство детей с выявленными функциональными нарушениями органов пищеварения проходят обследование у психоневролога.

С целью коррекции нарушений моторики и сопутствующего дисбиоза кишечника 30 детям (основная группа) в возрасте от 4 до 7 лет (18 девочек и 12 мальчиков) с функциональными нарушениями органов пищеварения (жалобы на боли в животе, неустойчивый стул) был проведен курс монотерапии лактулозой (Дюфалак, Солвей Фарма, Голландия). Дети со склонностью к запору получали лактулозу по 2,5–5 мл 3 раза в день в течение 30 дней, дети со склонностью к разжижению стула получали лактулозу в дозе 1,25 мл 2 раза в день, также в течение 30 дней.

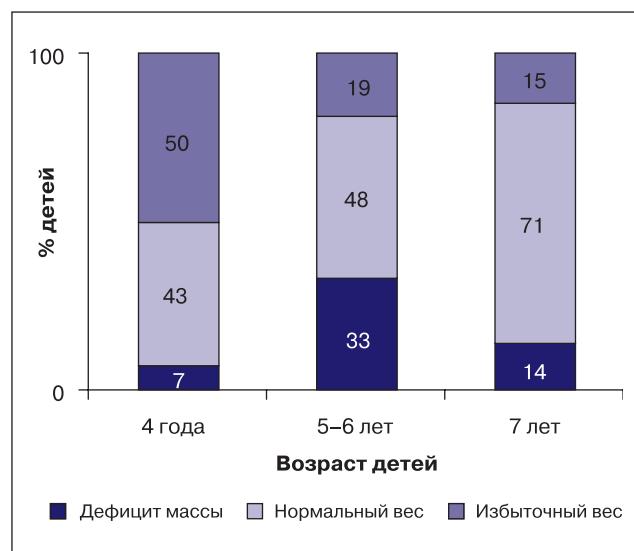
Группу сравнения ( $n = 30$ ) составили случайно отобранные дети из этого же детского учреждения, сопоставимые с детьми основной группы по полу и возрасту. Анализ анамнестических данных, карт наблюдения, оценка антропометрических показателей позволили исключить наличие органической патологии и хронических заболеваний органов пищеварения у детей обеих групп. Кратность питания и набор употребляемых продуктов были одинаковыми в обеих группах, возраст и образование родителей достоверно не различались.

Общая характеристика детей представлена в табл. 1. Показано, что у детей с функциональными нарушениями чаще имелось указание на низкую (< 3 кг) массу тела при рождении, недостаток массы тела в возрасте 1 года, отягощенность перинатального анамнеза и наследственности по гастроэнтерологическим заболеваниям (язва

**Рис. 2.** Частота встречаемости клинических симптомов у детей с функциональными нарушениями органов пищеварения разных возрастных групп



**Рис. 3.** Типы физического развития детей разного возраста



желудка, гастрит, колит, холецистопанкреатит). Каждый третий ребенок с функциональными нарушениями был отнесен к группе часто болеющих (только каждый пятый — к группе сравнения).

В основной группе при проведении УЗИ органов брюшной полости частота встречаемости функциональных перегибов желчного пузыря и признаков реактивного панкреатита составила 45% (14% в группе сравнения). Проведение динамометрии показало, что нормальная сила кисти в основной группе была отмечена лишь у 23% детей (54% в группе сравнения). Признаки ВСД были отмечены у 24 и 17% детей соответственно. Проявления полимикронутриентной недостаточности (сухость кожи, волос, ломкость ногтей, «заеды» в углах рта и пр.), обложенность языка, метеоризм, регистрировались в обеих группах с одинаковой частотой.

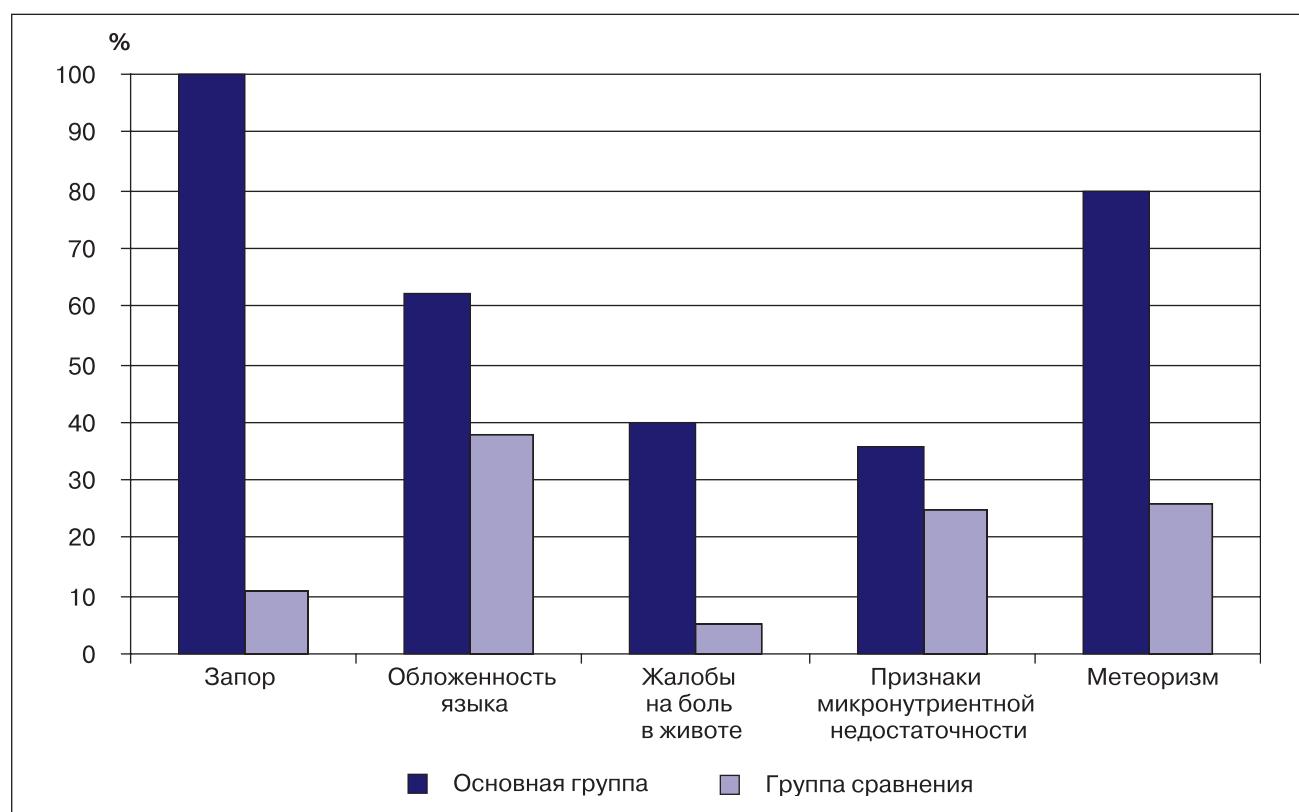
**Таблица 1.** Характеристика детей, включенных в исследование

Данные анамнеза	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)	p
Низкая масса тела при рождении	8 (27)	1 (3)	0,011
Недостаток массы тела в 1 год	17 (57)	5 (17)	0,001
Отягощенный перинатальный анамнез	17 (57)	8 (27)	0,018
Раннее (с 3 мес) искусственное вскармливание	16 (53)	9 (30)	0,067
Неполная семья	11 (37)	6 (23)	0,152
Малообеспеченная семья	10 (33)	8 (27)	0,573
Часто болеющие дети	11 (37)	5 (17)	0,080
Отягощенная наследственность по болезням органов пищеварения	10 (33)	3 (10)	0,028

Лабораторное исследование показало высокую распространенность признаков нарушения моторной и ферментативной функций, сопровождающихся дисбиозом кишечника у детей обеих групп. При копрологическом исследовании выявлено наличие большого количества нейтрального жира, жирных кислот, крахмала, йодофильной флоры и грибков рода *Candida*. Содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей основной группы в 50% случаев было снижено, тогда как у 45% детей этой группы, напротив, повышенено. В 20% случаев было выявлено повышение отношения изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (до 2,7 ед. при норме до 2,1 ед.). Это свидетельствовало о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами вследствие измененной моторной активности кишечника, а также из-за изменения активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной толстокишечной флоры:

снижения метаболической активности бифидо- и лактофлоры, появления штаммов кишечной палочки с измененными свойствами, повышения активности анаэробных популяций.

После курса монотерапии лактулозой сухость кожи и ломкость волос не регистрировались у 36% пациентов в основной группе и 25% — в группе сравнения. Обложенность языка сохранялась у 38 и 68% детей соответственно. Боль в животе была купирована у 40% детей основной группы, тогда как у детей из группы сравнения интенсивность этого симптома не изменилась. Метеоризм после лечения не отмечался у 26% детей основной группы, в группе сравнения подобные жалобы сохранялись у всех детей. Нормализация стула была отмечена у всех детей основной группы и только у 11% детей контрольной (рис. 4). Признаки атопического дерматита сохранялись у пациентов обеих групп.

**Рис. 4.** Частота детей с регрессией симптома в результате монотерапии лактулозой

**Таблица 2.** Изменение содержания жирных кислот в кале в результате монотерапии лактулозой

Показатель	До лечения	После лечения	Норма
$\Sigma$ (C2–C6), мг/г	6,0 ± 1,84 (50%) 13,4 ± 2,0 (45%)	9,6 ± 2,0	10,5 ± 2,5
Уксусная кислота	0,55 ± 0,01	0,59 ± 0,01*,**	0,62 ± 0,01
Пропионовая кислота	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01*	0,19 ± 0,01
Масляная кислота	0,23 ± 0,01	0,20 ± 0,01**	0,19 ± 0,01
Анаэробный индекс	-0,86 ± 0,01	-0,68 ± 0,01**	-0,60 ± 0,01
$\Sigma$ изоСп	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,0*, **	0,06 ± 0,01

Примечание:

$\Sigma$  изоСп — суммарная концентрация свободных короткоцепочечных жирных кислот.

Результаты представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартной ошибки средней.

\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие по сравнению с нормальным показателем; \*\* — с показателем в группе до лечения.

Копрологическое исследование показало, что в результате лечения у детей основной группы не обнаруживались ранее зарегистрированные нейтральный жир и жирные кислоты, в 40% исчезли кристаллы Шарко–Лейдена. После курса лечения слизь, эпителий, лейкоциты, йодофильная флора, дрожжевые грибы в копрограмме также не обнаруживались. У детей контрольной группы выраженность изменений, выявленных при копрологическом исследовании, осталась на прежнем уровне.

Нормализация содержания жирных кислот происходила у всех детей, получавших лактулозу, как при исходно сниженном, так и повышенном их содержании, что свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры, вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника. Профиль фракций C2–C4 и значения анаэробных индексов приводится в табл. 2.

Молярное соотношение суммы свободных и суммы натриевых солей короткоцепочечных жирных кислот ( $\Sigma$  изоСп /  $\Sigma$  Сп) в результате монотерапии лактулозой увеличилось с 0,36 ед. до 0,40 ед. (в норме 0,43 ± 0,01), что свидетельствует о восстановлении приэпителиального гликокаликского слоя защиты и соотносится с данными копрологического исследования.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что факторами риска функциональных нарушений органов пищеварения у дошкольников являются:

- возраст ребенка;
- социальный фактор;
- отягощенная наследственность по заболеваниям органов пищеварения;
- отягощенный перинатальный анамнез;
- мышечная дистония;
- признаки ВСД;
- частые простудные заболевания;
- признаки дисбиоза кишечника, в том числе, множественный кариес;
- дисфункциональные нарушения билиарного тракта.

Терапия функциональных нарушений у детей с использованием лактулозы сопровождалась купированием боли в животе, нормализацией стула. В результате лечения также была отмечена нормализация баланса аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов в кишечнике за счет обеспечения условий для нормальной и эффективной деятельности облигатной микрофлоры, восстановление приэпителиального гликокаликского слоя защиты. Полученные данные позволяют рекомендовать использование лактулозы для коррекции моторных нарушений и дисбиоза кишечника в терапии функциональных нарушений органов пищеварения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брязгунов И.П. Между здоровьем и болезнью. — М., 1995. — С. 224.
2. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. — СПб: Питер. 2000. — С. 512.
3. Смит, Лора Л., Эллиott, Чарльз Г. Депрессия для «чайников».: пер. с англ. — М.: Вильямс, 2006. — С. 432.
4. Печкуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. — С. 144.
5. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — С. 752.
6. Воронов М. Психосоматика: Практическое руководство. — К.: Ніка-Центр, 2002. — С. 256.
7. Денисов М.Ю., Рябченко Т.И. Синдром раздраженного кишечника у детей: современные принципы реабилитации. — Новосибирск, 2004. — С. 75.
8. Марилов В.В. Психосоматозы. Психические заболевания желудочно-кишечного тракта. — М.: Миклоп, 2007. — С. 152.

## Обмен опытом

**А.С. Боткина**

Российский государственный медицинский университет

# Применение диоктаэдрического смектита у детей с атопическим дерматитом

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (АтД) ЭНТЕРОСОРБЕНТА — ДИОКТАЭДРИЧЕСКОГО СМЕКТИТА (НЕОСМЕКТИН). ПОКАЗАНО, ЧТО НАЗНАЧЕНИЕ СМЕКТИТА СПОСОБСТВОВАЛО БОЛЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АтД, БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННОЙ И БЫСТРОЙ РЕГРЕССИИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ, УМЕНЬШЕНИЮ ЧИСЛА ДЕТЕЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ. ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АтД, ВКЛЮЧАЮЩЕГО СМЕКТИТ, УКАЗЫВАЕТ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ОБОСНОВАННОСТЬ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ СМЕКТИТА: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ, БЫЛИ ОТМЕЧЕНЫ ТОЛЬКО У 14% ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, СМЕКТИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

119

**Контактная информация:**

Боткина Александра Сергеевна,  
кандидат медицинских наук,  
ассистент кафедры детских болезней № 2  
Российского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 117513, Москва,  
Ленинский проспект, д. 117,  
тел. (495) 936-93-74  
Статья поступила 18.10.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Аллергические заболевания у детей, распространность которых за последнее время не имеет тенденции к снижению, являются актуальной проблемой педиатрии. Согласно данным ВОЗ, они занимают 3-е место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (АтД), связан с ухудшением экологии, низкой адаптацией детского организма к длительному воздействию стрессов, недостаточной эффективностью существующих методов лечения. В настоящее время сформировалась научная точка зрения, что аллергические заболевания являются маркером экологического неблагополучия, хотя и развиваются вследствие антигенной нагрузки на организм факторов экзогенного и эндогенного происхождения.

К экзогенным факторам относятся природные (пищевые, пылевые, эпидермальные и др.) и антропогенные факторы, в частности техногенные загрязнители. Согласно современной концепции ключевым моментом в лечении аллергических заболеваний является элиминация причинно-значимых аллергенов. Радикальным метод элиминации бывает в исключительных случаях: при моновалентной сенсибилизации (дафния), редко употребляемым пищевым продуктом (авокадо, манго и др.), иногда при лекарственной и эпидермальной аллергии. Для большинства пищевых, пыльцевых и химических аллергенов данный метод может быть только паллиативным, особенно при ингаляционном пути попадания аллергена в организм.

**A.S. Botkina**

Russian State Medical University

## Usage of dioctahedral smectite in children with atopic dermatitis

THE RESULTS OF ENTEROSORBENT — DIOCTAHEDRAL SMECTITE (NEOSMEKTIN) — USAGE AS PART OF COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS (ATD). IT IS SHOWN THAT THE ADMINISTRATION OF SMECTITE FAVERED BETTER EFFICACY OF BASELINE TREATMENT OF ATD, MORE EXPRESS AND QUICK REGRESSION OF SKIN MANIFESTATIONS OF THE DISEASE, DECREASE IN NUMBER OF CHILDREN WITH EOSINOPHILIA. HIGH EFFICACY OF ATD TREATMENT WITH SMECTITE INDICATES THE PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF EFFERENT THERAPY OF THE DISEASE. OBSERVATION RESULTS WITNESS THE GOOD TOLERABILITY OF SMECTITE: SIDE EFFECTS RELATED TO THE TREATMENT WERE ONLY OBSERVED IN 14 PER CENT OF CHILDREN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, ATOPIC DERMATITS, SMECTITE, TREATMENT.

К эндогенным факторам относятся разнообразные патологические состояния, в первую очередь болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной системы и почек. Нарушение барьерной функции внутренних органов облегчает поступление в организм экзоаллергенов (пищевых, пылевых, лекарственных и т.д.), ксенобиотиков промышленного происхождения и нарушает процессы их детоксикации и элиминации. В результате значительной антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток происходит гиперпродукция IgE (в первую очередь у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии), дегрануляция тучных клеток с выделением биологически активных веществ (гистамина, серотонина, ацетилхолина и др.). Это, в конечном итоге, приводит к развитию эндотоксикоза и усугубляет состояние больного. Исходя из вышеизложенного, становится очевидной необходимость проведения эндогенной детоксикации у детей с аллергическими заболеваниями [1].

С целью детоксикации используется эфферентная терапия (лат. *effero* — выношу, вывожу), направленная на ускоренное выведение из организма аллергенов и токсинов. Наиболее эффективными из них являются сорбционные методы. На сегодняшний день выделяют четыре основных сорбционных метода детоксикации:

- энтеросорбция;
- аппликационная («наружная») детоксикация;
- экстракорпоральная детоксикация — гемосорбция, плазмосорбция, лимфосорбция, ликворосорбция;
- сочетанная «каскадная» детоксикация.

В педиатрической практике наиболее часто используется метод энтеросорбции, основанный на связывании и выведении из ЖКТ токсических веществ и метаболитов [2].

В основе энтеросорбции лежит:

- связывание в просвете ЖКТ токсических продуктов, экскретируемых слизистой оболочкой;
- связывание токсических веществ выделяемых с пищеварительными соками;
- частичное связывание сорбентом свободных жирных кислот в просвете ЖКТ;
- связывание токсических веществ, образующихся в ЖКТ и снижение функциональной нагрузки на печень.

Кроме этого, на фоне энтеросорбции происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, увеличивается число Т лимфоцитов, уменьшается выраженность эозинофилии, снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов, уменьшаются зуд и отек, снижается частота и тяжесть приступов бронхоспазма. Существенным является то, что сорбенты повышают чувствительность к гормонам, позволяя в 2 раза снизить объем глюкокортикоидной терапии, а у некоторых больных и полностью ее отменить [3].

В настоящее время в медицинской практике используется широкий арсенал сорбционных средств. Лечебный эффект сорбента достигается за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма токсические продукты. Решающую роль играет пористость, характеризующая наличие пустот между зернами, слоями, кристаллами. Сорбенты могут иметь микропоры, мезопоры и макропоры. Известно, что выбор сорбента с разной пористой структурой влияет на адсорбцию тех или иных токсинов, что определяет терапевтический эффект сорбента. Например, микропористые сорбенты, которые имеют мощный адсорбционный потенциал, эффективны при острый отравлениях, тогда как терапия эндотоксикозов, аутоиммунных заболеваний должна быть ориентирована на сорбенты с мезо- и

макропористой структурой [4]. Наряду с текстурой сорбентов большую роль для сорбции играет химическая природа их поверхности, в соответствии с которой сорбенты бывают угольными, силикагелями (кремнийорганическими), алюмоциклическими, пищевыми волокнами, а также композиционными веществами. Идеальный энтеросорбент должен быть:

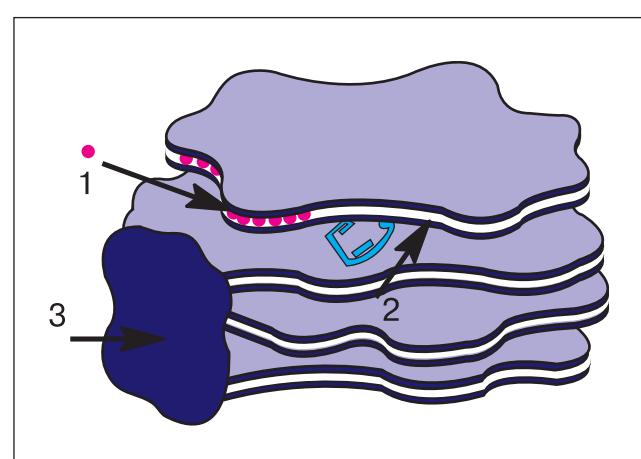
- нетоксичным;
- нетравматичным для слизистых оболочек;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- обладать высокой сорбционной емкостью по отношению к удаляемым компонентам;
- приводить к минимальной потере полезных ингредиентов;
- связанные компоненты не должны подвергаться десорбции, изменять pH среды, воздействовать на процессы секреции и биоценоз микрофлоры кишечника.

Указанным требованиям соответствует энтеросорбент — диоктаэдрический смектит: препарат не токсичен, не травмирует слизистую оболочку ЖКТ, оказывая при этом выраженное цитомукопротективное действие, легко эвакуируется из ЖКТ, имеет хорошие сорбционные и органолептические свойства [5, 6]. Действующим веществом препарата является смектит, полученный из природной смектитовой глины. Отечественный вариант препарата отличается от своего зарубежного аналога повышенным содержанием кремния, калия, оксида магния, при пониженном содержании алюминия. Смектит обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой, то есть адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ токсины, газы, бактерии, вирусы и др. (рис. 1).

Ниже представлен опыт применения диоктаэдрического смектита в комплексной терапии детей с АтД ( $n = 22$ , основная группа). Возраст детей составил от 4 до 14 лет, мальчиков было 13 (59%), девочек — 9 (41%). Длительность АтД колебалась от 1 до 13,5 лет. К моменту начала заболевания возраст детей варьировал от 1 суток до 4 лет (в возрасте до 1 года — 64% детей).

Были выделены наиболее вероятные причины развития АтД (со слов родителей): погрешности в питании (ранний

**Рис. 1.** Субъединица диоктаэдрического смектита



Примечание:

Стрелками на рисунке указаны пути адсорбции:

1. На пластины (простые ионы, соляная кислота и газы).
2. Между пластинами (небольшие молекулы, желчные кислоты).
3. На периферии (токсины бактерий и вирусы).

Когда ребенку показана эффективная энтеросорбция...



...на помощь придет

# НЕОСМЕКТИН

новое поколение адсорбентов

- содержит смектит диоктаэдрический (североамериканский источник смектитной глины)
- обладает комплексным действием:  
селективно адсорбирует токсины бактерий, вирусы, желчные соли, кишечные газы;  
нейтрализует избыток кислотности;  
оказывает гастропротекторное действие
- эффективен в лечении широкого спектра заболеваний (диарея инфекционного и неинфекционного происхождения, колиты, гастриты, атопический дерматит, пищевая аллергия)
- доказанная безопасность
- применяется у детей с 0 лет



переход на искусственное вскармливание и введение прикорма, нарушение диеты матерью в период кормления грудью) — у 14 (64%) детей, медикаментозное лечение — у 6 (27%), ОРВИ — у 2 (9%). В числе провоцирующих факторов были отмечены: эмоциональный стресс — у 14 (64%) детей, период поллинации и контакты с животными — у 9 (41%), изменение погоды — в 7 (32%) случаях. Сопутствующая патология была диагностирована у 18 (82%) детей, в том числе: у 6 (27%) АтД сочетался с бронхиальной астмой, у 9 (41%) — с аллергическим ринитом; у 3 (14%) — с аллергическим конъюнктивитом. Гастроэнтеральная патология (хронический гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и др.) отмечалась у более чем 50% детей, что явилось дополнительным основанием для назначения смектита [6].

Для объективной оценки динамики течения кожного процесса и эффективности проводимой терапии определялась степень тяжести заболевания с помощью шкалы SCORAD. Средняя степень тяжести АтД была установлена у 9 (41%) детей (среднее значение индекса SCORAD 33,7 балла), тяжелое течение — у 13 (59%) детей (среднее значение индекса 63,7).

У детей со среднетяжелым течением АтД кожный процесс был распространенным и локализовался на коже лица в периорбитальной и периоральной областях, в области шеи с переходом на кожу предплечий, в локтевых сгибах, на сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, тыла кистей, в подколенных ямках. Патологический процесс носил островоспалительный характер и был представлен умеренно выраженной эритемой и отеком, папулезными элементами, располагающимися на ярко-розовом фоне, имеющими тенденцию к слиянию с формированием очагов лихенификации. На этом фоне наблюдались экскориации, геморрагические корочки, шелушение. Кожа вне очагов поражения была сухой, со сниженным тургором и эластичностью. У большинства детей из данной группы определялась продольная исчерченность ногтевых пластин. Среди симптомов у пациентов со средней степенью тяжести АтД превалировали: выраженный кожный зуд, как в очагах поражения, так и вне их, незначительное нарушение сна в виде трудности при засыпании.

У детей с тяжелым течением АтД процесс был диффузным. На фоне ярко выраженной эритемы и отечности выявлялись множественные папулезные элементы, сливающиеся в очаги стойкой инфильтрации. Очаги лихенификации были ярко выраженными, иногда с глубокими линейными трещинами, экскориациями и серозно-геморрагическими корочками. Кожа вне очагов поражения была очень сухой

с мелкопластинчатым шелушением, с сероватым оттенком, с резко сниженным тургором и эластичностью. У большинства детей данной группы наблюдалось так называемое «лицо атопика», для которого характерны гиперпигментация и шелушение кожи век, дополнительная кожная складка под нижним веком (складка Денье–Моргана), поперечные складки на спинке носа, поражение красной каймы губ (атопический хейлит). У всех детей данной группы установлено продольное или наперстковидное поражение ногтевых пластин, умеренный или выраженный подногтевой гиперкератоз, что является дополнительным маркером длительно текущего островоспалительного процесса в коже. Все больные жаловались на сильный зуд, тревожный сон.

При лабораторном обследовании эозинофилия (число эозинофилов в периферической крови от 6 до 15%) была выявлена у 59% пациентов. Показатели цитолиза в соответствии с уровнем активности трансаминаз в крови у всех детей были нормальными. Клинический анализ мочи во всех случаях также был в пределах нормы.

После обследования всем детям, помимо базисной терапии, включающей гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты (клемастин, дезлоратадин), седативную мицтуру, препараты кальция и наружные средства (с учетом стадии, характера и глубины процесса), назначался диоктазидический смектит (Неосмектин, ОАО «Фармстандарт», Россия), по 1 пакетику 3 раза в день за 1 час до еды в течение 2 нед.

Группу сравнения составили 18 детей с АтД, получавших только базисную терапию. Обе группы сопоставимы по возрасту, нозологической форме, длительности течения и тяжести заболевания (индекс SCORAD), преморбидному статусу и объему проводимой базисной терапии.

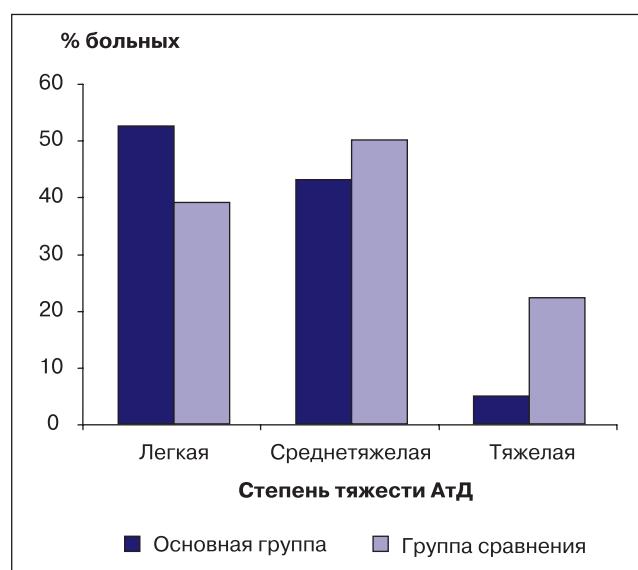
Назначение смектита способствовало улучшению состояния у 16 (73%) пациентов на 3–4-е сутки и еще у 3 (14%) — на 5-е сутки лечения. Отмечалось уменьшение кожного зуда, отсутствие новых подсыпаний на коже. Были купированы симптомы метеоризма, отмечена нормализация стула. По данным опроса детей и их родителей к концу 5-го дня отмечалось улучшение общего состояния в виде уменьшения беспокойства и раздражительности, улучшения аппетита. У 3 (14%) детей эффект от применения препарата не отмечен. Из них у 1 ребенка было особо тяжелое течение дерматоза, потребовавшее в дальнейшем назначение иммуносупрессивной терапии, а у 2 детей отмечено развитие аллергической реакции на смектит. В группе сравнения положительная динамика отмечалась к концу первой недели лечения.

Оценка эффективности лечения в сравниваемых группах представлена в таблице. Анализ сроков редукции отдель-

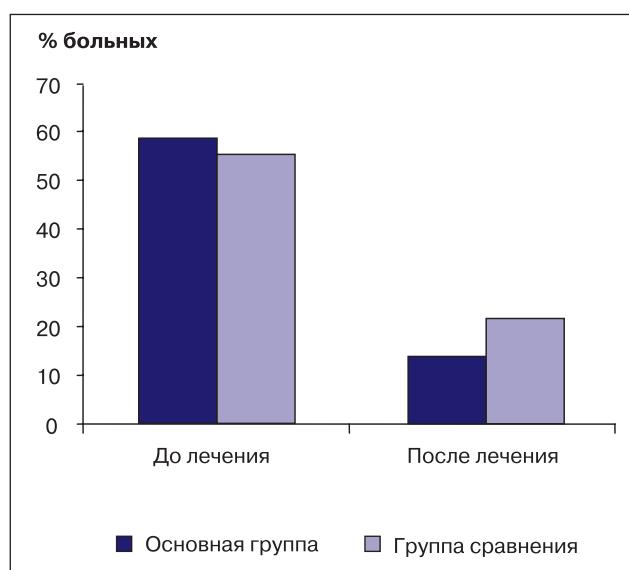
**Таблица.** Изменение выраженности основных признаков атопического дерматита (по шкале SCORAD) в результате лечения

Признаки	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	через 2 нед	до лечения	через 2 нед
Площадь поражения, %	35,6	11,9	34,1	17,5
Эритема/отек	2,1	0,1	2,0	0,8
Папулезная сыпь	2,3	1,1	2,3	1,5
Зуд	4,9	1,0	5,0	2,0
Сухость кожи	2,5	1,5	2,7	1,3
Нарушение сна	1,6	0	2,2	0

**Рис. 2.** Степень тяжести атопического дерматита у детей в сравниваемых группах после завершения 2-недельной терапии



**Рис. 3.** Динамика числа пациентов с эозинофилией в результате терапии



ных симптомов заболевания показал, что у детей основной группы интенсивность зуда и эритема и/или отек исчезали в среднем на 3—4 дня раньше, чем у детей группы сравнения. Более значительно уменьшалась интенсивность и распространенность сыпи. Наиболее активное действие смектит оказывал у детей с доказанной пищевой сенсибилизацией, связанной с погрешностями в питании. В целом, дети основной группы быстрее достигали клинической ремиссии основного заболевания, и к концу лечения легкая степень АтД была диагностирована уже у более половины детей (52% в сравнении с 39% в группе сравнения) (рис. 2). Соответственно тяжелая степень заболевания была установлена у 5 и 22% детей. В результате лечения у пациентов обеих групп было отмечено снижение числа эозинофилов в крови. Вместе с тем, в основной группе (с добавлением к базисной терапии

смектита) число пациентов с эозинофилией было почти вдвое меньше, чем в группе сравнения (рис. 3). Из побочных эффектов при приеме смектита следует отметить развитие аллергических реакций в виде папулезной сыпи — в 2 случаях и гастроинтестинальной диспепсии с нарушением стула — у 1 ребенка. В остальных случаях (86%) переносимость смектита была оценена как хорошая. Запоры на фоне приема препарата не отмечались. Таким образом, включение в комплексную терапию детей с АтД диоктадрического смектита повышало клиническую эффективность базисного лечения заболевания, способствуя более быстрому разрешению кожного процесса. Результаты наблюдения свидетельствуют об эффективности эфферентной терапии с использованием смектита у детей с АтД, ее патогенетической обоснованности и хорошей переносимости.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Палий И.Г., Резниченко И.Г. Применение детоксиканта Энтеросгель в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся кожными аллергическими проявлениями (краткий обзор данных литературы) // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 7. — С. 6–8.
- Палий И.Г., Резниченко И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 11. — С. 217.
- Современные методы сорбционной терапии в клинической практике / Под ред. В.П. Николаева. — Киев, 1998. — С. 8.
- Новокшенов А.А., Портных О.Ю., Соколова Н.В. Применение метода энтеросорбции в практической медицине. — М., 2002. — С. 24–31.
- Осадчая О.И., Багдасарова И.В., Шейман Б.С., Семенов В.Г. Влияние энтеросорбции на показатели иммунологической реактивности и антитоксической резистентности у детей с пиелонефритом // Новая медицина. — 2003. — № 3. — С. 68–69.
- Подымова С.Д., Давлетшина И.В. Эффективность Неосмектина в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — № 1. — С. 27–29.

## В помощь врачу

Г.Н. Бондарь

Владивостокский государственный медицинский университет

# Проблемы лечения кашля в педиатрической практике

В СТАТЬЕ РАССМОТРЕНЫ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕМЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА. ОТМЕЧЕНО, ЧТО В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ УВЕЛИЧИЛОСЬ ЧИСЛО ДЕТЕЙ, У КОТОРЫХ ДАЖЕ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕДУЩИМ СИМПТОМОМ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ ИНТЕНСИВНЫЙ, НЕПРОДУКТИВНЫЙ, УПОРНЫЙ И ИЗНУРЯЮЩИЙ КАШЛЬ. ПРЕДСТАВЛЕНА КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАШЛЬ. РАССМОТРЕНЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ МУКОЛИТИЧЕСКИХ И ОТХАРКИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ, КАШЛЬ, ЛЕЧЕНИЕ.

124

### Контактная информация:

Бондарь Галина Николаевна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры педиатрии № 2  
Владивостокского государственного  
медицинского университета  
Адрес: 690950, Владивосток,  
пр. Островского, д. 2,  
тел. (4232) 45-81-64  
Статья поступила 18.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Одной из наиболее распространенных патологий в детском возрасте является респираторная патология. Из каждого 3 обращений к врачам 2 обусловлены респираторными заболеваниями, большинство из которых имеют инфекционное происхождение. Респираторная патология представляет собой разнородную по этиологии, но сходную по клиническим проявлениям группу заболеваний, вызываемых вирусами, бактериями, грибами, внутриклеточными микроорганизмами. В связи с изменением этиологической структуры респираторных заболеваний изменилась и их клиническая картина: чаще стали встречаться обструктивные синдромы, длительная субфебрильная температура, сухой навязчивый кашель [1, 2].

Кашель — наиболее частое проявление заболеваний органов дыхания. Он является одной из самых распространенных причин, по которой родители больного ребенка обращаются к педиатру. Симптом кашля может быть проявлением как патологии дыхательной системы, так и различных заболеваний внелегочного происхождения. Считается, что наиболее типичными рефлексогенными зонами кашлевого рефлекса являются гортань, трахея, бронхи, легкие и плевра. Поэтому наиболее часто кашель возникает как защитный механизм при попадании различных химических и физических инородных частиц в верхние дыхательные пути, при очищении дыхательных путей от избыточного секрета, образующегося при воспалении в бронхах. Известны и фазы кашля:

- вдох различной глубины и продолжительности;
- смыкание голосовой щели, напряжение мышц, обеспечивающих выдох;
- открытие голосовой щели, в результате чего воздух с большой силой и скоростью выходит из дыхательных путей вместе с содержимым бронхов (бронхиальный секрет, гной, частицы пыли, инородные тела и др.) [3].

Существует несколько классификаций кашля у детей. Но в основном кашель различают по продолжительности (острый и хронический), интенсивности (слабый, умеренный, сильный) и по характеру (продуктивный и непродуктивный) [1, 2, 4].

G.N. Bondar'

Vladivostok State Medical University

## The management of cough in pediatrics

THE MOST FREQUENT CAUSES OF COUGH IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE ARE OVERVIEWED IN THIS ARTICLE. LAST YEARS THERE WAS AN INCREASE IN THE NUMBER OF CHILDREN WITH INTENSIVE, UNPRODUCTIVE, PERSISTENT AND EXACTING COUGH AS A MAIN SYMPTOM OF EVEN UNCOMPLICATED DISEASE. THE CLASSIFICATION OF DRUGS, INFLUENCING COUGH, IS PRESENTED IN THIS WORK. THE POSITIVE PROPERTIES AND ADVERSE EVENTS OF SOME MUCOLYTIC AND EXPECTORATIVE DRUGS WERE ALSO OVERVIEWED.

**KEY WORDS:** CHILDREN, RESPIRATORY INFECTION, COUGH, MANAGEMENT.

Рассмотрим некоторые причины возникновения кашля у детей разных возрастных групп. У новорожденных наличие кашля часто свидетельствует о наличии следующих врожденных нарушений:

- сужение дыхательных путей (со стридором): стеноз ниже складок голосовой щели;
- трахео- или бронхомаляция;
- стеноз трахеи и бронхов;
- образование дополнительных колец сосудов (двойная дуга аорты и т.п.);
- бронхогенные кисты;
- врожденная долевая эмфизема;
- расщелины губы, челюсти и неба.

Кроме того, причиной кашля может быть аспирация вследствие нарушения глотания, наличия трахеоэзофагальной фистулы, ахалазии пищевода, координационных нарушений пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса. Возникновение кашля у детей может наблюдаться и при различных аномалиях развития трахеобронхиальной системы, муковисцидозе, первичной дискинезии ресничек мерцательного эпителия, бронхопульмональной дисплазии, врожденной сердечной недостаточности и застоем в малом круге кровообращения [2, 3].

У детей дошкольного возраста кашель часто сопровождается течение инфекционных заболеваний: коклюша и парококлюша, туберкулеза, адено-вирусной инфекции. Среди причин также доминируют ЛОР-болезни: гиперплазия глоточных миндалин, хронический синусит, хронический тонзиллит, а также хронический бронхит и бронхэкстазы. Возникать кашель может и у детей с обтурацией наружного слухового прохода вследствие скопления ушной серы, наличия фурункула, экземы, инородного тела или опухоли в бронхах, в трахее, гортани или носу. Следует отметить, что в современных условиях на первый план могут выходить и факторы окружающей среды: высокая концентрация вредных веществ в воздухе (в частности, загазованность, формалин или другие газы в воздухе помещения, пассивное курение), слишком сухой и перегретый воздух в помещениях [1, 3].

У детей школьного возраста, помимо причин инфекционного генеза, развитие кашля наблюдается при таких заболеваниях как бронхиальная астма (астматический кашель), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), опухолях, локализующихся на различных уровнях дыхательного тракта (гемангиома ниже складок голосовой щели, рецидивирующие папилломы гортани, аденома бронхов, заболевания средостения). Возможны ятогенные причины кашля, в частности, кашель как компонент постинтубационного синдрома. Наличие кашля можно наблюдать и при диффузных болезнях соединительной ткани, ревматической лихорадке, протекающей с ревмо-кардиом. Редко удается наблюдать психогенный кашель, тогда как кашель вследствие активного табакокурения — явление, все чаще встречающееся в практике педиатра.

С учетом широкого спектра причин возникновения кашля у детей для правильного выбора противокашлевого лечения необходимо: во-первых, установить диагноз заболевания, вызвавшего кашель у ребенка, и назначить лечение; во-вторых, оценить продуктивность кашля и его давность (в педиатрической практике большое значение имеют интенсивность и степень влияния кашля на состояние ребенка) и, в-третьих, необходимо определить характер бронхиального секрета (слизистый или гнойный, степень вязкости, «подвижности», количество и т.д.) и наличие или отсутствие бронхоспазма [3, 5].

## Рациональные подходы к терапии кашля при ОРВИ у детей

### Типичные черты кашля при ОРВИ у детей:

- ◎ непродуктивность или малая продуктивность (образование небольшого количества вязкой слизи)
- ◎ высокая интенсивность
- ◎ приступообразность
- ◎ боли трахеального типа



### КОДЕЛАК® фито сироп

- Комбинированный препарат с экстрактами лекарственных трав для лечения кашля у детей
- Обладает модулирующим действием на кашель: снижает интенсивность кашля, не подавляя его полностью, и не препятствует отхождению мокроты
- Обеспечивает комплексное воздействие на патологические процессы при кашле:
  - противокашлевое,
  - отхаркивающее,
  - противовоспалительное,
  - спазмолитическое,
  - репаративное

#### Источники Литературы:

1. Практическая пульмонология. Алекса В.И., Шатихин А.И.. Москва, 2005
2. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) Под редакцией Татченко В.К.. Москва, 2000.



### О непродуктивном кашле:

«...из слизистой оболочки дыхательных путей вырываются целые пласти мерцательного эпителия, что приводит к еще большему нарушению дренажной функции...»<sup>1</sup>

При лечении кашля у детей наиболее оправдано использование препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель.<sup>2</sup>

### Состав КОДЕЛАК® фито сироп \*

В 5 мл сиропа содержится:

- Кодеина фосфат – 0,0045 г
- Экстракт термопсиса сухого – 0,01 г
- Экстракт корня солодки густого – 0,2 г
- Экстракт чабреца жидкого – 1,0 г

ОАО «Фармстандарт-Лексредства»  
тел./факс: +7(495)970-00-30/32

\* За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению



Основными направлениями терапии кашля при респираторной патологии являются: улучшение дренажной функции бронхов, восстановление адекватного мукоцилиарного клиренса, проведение противовоспалительной и, при необходимости, бронхолитической терапии. Следует помнить, что выбор конкретных противокашлевых или отхаркивающих лекарственных средств и продолжительность их применения у детей должны быть строго дифференцированными в зависимости от клинических и патогенетических особенностей заболевания, фармакологических характеристик препаратов, а также от индивидуальных особенностей ребенка. У детей раннего возраста в силу анатомо-физиологических особенностей кашлевой рефлекс несовершенен.

В настоящее время существует большое количество классификаций лекарственных средств, влияющих на кашель. В основном их можно разделить на 3 основные группы: противокашлевые, муколитические и отхаркивающие. Учитывая, что многие препараты имеют разнонаправленное воздействие на кашель, рационально выделить группу влияющих на кашель лекарственных препаратов с комбинированным механизмом действия [1, 2, 4].

При назначении муколитических и отхаркивающих препаратов необходимо помнить как о положительных свойствах того или иного препарата, так и учитывать его нежелательные побочные эффекты. Например, средства, стимулирующие отхаркивание, достаточно часто используются при лечении кашля у детей (препараты термопсиса, алтей, солодка, багульник, душица, подорожник, солодка, сосновые почки, фиалка, эфирные масла, натрия и калия йодид, натрия гидрокарбонат и др.). Но это не всегда оправданно. Во-первых, потому, что механизм действия этих средств основан на удалении бронхиального секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости, но при увеличении объема мокроты. Поэтому лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию. Во-вторых, потому, что действие этих препаратов непродолжительно. В связи с этим, необходимы частые приемы малых их доз (каждые 2–3 ч) и применение в течение дня до 6–7 раз (повышение разовой дозы вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту). В-третьих, потому, что избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации у детей первых месяцев жизни, особенно у ребенка с поражением ЦНС. У детей старшего возраста эта терапия может применяться с успехом при острых респираторных заболеваниях, которые сопровождаются выделением негустой слизистой мокроты [2].

Муколитические препараты (муколитики) разжижают мокроту в результате прямого воздействия препарата на секрет. К этой группе относятся такие широко известные средства как ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, протеолитические ферменты и др. [1, 4]. Они действуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Детям раннего возраста предпочтительнее назначать препараты данной группы, которые обладают также отхаркивающим эффектом. Большинство муколитических (или секретолитических) препаратов являются оптимальными средствами при лечении осложненной пневмонии и хронических болезней органов дыхания у детей. Некоторые из препаратов этой группы имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки ле-

карственного вещества (оральный, ингаляционный, парентеральный, эндобронхиальный и пр.), что также чрезвычайно важно в комплексной терапии осложненных и хронических болезней органов дыхания у детей [3, 4]. В последние годы увеличилось число детей, у которых даже при неосложненных формах респираторной патологии ведущим симптомом болезни является интенсивный, непродуктивный, упорный и изнуряющий кашель. Многие авторы связывают это с изменившейся этиологической структурой бронхолегочной патологии у детей, а также с преморбидным фоном (отягощенный аллергологический анамнез, ухудшение экологии, активное и пассивное курение и др.). Поэтому все чаще возникает потребность в назначении противокашлевых препаратов у детей, поскольку частый упорный приступообразный кашель может осложниться синкопальным состоянием, нарушением ритма сердечной деятельности и даже развитием пневмоторакса. У детей раннего возраста приступы кашля приводят к нарушению сна и повседневной активности, часто увеличивают тяжесть и продолжительность заболевания и, как правило, очень беспокоят родителей [3, 5].

Считается, что необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко; многие авторы признают их применение с патофизиологическими позиций не оправданным. Поэтому эффективная противокашлевая терапия у детей должна заключаться не только в подавлении кашля, но и в переводе его из сухого непродуктивного в продуктивный. Такой подход приводит к улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой оболочки бронхов, прекращению кашлевого рефлекса. Поэтому в ряде случаев оправданно использование комбинированных препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель. Комбинированные препараты сокращают длительность изнуряющего кашля, делают его более продуктивным, что значительно повышает эффективность лечения.

В настоящий момент на рынке лекарственных средств появился противокашлевой комбинированный препарат «Коделак ФИТО» (Фармстандарт, Россия). В состав этого препарата входят кодеин в субтерапевтической дозе и фитокомпоненты (термопсис, корень солодки, чабрец). Препарат выпускается в форме сиропа, не содержит в своем составе сахара и разрешен к применению у детей в возрасте 2 лет и старше [6]. Оптимальная по составу комбинация позволяет при сохранении положительных свойств каждой составляющей уменьшить их дозу и избежать развития побочных эффектов. Кодеин представляет собой алкалоид фенантренового ряда, является агонистом опиоидных рецепторов. В субтерапевтической дозе он уменьшает возбудимость кашлевого центра, не влияя на дыхательный, повышает кашлевой порог, снижает интенсивность кашля, не нарушает функцию мерцательного эпителия, что способствует более эффективному очищению бронхов от мокроты.

Лекарственные растения в начале XX столетия составляли 80% всех используемых лекарственных средств, но с ростом производства антибиотиков, гормональных и многих других препаратов химического синтеза их удельный вес значительно сократился. В настоящее время в России на фитопрепараты приходится 30–40% всех лекарственных средств, используемых в практической медицине. Известно, что растения обладают более широким спектром дей-

ствия и по сравнению с синтетическими лекарственными средствами действуют мягче, легче переносятся детьми. Однако, им свойственны противопоказания, как и другим лекарственным препаратам [2, 4, 6].

Трава термопсиса содержит изохинолиновые алкалоиды, возбуждающие дыхательный центр, она оказывает выраженное отхаркивающее действие, проявляющееся в повышении секреторной функции бронхиальных желез, усилении активности реснитчатого эпителия и ускорении эвакуации секрета, повышении тонуса гладких мышц бронхов за счет центрального ваготропного эффекта. Лекарственным сырьем солодки является корень, содержащий тритерпеноидные сапонины, одним из которых является глициризин, а также флавоноиды и крахмал. Глициризиновая кислота, подвергаясь в организме метаболическим преобразованиям, оказывает глюкокортикоидоподобное действие. Солодка обладает отхаркивающим, противовоспалительным эффектом и рекомендована при бронхиальной астме, аллергических дерматитах, экземе, как антацидное и спазмолитическое средство (за счет содержания флавоноидных соединений) — при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (входит в состав сухого и густого экстрактов, сиропа солодкового корня, эликсира грудного и др.). Тем не менее, при длительном использовании со-

лодки в высоких дозах может произойти нарушение водного и электролитного баланса в организме с вымыванием из него ионов калия. Экстракт травы чабреца (тимьяна) содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное действие за счет усиления активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, увеличения количества отделяемого секрета слизистой оболочки бронхов, разжижения мокроты, ускорения ее эвакуации и разрыхления воспалительных налетов. Экстракт листьев тимьяна действует как антиспазматическое, антибактериальное средство, обладает репаративными свойствами.

С учетом перечисленных свойств компонентов препарата «Коделак ФИТО» при его применении у детей с респираторной патологией значительно сокращается период изнурительного кашля, изменяется его характер. Комбинированное противокашлевое, отхаркивающее, бактерицидное, спазмолитическое и противовоспалительное действие препарата позволяет применять данный препарат при неосложненных формах респираторной патологии в виде монотерапии. Но у детей с осложненными формами и отягощенным преморбидным фоном для лечения кашля может потребоваться дополнительное назначение муко-литических средств.

127

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 36.
2. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. / Под ред. Н.А. Коровиной. Изд. 2-е, перераб. и доп. — М., 2003. — С. 48.
3. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н. Кашель у детей. Вопросы и ответы. Пособие для врачей. — М., 2006. — С. 18.
4. Амелина Е.Л. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. Чучалина А.Г., Белявского А.С. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2006. — С. 128.
5. Зайцева О.В. Синдром кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями: алгоритм терапии // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 17. — С. 1–4.
6. Ёлкина Т.Н. и др. Коделак Фито в терапии кашля у детей с острыми респираторными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 36–39.

#### Из истории медицины

**12 марта** — 80 лет со дня рождения Юрия Павловича Лисицына, российского социал-гигиениста и организатора здравоохранения, историка медицины, академика РАМН, заслуженного деятеля науки. С 1963 г. по настоящее время — заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Российской государственного медицинского университета. В 1972–1981 гг. — директор НИИ медицинской и медико-технической информации, в 1981–1988 гг. — директор издательства «Медицина». В 1993–2000 гг. — директор НИИ истории медицины Научно-исследовательского центра «Медицинский музей» РАМН. Исследования посвящены проблемам социальной гигиены (здравье населения, теория и

организация здравоохранения), изучению эволюции типов патологии, теорий медицины и здравоохранения, факторов, обуславливающих показатели общественного здоровья, и выявлению общих тенденций и закономерностей его изменения; разработке методологии и методов комплексных социально-гигиенических исследований; обоснованию концепции социальной однородности здоровья, анализу теоретических концепций медицины, здравоохранения, научно-медицинской информации, истории медицины, медицинской психологии. Автор ряда фундаментальных книг в указанных областях знаний. Президент международной Конфедерации историков медицины.



Юрий Павлович Лисицын

## В помощь врачу

**Т.И. Каганова<sup>1,2</sup>, О.В. Кучумова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Самара

# Факторы риска задержки физического развития у детей

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВИЛОСЬ ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ЗАДЕРЖКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 7–11 ЛЕТ ( $n = 70$ ), ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ОТДЕЛЕНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ПО ПОВОДУ ОТСТАВАНИЯ В РОСТЕ. ГРУППУ КОНТРОЛЯ СОСТАВИЛИ 30 ДЕТЕЙ НОРМАЛЬНОГО РОСТА ТОГО ЖЕ ВОЗРАСТА. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ОЦЕНИВАЛИ ЦЕНТИЛЬНЫМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАЛЬНЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ. ИЗУЧАЛИСЬ ДАННЫЕ АНАМНЕЗА ЖИЗНИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА, ЖИЛИЩНО-БЫТОВЫХ УСЛОВИЙ. ДЕТЯМ ПРОВЕДЕНО ЭХОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. У ЧАСТИ ПАЦИЕНТОВ ОБЕИХ ГРУПП ОПРЕДЕЛЯЛИ СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ, ФОСФОРА, МАГНИЯ, ЖЕЛЕЗА, ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МЕТОДОМ ФОТОМЕТРИИ. НА ОСНОВАНИИ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ВЫЯВЛЕНЫ ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ: ОСЛОЖНЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У МАТЕРИ; НИЗКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ СТАТУС РОДИТЕЛЕЙ, ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА РЕБЕНКА В 1 И 3 ГОДА, СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, А ТАКЖЕ ГИПОПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** НИЗКОРОСЛОСТЬ, ДЕТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ.

128

#### Контактная информация:

Каганова Татьяна Ивановна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой педиатрии  
Самарского государственного  
медицинского университета,  
главный врач Детской городской  
клинической больницы № 1, Самара  
Адрес: 443079, Самара,  
пр. К. Маркса, 165А,  
тел. (846) 260-36-95  
Статья поступила 30.11.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Задержка роста у детей является отражением неблагополучного состояния организма в целом и длительно может быть единственным проявлением ряда заболеваний. Низкорослость приводит к нарушению психологической адаптации и социальной депривации ребенка [1–4]. Различают эндокринозависимые и неэндокринные формы задержки роста. По данным Центра биотической медицины, отставание в физическом развитии у детей может быть обусловлено дисбалансом следующих макро- и микроэлементов: цинка, меди, магния, кобальта, кальция, железа. Решающее значение имеет обеспеченность организма кальцием, оптимальное поступление которого с пищей способствует его накоплению в скелете и росту костей. В России у половины детского населения суточное потребление кальция составляет около 50% от возрастной нормы [5, 6]. Целью настоящего исследования явилось изучение факторов риска задержки физического развития у детей.

Обследовано 70 детей в возрасте 7–11 лет, госпитализированных в отделение эндокринологии ДГКБ № 1 Самары с жалобами на отставание в росте (основная группа). Группу сравнения составили 30 детей нормального роста того же возраста. Физическое развитие оценивали центильным методом с использованием региональных и международных стандартов (National Center for Health Statistics, 1987) — перцентильных графиков роста и массы тела мальчиков и девочек от 2 до 18 лет жизни. Определяли коэффициент стандартного отклонения (standard deviation — SD) роста для данного пола и возраста [1, 7]. Методом анкетирования изучали анамнез жизни и заболевания, семейный анамнез, социальный статус обследованных.

Выполнено эхографическое исследование щитовидной железы с оценкой ее объема. Наличие зоба определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ: при превышении верхнего предела нормы (97 перцентили) объема щитовидной железы для данного пола и площади поверхности тела [8].

**T.I. Kaganova<sup>1,2</sup>, O.V. Kuchumova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University

<sup>2</sup> Child city clinical hospital № 1, Samara

## Risk factors of delays of child physical development

RESEARCH TARGETED STUDYING RISK FACTORS FOR DELAYS PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN ( $n = 70$ ) AGED 7–11 YEARS. CONTROL GROUP WAS COMPRISED OF 30 CHILDREN OF NORMAL HEIGHT OF THE SAME AGE. PHYSICAL DEVELOPMENT WAS EVALUATED BY CENTILE METHOD USING REGIONAL AND INTERNATIONAL STANDARDS, STUDYING DATA OF LIFE AND DISEASE ANAMNESIS, FAMILY ANAMNESIS, LIVING CONDITIONS. CHILDREN HAD THEIR THYROID GLANDS STUDIED ULTRASONICALLY. BLOOD LEVELS OF CALCIUM, PHOSPHOR, MAGNESIUM, FERRUM, ZINC WERE IDENTIFIED BY PHOTOMETRY METHOD FOR SOME CHILDREN IN BOTH GROUPS. CORRELATION ANALYSIS MAKES IT POSSIBLE TO STATE RISK FACTORS OF CHILDREN DWARFISM: LOW EDUCATIONAL STATUS OF PARENTS, CHILD HEIGHT FIGURES AT THE AGE OF 1 AND 3 YEARS, CALCIUM AND PHOSPHOR BLOOD LEVELS, AS WELL AS THYROID HYPOPLASIA.  
**KEY WORDS:** DWARFISM, CHILDREN, RISK FACTORS, CALCIUM DEFICIT.

# Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



Препарат кальция с фруктовыми вкусами, разработанный специально для детей



Когда рекомендуется принимать таблетки Кальцинова?

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



Какая рекомендуемая доза таблеток Кальцинова?

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

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



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

**Представительство в РФ**

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



**Таблица.** Содержание микроэлементов в сыворотке крови обследованных детей

Микроэлементы	Группа сравнения	Основная группа	p
Кальций, ммоль/л	2,56 ± 0,17	2,40 ± 0,23	< 0,01
Фосфор, ммоль/л	1,13 ± 0,14	1,59 ± 0,26	< 0,01
Магний, ммоль/л	0,82 ± 0,13	0,85 ± 0,18	нд
Железо, мкмоль/л	20,2 ± 2,2	18,6 ± 3,4	нд
Цинк, мкмоль/л	14,3 ± 2,1	13,2 ± 2,7	нд

**Примечание:**нд — различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Гипокальциемия как состояние латентного дефицита кальция наблюдается при различных патологических состояниях (гипопаратиреозе, дефиците соматотропного гормона, нарушении всасывания  $\text{Ca}^{2+}$ ), одним из проявлений которых является задержка роста у детей. Отчасти, это может быть связано и с недостаточным потреблением детьми кальция с пищей. Многие авторы указывают на резкое сокращение доли молочных продуктов в рационе детей и подростков [5]. Кроме того, «нерациональные» пищевые пристрастия (fast food), избыточное потребление сладких газированных напитков (содержащих кофеин), повышенное содержание фосфатов в пище также усугубляют дефицит кальция. У половины детей в России потребление кальция не превышает 50% от рекомендованной суточной потребности [9]. Вследствие этого, восполнение дефицита кальция путем его введения в составе витаминно-минеральных комплексов представляется крайне важным. Среди средств, используемых с этой целью — препарат «Кальцинова» (КРКА, Словения), предназначенный для нормализации показателей кальциевого обмена, в том числе у детей дошкольного возраста. Он выпускается в виде жевательных таблеток и содержит не только кальций (в виде кальция фосфата) в сочетании с витамином D<sub>3</sub>, но также витамины A, C, B<sub>6</sub>, выполняющие важную роль в остеогенезе. Одна таблетка препарата удовлетворяет потребность в кальции на 10–15% дневной нормы.

Ранее эффективность препарата была продемонстрирована в рамках комплексной программы лечения детей с нарушением осанки и сколиозом [10]. Было показано, что 3-месячный курс лечения с применением указанного витаминно-минерального комплекса сопровождается существенным улучшением ряда характеристик, отражающих

интенсивность костного метаболизма. Подобная активность препарата представляется актуальной и при применении в терапии низкорослых детей и детей с отставанием в физическом развитии. Более того, как показали результаты настоящего исследования, назначение препарата «Кальцинова» таким детям патогенетически обосновано, что связано с относительно низким уровнем кальция в сыворотке крови. Соответственно, восполнение его дефицита может оказывать профилактический (предупреждение дальнейшей задержки роста) и, возможно, лечебный эффект. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что факторами риска задержки физического развития у детей являются: осложненное течение беременности у матери, низкий образовательный статус родителей, низкие показатели роста в 1 и 3 года жизни, низкий уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, наличие гипоплазии щитовидной железы. Тенденция к увеличению числа низкорослых детей диктует необходимость активного внедрения в практику школ для родителей по профилактике низкорослости, а также акцентирования внимания педиатров к срокам начала диагностического поиска и лечения различных форм задержки роста у детей. При наличии отставания в физическом развитии у ребенка важно оптимизировать рацион питания за счет продуктов, богатых кальцием, макро- и микроэлементами, витаминами и белком. В современных условиях задержка физического развития ребенка любого генеза является показанием к назначению препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> в дозах, соответствующих возрастным потребностям. Большое значение имеют и ежедневные физические нагрузки, а также воспитание у детей приверженности к здоровому образу жизни, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Дедов И.И., Тольпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М: ИндексПринт, 1998. — С. 312.
- Лыскина Г.А., Шарова А.А. Рост ребенка и дифференциальная диагностика низкорослости // Медицинская помощь. — 2001. — № 6. — С. 16–19.
- Витебская А.В. Современные тенденции в диагностике и терапии идиопатической низкорослости // Проблемы эндокринологии. — 2007. — № 1. — С. 46–53.
- Шарова А.А., Волеводз Н.Н., Петеркова В.А. Низкорослость у детей: причины, дифференциальная диагностика и возможности лечения (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — № 3. — С. 53–63.
- Шилин Д.Е. Современная стратегия преодоления дефицита кальция и витамина D у детей и подростков с позиций профилактики остеопении и переломов // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 50–56.
- Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа / Под ред. Н.А. Коровиной, В.А. Петерковой. — М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка (при участии компании Никомед), 2006. — С. 48.
- Методика оценки и стандарты физического развития детей г. Самары и Самарской области. Информационно-методические материалы для практических врачей и студентов медицинских вузов / Под ред. Р.А. Галкина. — Самара, 1998. — С. 104.
- Delange F., Bastany S., Benmiloud M. et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias and survey techniques / In: Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency. Dunn J., Pretell E., Daza C. Eds. PAHO — Washington, 1986. — № 502. — Р. 376–383.
- Забелина В.Д. Кальций и его дефицит насколько важно это для здоровья человека? // Consilium Provisorum. — 2003. — Т. 3, № 7. — С. 23–25.
- Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. Витаминно-минеральная коррекция костного метаболизма у детей // Российский педиатрический журнал. — 2001. — № 4. — С. 43–46.

## В помощь врачу

**Т.С. Лазарева**

Нижегородская государственная медицинская академия

# Острая диарея у детей

ОСТРАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ — АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СИНДРОМОМ ДИАРЕИ, ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕНЫ, ОТЛИЧАЮТСЯ ТЕНДЕНЦИЕЙ К ХРОНИЧЕСКОМУ ТЕЧЕНИЮ И ЧАСТЫМ РЕЦИДИВАМ. КРОМЕ ТОГО, ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ ЯВЛЯЕТСЯ ЧАСТЫМ СЛЕДСТВИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ И, В РЯДЕ СЛУЧАЕВ, НЕРАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ТАКЖЕ, ДИАРЕЯ — ОДИН ИЗ ПЕРВЫХ ПРИЗНАКОВ ПРОСТОЙ ДИСПЕСИИ, РАЗВИТИЮ КОТОРОЙ СПОСОБСТВУЮТ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ДЕТЕЙ И ПОГРЕШНОСТИ В ИХ ПИТАНИИ. ТЕРАПИЯ ДИАРЕЙНОГО СИНДРОМА БАЗИРУЕТСЯ НА ЭЛИМИНАЦИИ ПРИЧИННОГО ФАКТОРА И КОРРЕКЦИИ РЕЖИМА ПИТАНИЯ. В БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЯХ ПРОВОДЯТСЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ, РЕГИДРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ, ПРИМЕНЯЮТСЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ. У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ, ЦЕЛЕСООБРАЗНО ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ОСТРАЯ ДИАРЕЯ, ТЕРАПИЯ.

**Контактная информация:**

Лазарева Татьяна Станиславовна,  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры факультетской  
и поликлинической педиатрии  
Нижегородской государственной  
медицинской академии  
Адрес: 603005, Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1  
тел. (831) 439-09-43  
Статья поступила 18.09.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

В последние годы внимание специалистов все более привлекают заболевания, протекающие с синдромом диареи. В педиатрии данная проблема особенно актуальна в связи со значительной распространенностью этих заболеваний в детском возрасте, тенденцией к их хронизации и частым рецидивам вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии и реабилитационных мероприятий. Механизмы нарушения пищеварения (мальабсорбция) многообразны и определяются, в первую очередь, патологическими состояниями, лежащими в их основе. Известно более 70 заболеваний, сопровождающихся диареей, степень проявления которой может быть различной и зависит от возраста ребенка, наличия сопутствующих заболеваний, тяжести и длительности течения патологического процесса, своевременности диагностики и проводимого лечения. Дефекация — весьма изменчивая и подверженная внешним влияниям функция организма. Ее режим значительно варьирует у разных людей в зависимости от возраста, индивидуальных физиологических факторов, питания, социальных и культурных особенностей. У здоровых детей частота стула может варьировать от 2–3 раз в день до 5–6 раз в неделю. При естественном вскармливании кал обыч но бывает нормальным — гомогенным, пюреобразной консистенции, желтого цвета, со слегка кислым запахом, нередко частично свернувшийся, 3–4 раза в день. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, он более густой, бледно-желтого цвета, с гнилостным запахом, 2–3 раза в день. Объем стула в раннем возрасте не превышает 10 г/кг в сутки, в старшем возрасте стул оформленный, коричневого цвета, со специфическим запахом, количество его в среднем составляет 120–180 г/сут [1].

О диарее говорят, когда частота стула и его количество увеличиваются, а консистенция становится жидкой. Продолжительность острой диареи не превышает 2–3 нед. Этиология в большинстве случаев связана с инфекцией, отравлениями, погрешностями в диете, применением лекарственных средств (антибиотики, препараты, содержащие соли калия, антациды, содержащие соли магния) [1–3]. Достаточно часто на фоне антибиотикотерапии (по данным разных авторов, в 3–30% случаев) развивается антибиотико-ассоциированная диарея, которая может быть неинфекционной и инфекционной природы [4–6].

Понятие «антибиотико-ассоциированная диарея» включает все варианты диарейного синдрома, возникающего на фоне применения антибактериальной терапии, а также после ее отмены вплоть до 4–8 нед в случаях, когда не выявлено иных причин ее возникновения [2]. В 75–80% случаев встречается неинфекционная или идиопатическая антибиотико-ассоциированная диарея. Она является резуль-

**T.S. Lazareva**

Nizhniy Novgorod State Medical Academy

## Acute diarrhea in children

ACUTE DIARRHEA IN CHILDREN IS A VITAL ISSUE IN PEDIATRIC PRACTICE. DISEASES WITH DIARRHEA SYNDROME ARE WIDELY DISSEMINATED; THEY HAVE A TENDENCY TO CHRONICITY AND FREQUENT RELAPSE. BESIDES, IRRATIONAL ANTIBACTERIAL TREATMENT IN CHILDREN IS A FREQUENT CAUSE OF DIARRHEA. DIARRHEA MAY BE ONE OF FIRST SYMPTOMS OF DYSPEPSIA, WHICH DEVELOPMENT IS CAUSED BY ANATOMICO-PHYSIOLOGICAL FEATURES OF GASTROINTESTINAL TRACT OF CHILDREN AND MISTAKES IN NUTRITION. THE MANAGEMENT OF DIARRHEA SYNDROME IS BASED ON THE PRINCIPLES OF ELIMINATION OF CAUSATIVE AGENT AND CORRECTION OF NUTRITION. DIETARY CURE, REHYDRATION AND ENTEROSORBENTS ARE USED IN MORE SEVERE CASES. INTESTINAL MICROBIOCENOSIS RECOVERY IS ADVISABLE IN CHILDREN ON ARTIFICIAL FEEDING.  
**KEY WORDS:** CHILDREN, ACUTE DIARRHEA, TREATMENT.

татом воздействия ряда антибиотиков на моторную и пищеварительную функцию кишечника (14-членные макролиды, цефтриаксон, цефоперазон, неомицин, тетрациклин). Идиопатическая антибиотико-ассоциированная диарея протекает легче, чем инфекционная, и без осложнений [4, 6]. Инфекционная антибиотико-ассоциированная диарея имеет более тяжелое течение, а также большое число осложнений. Осложнения и побочные явления антибиотикотерапии включают:

- ◆ Поражения кишечника:
  - воспаление кишечника;
  - диспептический синдром (рвота, кишечные колики, метеоризм, диарея);
  - псевдомембранный колит.
- ◆ Нарушения микробного «пейзажа» кишечника (антибиотико-ассоциированный дисбактериоз кишечника).

Указанные осложнения чаще развиваются при длительном (3–4 нед) применении антибиотиков широкого спектра действия или их комбинаций. К факторам риска развития антибиотико-ассоциированной диареи относятся: возраст пациента (младше 6 лет и старше 65 лет), сопутствующие тяжелые заболевания органов пищеварения, снижение функции иммунной системы, длительное нахождение на стационарном лечении. Наиболее тяжелое осложнение лекарственной терапии — псевдомембранный колит, развивающееся на фоне применения таких препаратов как ампициллин, линкомицин, клиндамицин и цефалоспорины, особенно 3-го поколения. Этиологическими факторами считаются энтеротоксин-продуцирующие штаммы клоstrидий, колонии которых локализуются в дистальном отделе кишечника детей. Возбудитель относится к антибиотико-индукционным микроорганизмам, способным на фоне антибиотикотерапии усиленно размножаться в кишечнике, превращаясь из споровых в вегетативные, токсинпродуцирующие формы. *Clostridium difficile*, грамположительный анаэробный микроорганизм, передающийся фекально-оральным путем. Вырабатывает споры, 2 токсина (токсин А — энтеротоксин, поражающий колоноциты, и токсин В — цитотоксин, который оказывает системное повреждающее действие, прежде всего на ЦНС). Некоторые штаммы *C. difficile* не содержат гена, продуцирующего токсин, поэтому не вызывают колит [6, 7]. *C. difficile* выявляется у 1–3% здоровых людей и более чем у 20% больных, получающих антибактериальную терапию. Риск заболевания особенно велик в группе детей раннего возраста, у больных с иммунодефицитом, после оперативных вмешательств. Летальность достигает 30% [2]. Заболевание может начаться на 1-й неделе антибиотикотерапии [1, 4, 8]. Кардинальным признаком является диарея. Стул частый, жидкий, до 10–20 раз в сутки. Возможны тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, непостоянная субфебрильная или фебрильная температура тела. При тяжелом течении заболевания выражены явления эндотоксикоза, гемоколита. Встречаются и такие осложнения, как токсический мегаколон, перфорация кишки, перитонит, фульминантный колит с кишечной непроходимостью. В этом случае диарея отсутствует, что затрудняет ее диагностику. В крови выявляются лейкоцитоз и гипоальбуминемия.

Воспаление более всего выражено в прямой кишке и дистальных отделах ободочной, но может распространяться и проксимально, в терминальные отделы тонкой кишки, с формированием псевдомембран, состоящих из слизи, фибрлина, напластованного на некротизированные участки кишечного эпителия [4]. Эндоскопически слизистая оболочка кишки имеет вид «вулканического поражения». Обнаруживаются множественные кремово-белые бляшки диаметром 2–5 мм, возвышающиеся над слизистой оболочкой, которые могут быть удалены с помощью эндоскопа. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. Стенка кишки не утолщена, иногда кишка дилатирована. Гистологически выявляются участки некроза слизистой оболочки толстой кишки, отек подслизис-

того слоя, круглоклеточная инфильтрация собственной пластинки и фокальные экстравазаты эритроцитов. У пациентов, перенесших псевдомембранный колит, высока вероятность рецидива заболевания.

Лечение псевдомембранных колита состоит в отмене антибиотиков, вызвавших осложнение. Ребенка переводят на парентеральное питание с целью устранения дегидратации и коррекции нарушений электролитного обмена, назначают ванкомицин, метронидазол, в легких случаях — энтерол. Обязательным условием проведения этиотропной терапии является энтеральное введение антибиотиков, поскольку при парентеральном их введении в кишечнике не создается достаточная их концентрация и санации патогенных микроорганизмов достичь не удается [6]. Восстановление нормальной микрофлоры кишечника необходимо проводить с применением энтеросорбентов (диосмектит, полиметилсиликсан, активированный уголь и др.), биопрепаратов (биформ, линекс, бифидобактерии бифидум, ацидофильные лактобактерии и др.), ферментов. Лечение должно быть достаточно длительным, в среднем 10–14 дней [1, 4, 6–8].

У детей первых 8–9 мес жизни острые диареи могут быть проявлением функционального расстройства пищеварения — простой диспепсии, в развитии которой немаловажное значение имеют анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта [1]:

- тонкая, нежная, сухая легкоранимая слизистая оболочка;
- богато васкуляризованный подслизистый слой, состоящий преимущественно из рыхлой клетчатки;
- слабое развитие эластической и мышечной ткани желудка;
- низкая секреторная функция железистой ткани, отделяющей малое количество пищеварительных соков с низким содержанием ферментов;
- слабость кардиального сфинктера, слабое развитие дна желудка при достаточном развитии пилорического отдела;
- повышенная возбудимость ротовоглотки (рвотный рефлекс);
- горизонтальное расположение желудка и самого ребенка.

Основные причины простой диспепсии:

- нарушение режима питания (количественный или качественный перекорм, укорочение интервалов между приемами пищи);
- введение добавок и прикормов без соблюдения принципов постепенности;
- резкий перевод ребенка на искусственное вскармливание;
- нерациональное, несбалансированное по основным и дополнительным пищевым ингредиентам питание; избыточное введение отдельных веществ (белков, жиров, углеводов);
- дефекты ухода, в том числе и перегревание при пониженной иммунореактивности организма ребенка (недоношенность, наличие ракита, анемии, диатеза, перенесенные острые респираторные инфекции, пневмония, бронхит, пиелонефрит);
- назначение детям с гипотрофией II–III степени пищи, соответствующей по объему и составу паспортному возрасту.

Простая диспепсия начинается, как правило, остро, вслед за погрешностями в диете. Через 10–20 мин после кормления появляется 1–2-кратная рвота. Стул учащается до 5–8 раз в сутки. В зависимости от характера питания стимулируется различная кишечная микрофлора, участвующая в процессах расщепления пищевых остатков. Ферментативное пищеварение заменяется бактериальным. При этом образуется значительное количество продуктов гниения и брожения, т.к. белковый перекорм способствует размножению гнилостной микрофлоры, жизнедеятельность которой сопровождается выделением большого количества индола, скатола и фенола. Белковая пища долго задерживается в кишечнике.

# Нутрилак®

## Детские молочные и специализированные смеси

НУТРИТЕК индивидуально подходит к решению вопросов питания каждого ребенка. Разработан широкий ассортимент детских смесей НУТРИЛАК как для здоровых детей, так и для малышей с особыми пищевыми потребностями

### Детские смеси Нутрилак

- оптимально сбалансированный состав
- полностью соответствуют потребностям ребенка первого года жизни в основных пищевых веществах и энергии
- легко усваиваются
- обогащены комплексом витаминов и микроэлементов
- отвечают международным требованиям, предъявляемым к продуктам детского питания

## Питание без проблем!



Информация только для медицинских работников!

ОДОБРЕНО



Союз  
педиатров  
России

- Нутрилак КМ кисломолочная
- Нутрилак БИФИ
- Нутрилак АР антирефлюксная
- Нутрилак ГА гипоаллергенная
- Нутрилак СОЯ
- Нутрилак ПЕПТИДИ-СЦТ
- Нутрилак БЛ
- Нутрилак ПРЕ
- Нутрилак НЛ

- для поддержания и восстановления нормальной микрофлоры кишечника для профилактики и в комплексном лечении дисбактериоза
- при срыгиваниях, кишечных коликах и запорах
- для профилактики аллергии
- при непереносимости белков коровьего молока
- при поливалентной (множественной) аллергии
- при непереносимости лактозы
- для недоношенных и маловесных детей
- при лактазной недостаточности

ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



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)

Грудное молоко является лучшим питанием для детей! Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться только врачом-педиатром!

Стул при этом крошковатый, светловатый, с гнилостным запахом, нечестный. Развивается гнилостная диспепсия. При избытке в рационе жира образуется много жирных кислот и нейтрального жира, которые усиливают перистальтику кишечника. Это приводит к развитию жировой диспепсии. Стул учащается, становится жирным, жидким, в нем появляются белые комочки, так называемые «известковые мыла», которые угнетают бифидофлору. Испражнения напоминают вид рубленых яиц.

При углеводистом перекорме стимулируется бродильная flora, выделяется много газов и уксусной кислоты, что обуславливает обильный пенистый стул с кислым запахом, зеленоватого цвета, с небольшой примесью прозрачной стекловидной слизи. Развивается бродильная диспепсия. Ребенка беспокоят вздутие, урчание в животе, в избыточном количестве отходят газы. Дети становятся беспокойными, особенно во время кормления, плохо сосут грудь, прерывая сосание плачем (в связи с коликами). После отхождения газов, а недавно прикладывания теплой грелки на живот ребенок успокаивается, играет, улыбается, интересуется окружающим. При объективном осмотре со стороны внутренних органов патология не определяется. При копрологическом исследовании, в зависимости от вида диспепсии, в кале обнаруживаются нейтральный жир, свободные жирные кислоты, мыла низших жирных кислот, небольшое количество слизи. У детей старше 7–8 мес могут быть обнаружены измененные и неизмененные мышечные волокна, клетчатка, крахмал, возможно наличие йодофильной флоры, отмечается низкий pH кала (при бродильной диспепсии). Во всех случаях отмечается снижение количества детрита.

Лечение простой диспепсии направлено на устранение причины, вызвавшей диарею. Наиболее эффективным и целесообразным методом является диетотерапия, которая проводится с учетом вида вскармливания, тяжести состояния ребенка, преморбидного фона и возраста. В легких случаях для достижения положительного результата достаточно наладить правильный режим питания ребенка — упорядочить часы приема пищи, нормировать ее объем, исключить не соответствующие возрасту продукты.

В более тяжелых случаях диетотерапия начинается с водно-солевой паузы на 4–6 ч, чем достигаются разгрузка желудочно-кишечного тракта, освобождение кишечника от патологических продуктов пищеварения. В это время ребенок получает жидкость в расчете 170–180 мл на 1 кг массы тела в сутки в виде каротиновой смеси, фруктово-овощного отвара, чая, раствор оральной регидратационной соли, поливидона, регидрона; 1/3 объема назначаемой жидкости должны составлять именно солевые растворы. Питье (комнатной температуры) дается дробно, каждые 10–15 мин, с ложечки, небольшими порциями. В дальнейшем назначают дозированное питание с постепенным, в течение 3–4 дней, введением прикормов, которые ребенок получал до срыва.

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, предпочтительно назначать смеси, содержащие пробиотики: «Нутрилак КМ», «Нутрилак БИФИ» (Нутритек, Россия),

«НАН кисломолочный», «НАН с бифидобактериями» (Нестле) и пребиотики: «Нутрилак 0–6 с пребиотиками и нуклеотидами», «Нутрилак 6–12 с пребиотиками», «Нутрилак 0–12 с пребиотиками и нуклеотидами» (Нутритек, Россия), «Нутрилон» 1, 2 и 3; «Нутрилон Комфорт» 1 и 2 (Нутриция), «Нестожен» 1 и 2 (Нестле) и др. Хороший эффект дают антирефлюксные смеси на рисовой основе.

Существенное значение для питания детей с диспепсией имеют фрукты и овощи. Применение фруктово-овощных блюд способствует более быстрой нормализации стула и общего состояния. Особенно рекомендуются яблоки, морковь, бананы, картофель. Эти продукты содержат пектиновые вещества, способные связывать воду и набухать, образуя пенистую массу, которая, проходя по кишечнику, адсорбирует остатки пищевых масс, бактерии, удаляет слизь, очищает кишечник, что создает благоприятные условия для пищеварения, всасывания и усвоения пищевых веществ. Кроме того, в овощах, фруктах и ягодах содержатся дубильные вещества, органические кислоты, фитонциды. Они богаты витаминами, микроэлементами, благоприятно влияющими на обменные процессы, а также легкоусвояемыми углеводами — основными источниками энергии.

Медикаментозное лечение ограничено. При беспокойстве ребенка, связанном с метеоризмом, назначают сорбент: дисосмектит — по 1 порошку (3,0 г) в сутки в 3 приема, активированный уголь или карболен — по 0,25–0,5 г 2 раза в день. Хороший эффект дают симетикон — по 5,0 мл 3 раза в день, укропная вода, отвар мяты, фенхеля, тмина. Для лучшего отхождения газов возможно применение газоотводной трубы. Согревающий компресс или грелка на живот также уменьшают спазмы и боли в животе. Возбудимым детям с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС можно дать отвары седативных трав (валериана, пустырник, мята и др.). При срыгивании и рвоте показан домперидон из расчета 0,5–1 мг на 1 кг массы тела в сутки на 2–3 приема. Для улучшения процессов пищеварения назначают кишечные ферменты (панкреатин и др.). С целью нормализации эндокологии кишечника применяются про- и пребиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, бифиформ, линекс, хилак-форте — 2 раза в день в возрастных дозах [1].

Таким образом, диарея у детей является частым следствием длительной и, в ряде случаев, нерациональной антибактериальной терапии. Вместе с тем, остшая диарея может являться и одним из первых признаков простой диспепсии, развитию которой способствуют анатомо-физиологические особенности желудочно-кишечного тракта детей и погрешности в их питании. В легких случаях предотвратить развитие негативных последствий диспепсии удается, наладив режим питания. При тяжелом течении диспепсии диетотерапия начинается с водно-солевой паузы, проведения регидратации, введения энтеросорбентов. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, в последующем предпочтительно назначение смесей, содержащих про- и пребиотики, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лукушкина Е.Ф., Лазарева Т.С. Диареи у детей (клиника, диагностика и лечение). Методическое пособие. — Н. Новгород, 2002. — С. 52.
- Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. Тактика комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 3–6.
- Трухманов М.С. Лечение острых диареи у детей в амбулаторных условиях // Terra Medica Nova. — 2005. — № 2. — С. 28–30.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотико-ассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 89–93.
- Парfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранный колит // Consilium medicum. — 2002. — № 2. — С. 24–26.
- Хавкин А.И., Жижарева Н.С. Терапия антибиотикоассоциированного дисбактериоза // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 1386–1389.
- Bouza E., Munoz P., Alonso R. Clinical manifestation, treatment and control of infections caused by *C. difficile* // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — V. 11, № 4. — P. 57–64.
- D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. — 2002. — V. 324, № 7350. — P. 1361.

## В помощь врачу

Л.Д. Ксензова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Лечение аллергического конъюнктивита у детей

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЬЮНКТИВИТ — ШИРОКО РАСПРОСТРАНЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ЧАСТО ПРОТЕКАЮЩЕЕ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИННОМ. ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНОКОНЬЮНКТИВИТА, СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ, ОСНОВЫВАЕТСЯ НА 3 ГЛАВНЫХ ПРИНЦИПАХ: УСТРАНЕНИЕ АЛЛЕРГЕНА, ПРОВЕДЕНИЕ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНОКОНЬЮНКТИВИТА ДОЛЖНО ВКЛЮЧАТЬ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ II ПОКОЛЕНИЯ И/ИЛИ ИНTRANАЗАЛЬНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ. ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОКАЗАНА РЕЗУЛЬТАТАМИ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, В БОЛЬШИНСТВЕ СВОЕМ ОНИ БЕЗОПАСНЫ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНTRANАЗАЛЬНОЙ ФОРМЫ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА (НАЗОНЕКС) ПОКАЗЫВАЕТ, ЧТО ПРИ МИНИМАЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ ПРЕПАРАТА, А ТАКЖЕ ОТСУСТВИИ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА СИСТЕМУ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКИ И РОСТ ДЕТЕЙ, МОМЕТАЗОН МОЖЕТ БЫТЬ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ РИНОКОНЬЮНКТИВИТА У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНЬЮНКТИВИТ, ЛЕЧЕНИЕ.

135

### Контактная информация:

Ксензова Людмила Дмитриевна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
аллергологического отделения  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (499) 134-24-21  
Статья поступила 12.12.2007 г.,  
принята к печати 31.03.2008 г.

Аллергический конъюнктивит — распространенное заболевание у детей, часто протекающее с аллергическим ринитом, и встречающееся, по разным данным, у 15% детей. Более того, у детей подросткового возраста распространенность аллергического ринита может достигать 40% [1]. Такие симптомы, как зуд глаз, слезотечение, ассоциированные с симптомами аллергического ринита, затруднение носового дыхания, ринорея — зачастую вызывают выраженное физическое и эмоциональное страдание, дискомфорт, снижают качество жизни больных.

Патогенетическую основу аллергического конъюнктивита, как и ринита, составляют IgE-опосредуемые реакции, приводящие к формированию аллергического воспаления. Существенную роль в возникновении указанных заболеваний играет наследственная предрасположенность к аллергическим состояниям, а также экспозиция экзогенными аллергенами. К факторам риска аллергического ринита можно отнести курение матери во время беременности, пассивное курение ребенка, проживание в экологически неблагоприятных регионах [2, 3]. В возникновении аллергических конъюнктивитов большую роль играют неблагоприятные социально-бытовые условия, а также предшествующая пищевая, эпидермальная или бытовая сенсибилизация [1].

В патогенезе указанных заболеваний особая роль принадлежит Т-хелперам 2-го типа, пролиферация и активация которых ведет к повышенной продукции интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13. Эти цитокины способствуют активации в лимфоцитах и повышенной выработке плазматическими клетками IgE. Взаимодействие причинно значимых аллергенов с фиксированными на по-

L.D. Ksenzova

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

## Treatment of children's allergic conjunctivitis

ALLERGIC CONJUNCTIVITIS IS A WIDELY SPREAD DISEASE, WHICH IS OFTEN ACCOMPANIED WITH AN ALLERGIC RHINITIS. ACCORDING TO THE UP-TO-DATE RECOMMENDATIONS, THE TREATMENT OF THE ALLERGIC RHINO-CONJUNCTIVITIS IS BASED ON 3 KEY PRINCIPLES: ELIMINATION OF THE ALLERGEN, CONDUCTING AN ALLERGEN-TARGETED IMMUNOTHERAPY AND PHARMACOTHERAPY. THE MEDICATION TREATMENT OF THE ALLERGIC RHINO-CONJUNCTIVITIS SHOULD INCLUDE ANTIHISTAMINES OF THE 2ND GENERATION AND/OR INTRANASAL CORTICOSTEROIDS. THEIR EFFECTIVENESS WAS PROVEN WITH THE FINDINGS OF NUMEROUS PLACEBO-CONTROLLED SURVEYS; IN MOST CASES THEY ARE SAFE. THE USAGE EXPERIENCE OF THE INTRANASAL FORMULATION OF MOMETASONE FUROATE (NASONEX) SHOWS THAT WITH A MINIMAL BIOLOGICAL AVAILABILITY OF THE MEDICATION AND THE ABSENCE OF ITS INFLUENCE UPON THE «HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS-ADRENAL GLANDS» SYSTEM AND GROWTH OF CHILDREN, MOMETASONE CAN BE A MEDICATION OF CHOICE TO TREAT CHILDREN'S RHINO-CONJUNCTIVITIS.

**KEY WORDS:** CHILDREN, ALLERGIC CONJUNCTIVITIS, TREATMENT.

верхности тучных клеток IgE ведет к их активации и последующей секреции медиаторов и цитокинов, способствующих вовлечению в аллергический процесс других клеток с развитием воспаления в слизистой оболочке носа и конъюнктиве. Все это и составляет патогенетическую основу аллергического ринита и аллергического конъюнктивита, часто объединяемых в рамках определения «аллергический риноконъюнктивит».

Главными эффекторными клетками, секретирующими медиаторы, которые вызывают клинические проявления аллергического конъюнктивита и аллергического ринита, являются тучные клетки, базофилы и эозинофилы [4, 5]. Ранняя фаза аллергического ответа вызывает преформированными (гистамин и др.) и вновь синтезируемыми (ПГД2, ЛТВ4, ЛТС4, ЛТД4) биологически активными веществами тучных клеток. Эти вещества, посредством взаимодействия с рецепторами нервных окончаний и сосудов, вызывают клинические проявления заболевания. Выделяемый тучными клетками гистамин в раннюю фазу аллергического ответа вызывает расширение сосудов, зуд слизистых оболочек, гиперреактивность слизистой оболочки носа и конъюнктивы.

В развитии заложенности носа большее, чем гистамин, значение имеют лейкотриены. В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют эозинофилы. Под влиянием секретируемых тучными клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ 3, ИЛ 5) происходит активация синтеза адгезивных молекул эпителиальными и эндотелиальными клетками, с последующим аккумулированием и активацией эозинофилов в слизистой оболочке носа. Активированные эозинофилы высвобождают гранулы, содержащие главный эозинофильный протеин, эозинофильный катионный протеин, нейротоксин, которые оказывают повреждающее действие на ткани. Эозинофилы продуцируют также ИЛ 8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), способствующие аккумулированию в слизистой оболочке эозинофилов и тучных клеток, перистенции возникшего аллергического воспаления в слизистой оболочке носа [4–6].

Клиническими проявлениями аллергического конъюнктивита являются жжение и боль в глазах, гиперемия слизистой оболочки век, отечность, зуд век, ощущение инородного тела в глазах, а также слезотечение и светобоязнь. Аллергический конъюнктивит бывает двусторонним и сопровождается зудом, что является специфичным для атопии симптомом. Зачастую аллергический конъюнктивит протекает одновременно с аллергическим ринитом. Основными симптомами аллергического ринита являются затруднение носового дыхания, зуд в носу, чихание, ринорея.

Диагностика аллергического конъюнктивита и ринита включает в себя сбор данных аллергологического анамнеза, постановку скрининговых кожных проб, аллергодиагностику (исследование общего и специфических IgE крови), риноскопию, офтальмологическое исследование, исследование периферической крови, ультразвуковое исследование придаточных пазух носа, цитологическое и иммунологическое исследование отделяемого носа и слезной жидкости, риноманометрию, эндоскопию носоглотки.

Для сезонных (интерmittирующих) аллергического конъюнктивита и аллергического ринита характерны сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, сезонность заболевания. При круглогодичном (персистирующем)

аллергическом рините и аллергическом конъюнктивите выявляется сенсибилизация к аэроаллергенам жилища, эпидермальным, пищевым, грибковым аллергенам, характерно отсутствие сезонности заболевания.

Основными терапевтическими подходами к лечению аллергического конъюнктивита и аллергического ринита являются элиминация причинно значимых аллергенов, снижение воздействия неспецифических триггерных факторов, фармакотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия. Из фармакотерапевтических средств применяются антигистаминные препараты системного и топического действия, стабилизаторы мембран тучных клеток общего и местного действия, топические глюкокортикоиды, деконгестанты.

Самым эффективным и самым безопасным методом предупреждения аллергической реакции является полное устранение действия аллергенов. Элиминация причинно значимых аллергенов также чрезвычайно важна при уже развившейся клинической картине заболевания. Однако в реальности этого добиться практически невозможно. В случаях слабо выраженной реакции по результатам кожных аллергических тестов и лабораторного исследования, а также при поливалентной сенсибилизации проводится неспецифическая гипосенсибилизирующая иммунотерапия. Наиболее часто применяются инъекции гистоглобулина (6–10 инъекций на курс). Аллергенспецифическая иммунотерапия с использованием причинно значимых аллергенов проводится в тех случаях, когда аллергены установлены, но невозможно добиться их элиминации, а лекарственная симптоматическая терапия оказывается недостаточно эффективной.

В лечении детей, страдающих аллергическим конъюнктивитом в сочетании с аллергическим ринитом, базовой терапией являются антигистаминные препараты. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии в 2003 г. предложила классифицировать все антигистаминные препараты на препараты I и II (нового) поколения. К антигистаминным препаратам I поколения относят клемастин (Тавегил), хлоропирамин (Супрастин), дифенгидрамин (Димедрол), хифенадины (Фенкарол, Бикарфен), диметинден (Фенистил). В настоящее время на рынке присутствует большое количество различных антигистаминных препаратов, однако не все антигистаминные препараты одинаково эффективны и безопасны. Поэтому экспертами ARIA (группа ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму») были разработаны следующие требования к антигистаминным препаратам:

- способность к селективной блокаде H1-рецепторов;
- наличие антиаллергического действия;
- быстрота наступления клинического эффекта;
- эффективность в течение 24 ч, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки;
- безопасность при длительном применении.

Антигистаминные препараты I поколения характеризуются кратковременностью терапевтического эффекта, невысокой специфичностью по отношению к H1-рецепторам, высокой проходимостью через гематоэнцефалический барьер, что вызывает седативный эффект, проявляющийся возникновением сонливости после приема препаратов, нарушением концентрации внимания, памяти и снижением способности к обучению. Антигистаминные препараты I поколения могут вызывать также антихолинергическое действие (сухость во рту, задержку мочеиспускания, нарушение зрения). После их приема

# Назонекс®

## эксперт в устранении заложенности носа

- при сезонном аллергическом рините
- при круглогодичном аллергическом рините
- при обострении синуситов\*



# Назонекс®

(мометазона фуроат)

**назальный спрей на водной основе**

- ✓ Назонекс® быстро\* и эффективно уменьшает заложенность носа<sup>1</sup>
- ✓ Назонекс® достоверно уменьшает симтомы аллергического конъюктивита<sup>2</sup>
- ✓ Назонекс® эффективно предупреждает развитие симптомов САР
- ✓ Назонекс® обладает наилучшим профилем местной и системной безопасности:
  - Самая низкая системная биодоступность ( $\leq 0,1\%$ ) в группе назальных стероидов
  - Не вызывает атрофию слизистой оболочки носа<sup>3</sup>
- ✓ Назонекс® — единственный интраназальный кортикостероид, разрешенный к применению у детей с 2-х лет
- ✓ Назонекс® прост и удобен в применении<sup>4,5</sup>:
  - 98% пациентов считают Назонекс® простым и удобным в применении.

\*Острый рецидивирующий синусит, в комбинации с антибиотиками



Шеринг-Плау

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

### Краткая инструкция по медицинскому применению Назонекс®

Мометазон фуроат — назальный спрей во флаконе.

Мометазона фуроат — синтетический глюокортикоид для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Обладает биодоступностью <0,1%.

**Показания к применению:** лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита у взрослых, подростков и детей с 2-х летнего возраста, вспомогательное средство для лечения антибиотиками обострений синуситов у взрослых и подростков с 12 лет, профилактическое лечение сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения (за 2–4 недели до предполагаемого начала сезона).

**Противопоказания:** гиперчувствительность к какому-либо из компонентов назального спрея, наличие нелечебной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости, недавнее оперативное вмешательство или травма носа — до заживления раны, дети в возрасте до 2-х лет, туберкулезная инфекция (активная или латентная), респираторного тракта, нечененная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или инфекция, вызванная Herpes simplex с поражением глаз. В виде исключения препарат может быть назначен врачом при перечисленных инфекциях с большой осторожностью.

**Осторожно:** при развитии локальной грибковой инфекции или длительном раздражении слизистой оболочки носа при лечении Назонексом рекомендована отмена терапии. При отмене системных глюокортикоидов и переходе на

лечение Назонексом возможно развитие синдрома отмены. При лечении глюокортикоидами повышен риск заражения различными инфекциями (ветряная оспа, корь и др.). Назначение беременным и кормящим грудью возможно только в случае, когда ожидаемая польза превышает риск для плода или новорожденного.

**Дозы:** При аллергическом рините (для взрослых и подростков с 12 лет профилактическая и терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (каждая по 50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в день (суточная доза 200 мкг). При необходимости доза может быть увеличена до 400 мкг в сутки с последующим постепенным снижением. После достижения эффекта проводится поддерживающая терапия в дозе 100 мкг в сутки. Для детей 2–12 лет терапевтическая доза составляет 1 ингаляция в каждый носовой ход 1 раз в день (суточная доза — 100 мкг). При вспомогательном лечении синуситов суточная доза составляет от 400 до 800 мкг в сутки (по 2–4 ингаляции в каждый носовой ход 2 раза в день).

**Побочное действие:** носовые кровотечения, фарингит, жжение в носу, раздражение слизистой оболочки носовой полости, головная боль, чихание.

**Взаимодействия:** исследований не проводились.

Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

### Список литературы

1. Berkowitz R.B. et all. Mometasone furoate Nasal spray is rapidly effective in hte treatment of seasonal allergic rhinitis in outdoor (park) acute exposure setting. Allergy and Astma Prac. 1999, vol 20, #3, p. 167-172.

2. Schenkel E., LaForce C., Gater D. Mometasone furoate nasal spray in seasonal allergic rhinitis: effective in relieving ocular symptoms. All. Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 19/2 (2007).

3. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L., et al. Assessment by nasal biopsy of long-term usc of mometasone furoate aqueous nasal spray (NASONEX®) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 118:648-654.

4. Data on file. Synovate. Nasonex clinic evaluation. December 2006.

5. www.arthritis.org

могут возникать побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, болей в животе, диареи, запоров, при наличии нарушений функции печени увеличивается риск передозировки данной группы антигистаминных препаратов. При длительном применении происходит развитие тахифилаксии к этим препаратам и снижение их терапевтической эффективности. Иногда у детей назначение антигистаминных препаратов I поколения может быть причиной возникновения выраженного возбуждения. При аллергических конъюнктивитах и аллергических ринитах антигистаминные препараты I поколения могут быть использованы только при тяжелых проявлениях заболевания, требующих парентерального назначения этих препаратов.

Современные антигистаминные препараты (II поколения) соответствуют требованиям ARIA, хотя и в разной степени. Для них характерно быстрое начало действия (в первые 30 мин — 1 ч), эффективность в течение 24 ч и минимальное число побочных эффектов. В этой связи нет необходимости использовать в амбулаторной практике антигистаминные средства I поколения, учитывая проблемы безопасности их применения.

За последние годы в лечении аллергических конъюнктивитов и аллергических ринитов у детей значительное распространение получили антигистаминные препараты нового (II) поколения: дезлоратадин, лоратадин, цетиризин и др. которые характеризуются высоким сродством к H1-рецепторам, развитием быстрого и продолжительного эффекта, низкой проходимостью через гематоэнцефалический барьер. Проходимость через гематоэнцефалический барьер проявляется в виде сонливости примерно у 10% больных, получающих цетиризин и левоцетиризин, а такие препараты как дезлоратадин, лоратадин и фексофенадин не вызывают седативный эффект при приеме в терапевтических дозах. Антигистаминные препараты II поколения характеризуются практическим отсутствием тахифилаксии, что дает возможность их длительного применения. У большинства из них отсутствует связь приема препарата с приемом пищи. Исключением является фексофенадин, биодоступность которого существенно снижается при приеме жирной пищи и соков (яблочного, цитрусовых, в т.ч. грейпфрутового). Современные антигистаминные препараты отличаются отсутствием опасных для здоровья пациента взаимодействий с другими фармакологическими препаратами, побочного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Однако следует помнить о риске развития нарушений сердечного ритма при повышении дозы эбастина до 20 мг и одновременном приеме эритромицина или кетоконазола. Чрезвычайно важно наличие удобной для больного схемы приема этих препаратов (1 раз в сут.). Учитывая особенности фармакокинетики, цетиризин следует применять 2 раза в сутки у детей до 6-летнего возраста. Антигистаминные препараты нового поколения не подвергаются метаболизму в печени под воздействием цитохрома Р 450. Препараты этого ряда ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ 5, 6, 8, 13, GM-CSF, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др.).

В отношении подавления синтеза провоспалительных медиаторов дезлоратадин (Эриус) проявляет наиболее выраженный эффект в группе антигистаминных препаратов, с чем связывают его эффективность при лечении заложенности носа при аллергическом рините. Совокупность клинико-фармакологических характеристик:

высокая эффективность при аллергическом риноконъюнктивите, связанная с антигистаминной, противоаллергической и противовоспалительной активностью препарата, и высокий уровень безопасности (отсутствие седации и влияния на когнитивные функции, клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами и пищей, кардиотоксичности), наличие детской лекарственной формы и фармакокинетика, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки, независимо от возраста у детей с 1 года жизни, выделяет дезлоратадин, как предпочтительный антигистаминный препарат в педиатрической практике.

Применение антигистаминных препаратов II поколения способствует повышению качества жизни больных с аллергическим конъюнктивитом и аллергическим ринитом. Вне зависимости от причинного фактора при сезонных и круглогодичных аллергических конъюнктивитах необходима местная лекарственная противоаллергическая терапия для снятия острых проявлений заболевания (зуд век, светобоязнь, слезотечение, отек, гиперемия конъюнктивы). Препаратами, давно применяемыми в терапии аллергических конъюнктивитов, являются 2 группы глазных капель: антигистаминные и кромоны. Их можно применять в качестве монотерапии, либо сочетать между собой или с противовоспалительными препаратами, имеющими другой механизм фармакологического действия.

При аллергическом рините среднетяжелого и тяжелого течения с выраженной заложенностью носа и проявлениями аллергического конъюнктивита показано применение интраназальных глюкокортикоидов. Они обладают мощным противоаллергическим и противовоспалительным действием. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов включает в себя несколько механизмов. Они подавляют биосинтез арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов, тормозят выделение ряда медиаторов воспаления и миграцию тучных клеток, снижают проницаемость стенок капилляров, замедляют пролиферативные процессы. Таким образом, глюкокортикоиды блокируют все фазы воспаления.

Зачастую при тяжелых аллергических конъюнктивитах имеет место наложение вторичной инфекции, что обуславливает необходимость применения антибактериальных препаратов местного действия. В этих случаях целесообразно совместное использование противоаллергических, противовоспалительных и антибактериальных препаратов. Эффективно применение комбинированных лекарственных средств, содержащих глюкокортикоиды (бетаметазон, дексаметазон) и антибиотики (гентамицин, тобрамицин, фрамицирин с грамицидином). При тяжелом течении аллергического конъюнктивита может использоваться 1% гидрокортизоновая мазь.

Ранее, на базе аллергологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование клинической эффективности мометазона фуроата (Назонекс) — современного топического (интраназального) глюкокортикоида, 1 ингаляционная доза которого содержит 50 мкг активного вещества. Противовоспалительный эффект препарата достигается, в частности, за счет способности глюкокортикоидов индуцировать синтез белка липокортин (липомодулина), который, ингибируя фофолипазу А2, блокирует высвобождение из фосфолипидов арахидоновой кислоты

и, таким образом, нарушает синтез как простагландинов, так и лейкотриенов. Глюокортикоиды блокируют также расширение капилляров, адгезию и миграцию лейкоцитов, секрецию гистамина и серотонина, образование кининов, активацию системы комплемента, свертывания крови и систему плазмин-фибринолизин [12–14]. Выбор мометазона фуроата был обусловлен высокой эффективностью препарата в отношении заложенности носа и других назальных симптомов аллергического ринита, а также — симптомов аллергического конъюнктивита, и его доказанной безопасностью (минимальная системная биодоступность — 0,1%, отсутствие влияния на систему гипоталамус–гипофиз–надпочечники и рост детей). Другим важным критерием выбора указанного препарата является разрешение к использованию в детской практике с 2-летнего возраста. Кроме того, по данным опроса пациентов, мометазона фуроат является простым и удобным в применении препаратом, что значительно повышает комплаентность пациентов и уверенность в его правильном использовании.

Под наблюдением находилось 70 детей с аллергическим ринитом в возрасте от 7 до 14 лет: 50 детей — с круглогодичным (персистирующим) и 20 — с сезонным (интерmittирующим) аллергическим ринитом. У 10 и 18 детей с круглогодичным и сезонным аллергическим ринитом отмечались симптомы аллергического конъюнктивита. Длительность заболевания составляла от 2 до 12 лет. Причиной развития аллергического ринита была сенсибилизация к бытовым аллергенам (домашней пыли и клещам домашней пыли) у 40 детей, к пыльцевым аллергенам (деревьев и злаковых трав) — у 16 детей. У 14 детей выявлялась и бытовая, и пыльцевая сенсибилизация. Продолжительность лечения мометазона фуроатом составляла 21 день. Препарат назначался детям до 12 лет по 1 инстилляции в каждый носовой ход, детям старше 12 лет — по 2 инстилляции в каждый носовой ход. По достижении эффекта доза снижалась до 1 инстилляции в каждый носовой ход. Все дети с круглогодичным аллергическим ринитом получали терапию только мометазона фуроатом.

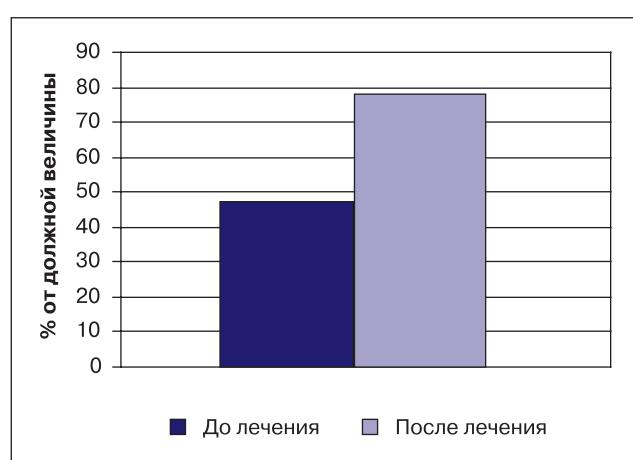
Для оценки клинической эффективности лечения использовалась балльная система: 0 баллов — отсутствие клинических симптомов, 1 балл — слабо выраженные, 2 балла — умеренно выраженные, 3 балла — сильно выраженные клинические симптомы ринита (ринорея, заложенность, зуд и чихание).

Под влиянием терапии мометазоном отмечалось улучшение клинической картины заболевания — уменьшение выраженности симптомов в среднем с 6 до 1,5 баллов. Положительный эффект лечения достигнут у 94% больных аллергическим ринитом. При этом отличный эффект отмечался у 40%, хороший — у 31%, удовлетворительный — у 23%, и его отсутствие — у 6% детей. Больные, у которых мометазон оказался неэффективным, страдали круглогодичным аллергическим ринитом тяжелого течения, развитием заболевания уже с 1 года жизни. У этих пациентов выявлена поливалентная бытовая и эпидермальная сенсибилизация. Заложенность носа, отмечавшаяся исходно у всех детей, после лечения мометазоном исчезла в 42% случаев. Ринорея, выявлявшаяся у 97% детей, сохранилась лишь у 30%. Зуд в носу,

наблюдавшийся у половины исследуемых детей, к концу лечения беспокоил только 12% больных. Чихание сохранялось лишь у 3% из 40% детей, изначально имевших этот симптом. При сезонном аллергическом рините мометазон был эффективным в 100% случаев, при этом у 90% детей отмечен отличный и хороший результат лечения. При круглогодичном аллергическом рините положительный эффект от лечения достигнут у 92% детей. Улучшение проходимости носовых путей под влиянием мометазона было более выраженным у детей с сезонным аллергическим ринитом (исходно заложенность отмечалась у всех пациентов, после лечения оставалась выраженной в значительно меньшей степени — у 40%, в то время как при круглогодичном рините этот симптом оставался у 66% пациентов). Эффект мометазона на количество отделяемого при круглогодичном и сезонном аллергическом рините был одинаковым (ринорея сохранилась у 30% больных при круглогодичном аллергическом рините и у 30% — при сезонном). Кроме того, мометазон достаточно эффективно купировал чихание и зуд в носу у больных с круглогодичным и сезонным аллергическим ринитом. У всех детей, имеющих круглогодичный аллергический конъюнктивит, после применения мометазона симптомы конъюнктивита исчезли. В баллах оценивались такие симптомы, как отек, цианоз слизистой, отделяемое по данным риноскопии. Отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов ринита в среднем с 6,0 до 1,2 баллов после окончания курса лечения.

По данным риноманометрии\* (объективный метод исследования, позволяющий судить о проходимости носовых путей) выявлено достоверное увеличение суммарного потока воздуха через нос с 47 до 78% от должного ( $p < 0,001$ ) по окончании курса лечения (рис.). Побочный эффект в виде носового кровотечения отмечен у 1 ребенка с круглогодичным аллергическим ринитом. Таким образом, результаты лечения показали, что мометазона фуроат является высокоэффективным интраназальным глюокортикоидом в лечении детей с круглогодичным и сезонным аллергическим ринитом, в

**Рис.** Изменение суммарного потока воздуха через нос на фоне лечения мометазоном ( $n = 70$ )



\* Применялся прибор Риноскрин (Егер, Германия), с помощью которого можно получить количественную оценку, раздельную и суммарную, воздушного потока воздуха через нос. В основу метода передней риноманометрии положен принцип прохождения воздуха по трубе с различным давлением на концах: воздух проходит из области высокого давления в область низкого давления. Должные значения суммарного потока воздуха для здоровых детей рассчитаны по формуле  $F_{sum} = 309 + 596,38 \times h$ , где ( $h$  — рост в метрах).

том числе, ассоциирующимся с конъюнктивитом, благодаря доказанной эффективности в отношении симптомов аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом.

По данным ряда авторов, монотерапия аллергического риноконъюнктивита мометазоном высоко эффективна [16]. По результатам проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, после 2-недельного применения мометазона в дозе 200 мкг в сутки, наблюдалось значимое улучшение таких симптомов аллергического конъюнктивита, как зуд глаз, гиперемия и слезотечение, по сравнению с плацебо. Оценка симптомов осуществлялась в баллах: 0 (отсутствие симптомов), 1 (слабо выраженные симптомы), 2 (умеренно выраженные симптомы), 3 (тяжелые клинические проявления аллергического конъюнктивита). Продолжительность болезни была от 2 до 12 лет, все больные имели положительные кожные пробы на аэроаллергены.

Механизм действия мометазона на симптомы аллергического конъюнктивита может быть объяснен уменьшением отека и воспаления в назолакримальном канале за счет улучшения его дренажной функции, а также снижением концентрации аллергена на конъюнктиве. Кроме того, уменьшение глазных симптомов может быть связано с так называемым носо-глазным рефлексом: снижение медиаторов аллергического воспаления в носу рефлекторно ведет к снижению выброса медиаторов воспаления в конъюнктиве. Вероятно, мометазон ингибирует и выработку гистамина, который, как известно, находят у больных аллергическим конъюнктивитом в глазной жидкости [16].

Таким образом, лечение пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом основывается на 3 главных принципах:

устранение аллергена, аллергенспецифическая иммунотерапия и фармакотерапия. Системные антигистаминные препараты целесообразно назначать для снижения выраженности острых и подострых проявлений аллергических конъюнктивитов, а также конъюнктивитов, сочетающихся с аллергическим ринитом. Индивидуальная чувствительность рецепторов к антигистаминным препаратам диктует необходимость индивидуального подбора препарата для каждого пациента. Мембраностабилизирующие препараты местно сохраняют свою актуальность при лечении и профилактике аллергического конъюнктивита, т.к. являются высокобезопасными. Системная терапия с использованием кетотифена приводит к развитию таких побочных эффектов как сонливость, нарушение когнитивных функций, прибавка массы тела и др., которые нежелательны у детей. Превентивная эффективность этой группы препаратов при аллергическом рините не получила серьезного подтверждения в двойных слепых плацебо-контролируемый исследованиях. Топический назальный глюкокортикоид мометазона фуроат высокоеффективен в лечении детей с аллергическим ринитом, сочетающимся с аллергическим конъюнктивитом. Учитывая минимальную системную биодоступность этого препарата, а также отсутствие его влияния на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники и рост детей, мометазон может быть препаратом выбора в группе интраназальных глюкокортикоидов у детей. Следует обратить внимание на то, что согласно рекомендациям ARIA, при среднетяжелом и тяжелом течении аллергического ринита (также в сочетании с аллергическим конъюнктивитом) необходимо продолжать использование антигистаминных препаратов II поколения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова и И.И. Балаболкина. — М., 2006. — С. 687.
- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М., ФармАрт Принт. — 1998. — С. 250.
- Wilson S.J., Lau L., Howarth P.H. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — V. 28. — P. 220–227.
- Bachert C., van Kempen M., van Cauwenbergh P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1999. — V. 118. — P. 375–379.
- Bousquet J., Vignola A.M., Campbell A.M., Michel F.B. Pathophysiology of allergic rhinitis // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1996. — V. 110. — P. 207–218.
- Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. — М., 2004. — С. 158.
- Leonardi A., Brun P., Tavolato M. et al. Growth Factors and Collagen Distribution in Vernal Keratoconjunctivitis Investigative // Ophthalmology and Visual Science. — 2000. — V. 41. — P. 4175–4181.
- Greiner J.V., Mundorf T., Dubinier H. et al. Efficacy and safety of ketotifen fumarate 0.025% in the conjunctival antigen challenge model of ocular allergic conjunctivitis // American Journal of Ophthalmology. — 2003. — V. 136, № 6. — P. 1097–1105.
- Crampton H.J. Comparison of ketotifen fumarate ophthalmic solution alone, desloratadine alone, and their combination for inhibition of the signs and symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model: a double-masked, placebo- and active-controlled trial // Clinical Therapeutics. — 2003. — V. 25, № 7. — P. 1975–1987.
- Kidd M., McKenzie S.H., Steven I. et al. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis // British Journal of Ophthalmology. — 2003. — V. 87. — P. 1206–1211.
- Abelson M.B., Ferzola N.J., McWhirter C.L., Crampton H.J. Efficacy and safety of single- and multiple-dose ketotifen fumarate 0,025% ophthalmic solution in a pediatric population // Pediatric Allergy and Immunology. — 2004. — V. 1, № 6. — P. 551–557.
- Ильина Н.И., Курбачева О.М. Современная фармакотерапия поллинозов: безопасность и эффективность // Аллергология. — Т. 5, № 4. — 2003. — С. 3–11.
- Аллергический ринит у детей Пособие для врачей / Под. ред. Геппе Н.А. — Москва, 2002.
- Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis // Allergy. — 1993. — V. 48. — P. 476–490.
- Рекомендации по лечению аллергического ринита. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, № 5. — С. 9–16.
- Schenkel E., LaForce C., Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis // Allergy and Clinical Immunology International. — 2007. — V. 10. — P. 20.

## Информация Союза педиатров России

### ПРЕЗИДИУМ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

#### ПОСТАНОВЛЕНИЕ

27 февраля 2008 г.

№ 47

Протокол № 3, § 15

# Об утверждении даты основания Научного центра здоровья детей РАМН

Заслушав и обсудив сообщение директора Научного центра здоровья детей РАМН академика РАМН А.А. Баранова, Президиум РАМН отмечает научную обоснованность фактов, свидетельствующих о том, что НЦЗД РАМН является правопреемником Императорского Московского воспитательного дома. В своем развитии НЦЗД РАМН прошел 5 этапов.

**I.** 1 (12 по н.с.) сентября 1763 г. были изданы манифест Императрицы Екатерины II об учреждении в Москве Императорского Воспитательного дома и приложенный к Манифести Генеральный план Воспитательного дома, составленный выдающимся государственным деятелем XVIII века И.И. Бецким. Этими документами предусматривались в штате учреждения доктор, лекарь, «повивальные бабки», а также госпиталь и аптека. В течение XVIII и XIX веков лечебная часть Воспитательного дома расширялась, здесь лечили не только своих постоянных воспитанников, но и детей малоимущих москвичей. В конце XVIII века была открыта Окружная больница на 100 детских коек, работала операционная, в 1799 г. было открыто инфекционное отделение.

**II.** После Октябрьской революции согласно Распоряжению Комиссиата социального обеспечения РСФСР от 13 мая 1918 г. Воспитательный дом был подвергнут реорганизации. Из архивных документов видно, что в конце 1918 г. Воспитательный дом был преобразован в Дом охраны младенца.

**III.** Постановлением Коллегии Наркомздрава РСФСР от 10 ноября 1922 г. на базе Дома охраны младенца создается Государственный научный институт охраны материнства и младенчества.

**IV.** В 1940 г. Институт ОММ преобразовывается в самостоятельные институты педиатрии и акушерства и гине-

кологии Наркомздрава РСФСР. В 1944 г. Институт педиатрии вошел в число учреждений Академии медицинских наук СССР.

**V.** 21 января 1998 г. Решением Президиума РАМН образовано государственное научно-клиническое учреждение нового типа — Научный центр здоровья детей РАМН путем слияния НИИ педиатрии РАМН и НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН.

Приведенные исторические факты свидетельствуют о том, что Императорский Московский воспитательный дом как учреждение не прекратил своего существования после Октябрьской революции, а, пережив ряд реорганизаций, продолжил свою деятельность в новом качестве. Таким образом, вполне исторически обоснованно можно считать, что **Научный центр здоровья детей РАМН является правопреемником Императорского Московского Воспитательного дома.**

Президиум Российской академии медицинских наук **постановляет:**

1. Признать изложенные академиком РАМН А.А. Барановым факты, основанные на архивных материалах и подтвержденные официальными архивными справками, об этапах развития Научного центра здоровья детей РАМН, научно обоснованными.
2. Согласиться с предложением академика РАМН А.А. Баранова считать датой основания Научного центра здоровья детей РАМН 1(12) сентября 1763 г.

Президент РАМН,  
академик РАН и РАМН

М.И. Давыдов

Главный научный секретарь

Президиума РАМН

академик РАМН

А.М. Сточик

## Информация Союза педиатров России

# Пресс-релиз XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

19–22 февраля 2008 г. в Москве состоялся XII Конгресс педиатров России.

В работе Конгресса приняли участие более 2800 врачей, ученых, организаторов здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, а также из стран ближнего и дальнего зарубежья.

**Торжественная церемония открытия** Конгресса по традиции прошла в Зале Церковных Соборов Храма Христа-Спасителя 19 февраля.

Открыл церемонию Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный специалист-эксперт педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, вице-президент РАМН и вице-президент Европейской педиатрической ассоциации **А.А. Баранов**.

Приветствия участникам и гостям Конгресса направили Президент Российской Федерации **В.В. Путин**, Первый заместитель Председателя Правительства РФ **Д.А. Медведев**, Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ **С.М. Миронов**, Председатель Государственной Думы Федерального собрания РФ **Б.В. Грызлов**, Патриарх Московский и Всея Руси **Алексий II**, первый заместитель Мэра Москвы в Правительстве Москвы, руководитель комплекса социальной сферы **Л.И. Швецова**.

Отмечая важность проведения Конгресса, вклад детских врачей в реализацию национальных проектов «Здоровье» и «Демография», самые теплые и искренние слова сказали Министр здравоохранения и социального развития РФ **Т.А. Голикова**, настоятель Храма Трех Святителей при Управлении делами Президента РФ **protoиерей Владимир Волгин**, руководитель комитета Совета Федерации РФ по социальной политике и здравоохранению **В.А. Петренко**, первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Госдуме РФ **Т.В. Яковлева**, Председатель Комитета Госдумы РФ по охране здоровья **О.Г. Борзова**, председатель комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ профессор **Л.М. Рошаль**, заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы **И.А. Лешкевич**.

За достижения на профессиональном поприще и многолетний добросовестный труд **Грамоты Министерства здравоохранения и социального развития РФ** из рук Министра **Т.А. Голиковой** получили В.Г. Белов (Ульяновск), Л.И. Дакинова (Респ. Калмыкия), Е.В. Жуковская (Челябинск), Н.В. Машкова (Смоленск), И.К. Палечкина (Ливенск Орловской обл.), Л.И. Соколова (Йошкар-Ола), Т.М. Талюкина (Камень-на-Оби Алтайского края).

Особый вклад в развитие детского здравоохранения наших коллег отметила и Государственная Дума РФ. Так, **Т.В. Яковлева** вручила дипломы и памятные подарки Ф.К. Абдуллаеву (Москва), Э.П. Куксасе (Костромская обл.), О.И. Масловой (Москва), Д.А. Морозову (Саратов), Е.В. Мысливой (Балтийск Калининградской обл.), Н.И. Саратовкиной (Белгород), А.В. Шишовой (Иваново).

На Торжественной церемонии открытия XII Конгресса педиатров России были оглашены **итоги за 2007 г.** конкурса, проводимого нашей профессиональной ассоциацией — Союзом педиатров России, по присуждению звания «Детский врач года». Победителями стали:

- в номинации «Участковый педиатр» — Н.В. Плотникова (Киров);
- в номинации «Сельский врач» — В.В. Поженский (Архангельская обл.);
- в номинации «Детский анестезиолог-реаниматолог» — Е.Ф. Кушкоева (Улан-Удэ);
- в номинации «Школьный врач» — Е.А. Сорокина (Кстово Нижегородской обл.);
- в номинации «Врач-специалист» — Л.Г. Нуриева (респ. Марий Эл);
- в номинации «Врач восстановительной медицины» — Т.М. Поддубная (Ростов-на-Дону);
- в номинации «Организатор здравоохранения» — Л.П. Родина (Астрахань);
- в номинации «Врач, ученый, педагог» — А.А. Вялкова (Оренбург);
- в номинации «За верность профессии» — М.Н. Якушенко (Нальчик).

С 2005 г. Союз педиатров России проводит **Конкурс «Детская медицинская сестра года»**.

На этот раз победили: В.В. Егорова (респ. Чувашия), Т.П. Драч (Долгопрудный Московской обл.), Е.В. Топорова (Иваново). Памятные дипломы и денежные премии победителям вручали: председатель Исполкома Союза педиатров России **А.А. Баранов**, заместитель Председателя — **Н.Н. Ваганов**, заместитель Директора департамента Минздравсоцразвития РФ **О.В. Шарапова** и другие ведущие ученые страны.

**Специальные награды** также вручены: А.А. Барановым от Союза педиатров России — М.Ю. Галактионовой и С.Г. Пучинину (Красноярск) — за создание «Гимна Союза педиатров России»; исполнительным директором группы компаний Нутритек О.В. Очинским — академику А.А. Баранову — за бесценный вклад в сохранение здоровья детей.

Убедительным подтверждением дел и достижений Союза педиатров России стал фильм «Итоги работы и перспективы» — своеобразный отчет о проделанной работе профессиональной ассоциации за год.

Приятным сюрпризом для всех присутствующих стал концерт, который вела народная артистка России **Чулпан Хаматова**. Праздничную ноту задал народный артист России **Иосиф Кобзон**, исполнявший по просьбам зрителей их любимые песни. Далее гостей приветствовали Академический камерный хор Musica viva, детский образцовый хореографический коллектив «Планета танцев», ансамбль русских народных инструментов «Русская радуга», мужской церковный хор «Древнерусский распев», известные композиторы и исполнители **Любаша, Александр Журбин, Геннадий Гладков и Алексей Кортнев**.

В заключение Большой детский хор радиокомпании «Голос России» исполнил Гимн Союза педиатров России — а зал подпевал и аплодировал.

**Научная часть XII Конгресса** — пленумы, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, лекции ведущих ученых, школы — проходила 20–22 февраля в Центре Международной Торговли на Красной Пресне.

В ходе пленарного заседания у участников конгресса была редкая возможность задать вопросы лично **Г.Г. Онищенко** — руководителю Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, **В.А. Ступину** — директору Департамента фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования и **О.В. Чумаковой** — заместителю директора Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

За 3 дня в 8 залах прошли 129 различных научных **симпозиумов и круглых столов**, на которых прозвучало 482 научных доклада.

На XII Конгрессе с лекциями выступили и ведущие **зарубежные ученые**: Ф. Хашке, С. Блюм (Швейцария), М. Кац (Израиль), А. Куттумуратова (Дания), Д. Макинтош (Великобритания), Й. Эрих, Б. Сталь и Г. Гедике (Германия), А. Шаафсма (Нидерланды), Н. Льюнберг (Швеция), В. Усонис (Литва), Ю.М. Ахмедов, Ф.И. Иноярова, А.Т. Камилова, З.Х. Умарова (Узбекистан), С.К. Городилин, В.В. Строгий (Беларусь), И.В. Сергета (Украина).

Профессор Г. Гедике из Германии — не только известный гематолог, но и член постоянного комитета Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), а проф. Й. Эрих — Председатель научного комитета конгресса EUROPAEDIATRICS-2009, который состоится в Москве.

**Впервые в России** в дни Конгресса был организован **международный мастер-класс по детской колопроктологии**, для участия в котором специально приехали более 100 детских хирургов из разных городов России. Почетными сопредседателями мастер-класса стали академик РАМН Г.И. Воробьев и заслуженный изобретатель РФ проф. И.В. Киргизов. В оперблоке Научного центра здоровья детей РАМН с телетрансляцией в конференц-зал свое мастерство и новые возможности современной детской хирургии продемонстрировали **А. Пинтер** — вице-президент Европейской ассоциации детских хирургов и **Ж.-М. Ги** — руководитель отдела образования Европейской ассоциации детских хирургов.

На Конгрессе всесторонне обсуждались и определялись наиболее эффективные пути реализации приоритетных национальных проектов «Демография» и «Здоровье» в педиатрии, повышение уровня организации медицинской помощи детям в учреждениях первичного звена и обеспечение преемственности при оказании высокотехнологичной медицинской помощи детям и матерям.

Большое внимание было уделено актуальным проблемам в области иммунопрофилактики, детской травматологии и ортопедии, хирургии, онкологии и гематологии, офтальмологии, стоматологии и оториноларингологии.

В рамках работы Конгресса проведены: **рабочее совещание** проблемной комиссии «Медико-организационные проблемы педиатрии», **совместный пленум** Научных

Советов РАМН и Минздравсоцразвития РФ по педиатрии и по гигиене и охране здоровья детей и подростков «Научные основы совершенствования медицинского обеспечения детей в рамках приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Образование», **круглый стол** «Собрание региональных отделений Союза педиатров России и профессиональных педиатрических ассоциаций СНГ», заседание Высшего координационного совета Российского общества школьной и университетской медицины (РОШУМЗ).

Третий год подряд Союз педиатров России и **факультет по слевузовскому профессиональному образованию педиатров ММА им. И.М. Сеченова** проводят школы по системе непрерывного профессионального обучения с выдачей соответствующих сертификатов (повышение квалификации педиатров — **1254 сертификата**, педиатров и организаторов здравоохранения — **290**, подготовка специалистов по иммунизации — **256**, подготовка аллергологов-иммунологов — **254**, детских ревматологов — **194**, педиатров по вопросам гастроэнтерологии — **187**, педиатров по вопросам рационального питания — **186**, по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях — **119**, педиатров по вопросам неврологии — **98**, педиатров по вопросам детской оториноларингологии — **86**, детских хирургов — **58**). **Итого по школам — 2980.**

Большим успехом пользовалась выставка «Здоровье матери и ребенка — 2008».

**Закрытие** Конгресса стало еще одним интересным и приятным событием.

Перед коллегами выступили представители журналов, учредителем которых является Союз педиатров России — «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского», «Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология».

Главный редактор журнала «Педиатрическая фармакология» проф. Л.С. Намазова назвала фамилии победителей Конкурса работ молодых ученых, проводимых журналом в 2007 г. — 1-е место у Д.Ю. Белоусова (Москва), 2-е место — у О.А. Гра (Москва) и Ж.П. Шарновой (Троицк), 3-е место — у Д.А. Безруковой (Астрахань).

Были оглашены также итоги **Конкурса молодых ученых XII Конгресса педиатров России**. В этом году было подано 46 заявок из 10 городов России, представлены 32 постера, а решающим для победы стало выступление с устным сообщением, на которое отважились 18 человек. Победителями стали:

**1-е место — М.Н. Самаров (Пермь);  
2-е место — Р.Р. Хасанов (Уфа) и Е.Ю. Гудкова (Москва);  
3-е место — А.И. Мызникова (Москва), Д.В. Пахомов (Москва) и В.П. Чистякова (Москва).**

Поощрительными призами Союза педиатров России награждены **Н.Ю. Филина (Саратов)** и **Е.И. Ким (Владивосток)**.

Призы от фирм-спонсоров получили: от фирмы Нутриция — **А.А. Ленюшкина (Москва)**, от фирмы Санофи Пастер — **Н.П. Андреева (Чебоксары)**, от фирмы ГлаксоСмитКляйн — **Л.В. Рябова (Ижевск)**, от группы компаний Нутритек — **Л.В. Скучаева (Саратов)**.

По итогам работы XII Конгресса принята **резолюция**, определившая основные приоритеты в развитии и дальнейшей работе Союза педиатров России.

## Краткие сообщения

**И.А. Аксенов, А.А. Джумагазиев**

Астраханская государственная медицинская академия

# Состояние системы крови у детей, постоянно проживающих в районе расположения Астраханского газового комплекса

144

Санитарно-гигиенический мониторинг территории, прилегающей к Астраханскому газовому комплексу, показал, что экологическая обстановка в этом районе отягощена постоянным загрязнением атмосферного воздуха населенных пунктов субпороговыми концентрациями техногенных поллютантов (сероводород, сернистый газ, меркаптаны, диоксид азота) [1]. Это негативно отражается на здоровье проживающего здесь населения, в том числе и детей [2]. Одним из последствий влияния атмосферных поллютантов на здоровье детей может быть изменение состояния системы крови, являющейся важным компонентом и регулятором гомеостаза.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гематологических параметров периферической крови у детей, постоянно проживающих вблизи крупного газохимического комплекса.

Работа была выполнена в рамках комплексного клинико-эпидемиологического мониторинга здоровья детей, проживающих в районе расположения Астраханского газового комплекса. Кровь исследовалась на гематологическом анализаторе MD-II («Coulter Corp.», США), учитывающем 11 гематологических параметров. В течение 3 лет, в ходе профилактических осмотров, было проведено 6375 исследований крови детей в возрасте младше

**Таблица.** Показатели периферической крови детей, проживающих вблизи АГК и в районе с благоприятной экологической обстановкой

Показатели	1–3 года		4–6 лет		7–14 лет		15–17 лет	
	группа сравнения	основная группа						
Эритроциты, $10^{12} \times \text{л}$	4,28±0,07	4,52±0,01*	4,28±0,07	4,58±0,01*	4,51±0,02	4,68±0,01*	4,54±0,06	4,75±0,01*
Гемоглобин, г/л	117±7	115±3*	122±7	122±2	128±6	123±9*	141±6	133±4*
MCV, $\mu\text{мм}^3$	75±6	77±1*	76±4	80±1*	77±2	83±5*	79±5	83±2*
MCH, пг	27±2	26±2*	28±2	26±2*	28±1	27±1*	30±2	27±2*
Гематокрит, %	31±5	35±1*	33±5	37±5*	35±2	39±3*	37±4	40±2*
RDW, %	15±2	16±3*	14±2	14±1	14±1	14±1*	15±3	14±1*
Лейкоциты, $10^9 \times \text{л}$	10,5±0,4	9,7±0,1	8,2±0,4	8,5±0,1	8,6±0,2	7,6±0,1*	8,5±0,3	7,2±0,1*
Лимфоциты, %	50±8	49±2	45±5	45±2	47±5	43±1*	48±5	40±2*
Нейтрофилы, %	45±2	45±2	49±1	49±1	52±1	53±1	52±2	54±1
Моноциты, %	5±1	5±1	5±1	5±1	3±1*	4±1*	3±1	5±1*
Тромбоциты, $10^9 \times \text{л}$	353±28	318±15*	332±25	305±12*	312±24	291±6*	326±29	281±17*

Примечание:

\* — достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие при сравнении с показателем в группе детей сопоставимого возраста из района с благоприятной экологической обстановкой.

MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW — ширина распределения эритроцитов по объему (показатель анизоцитоза эритроцитов).

Показатели представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение, сравнение проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

phytioneer

Раскрывая силу растений

18 лет (основная группа). Группу сравнения составили дети из экологически чистого района, обследованные в этот же промежуток времени (1978 исследований). Данные группировались с учетом возраста детей.

Результаты проведенного анализа показали, что гематологические параметры у детей сравниваемых районов имеют значительные различия (см. таблицу). Во всех возрастных группах в исследуемом районе было достоверно выше среднее число эритроцитов, но при этом отмечалось снижение уровня гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроците. Также отмечалось увеличение среднего объема эритроцитов. У 7% детей было выявлено сочетание эритроцитоза и анемии. Клинически у этих детей отмечались проявления синдрома экологической дезадаптации.

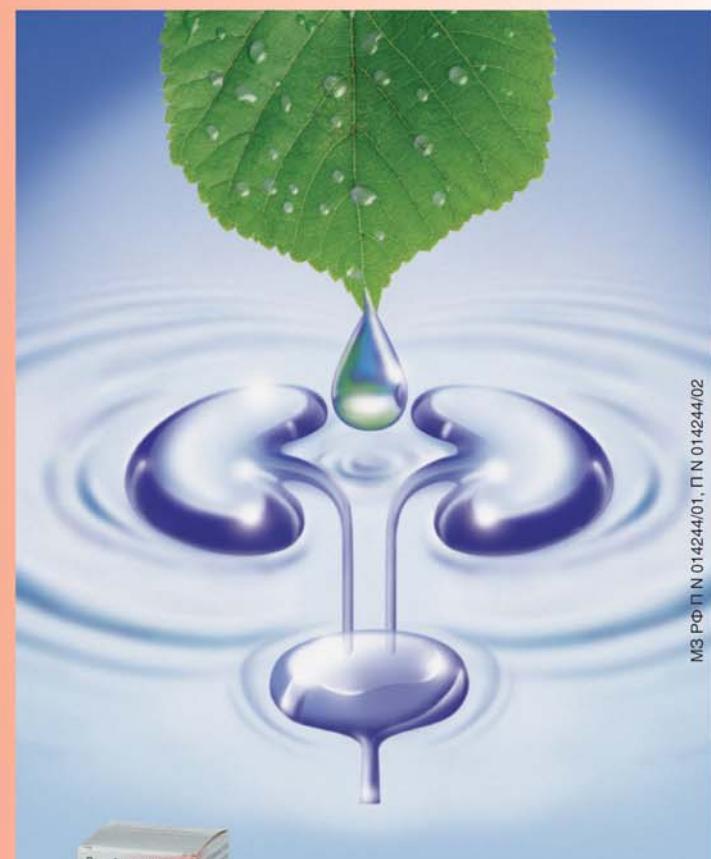
Сопоставление показателей клеток лейкоцитарного ряда также позволило выявить ряд существенных отличий (см. таблицу). Общее число лейкоцитов у детей основной группы было ниже, чем у их сверстников в группе сравнения. В составе лейкоцитарной формулы отмечалось снижение относительного числа лимфоцитов. Кроме того, было выявлено, что у детей, проживающих в районе расположения Астраханского газового комплекса, число тромбоцитов периферической крови было заметно ниже, чем у их сверстников из района с благоприятной экологической обстановкой. И хотя среднее значение числа тромбоцитов не выходило за пределы допустимых величин, у части детей этот показатель находился на нижней границе общепринятой нормы. Это свидетельствует о наличии в популяции детей, проживающих вблизи Астраханского газового комплекса, склонности к развитию тромбоцитопенических состояний. Возможно, это является одной из причин развития у части детей носовых кровотечений при повышении загрязненности воздуха серосодержащими соединениями.

Таким образом, изучение показателей гемограммы детей района Астраханского газового комплекса позволило выявить ряд изменений (гиперэритремия, анемия, лимфоцито- и тромбоцитопения) которые можно расценить как результат воздействия экологически неблагоприятных факторов. Подобные изменения гомеостаза являются основой для развития функциональных нарушений, а при длительном воздействии — формирования хронической патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Материалы к Государственному докладу о состоянии окружающей природной среды Российской Федерации за 1998 год по Астраханской области / Под ред. Ю.С. Чуйкова. — Астрахань: ЦНТЭП, 2000. — С. 162.
- Аксенов И.А., Джумагазиев А.А. Клинико-эпидемиологическое исследование состояния здоровья детей, проживающих в районе освоения Астраханского газоконденсатного месторождения // Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска: Материалы Международного конгресса / Под ред. Н.Ф. Измерова, И.В. Дардынской, О.В. Сивочаловой, Н.И. Латышевской. — Волгоград, 2004. — С. 99–102.

## ГАРМОНИЯ ЛЕЧЕНИЯ Канефрон® Н



МЗ РФ П N 014244/01, П N 014244/02



**Базисная терапия и профилактика воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей**



- Обладает оптимальным сочетанием фармакологических эффектов: противовоспалительным, мягким мочегонным, спазмолитическим, вазодилататорным, антимикробным, нефропротекторным
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Применяется до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Удобен для длительного лечения в любом возрасте

  
**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

## Краткие сообщения

**Н.В. Гуничева<sup>1</sup>, Т.А. Ахадов<sup>2</sup>, В.Н. Шубкин<sup>1</sup>, Л.Б. Пужицкий<sup>2</sup>, Р.А. Кешишян<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

# Магнитно-резонансная томография в диагностике остеогенной саркомы у подростков

Ранняя и качественная диагностика остеогенной саркомы является одной из важнейших проблем детской онкологии, что связано с трудностями ее выявления и высокой летальностью [1–2]. Вместе с тем, последние десятилетия в развитии хирургии и терапии злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата отмечены несомненными успехами и достижениями, в числе которых следует отметить появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3].

Целью настоящего исследования являлось изучение возможностей МРТ в диагностике остеогенной саркомы у детей и подростков.

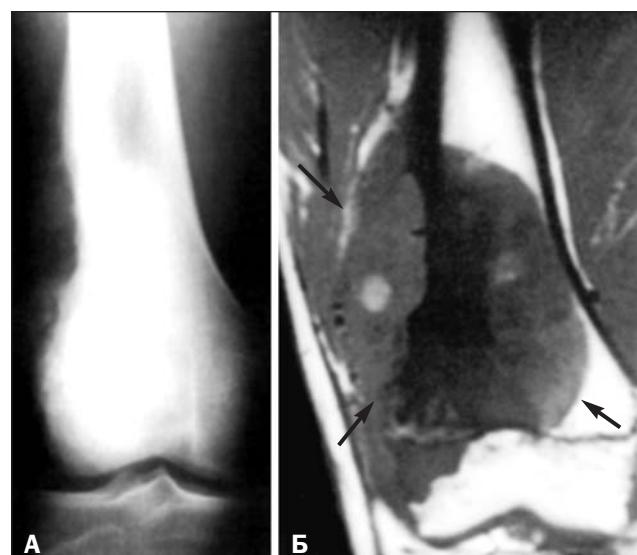
Анализировались результаты МРТ, полученные при исследовании 9 пациентов в возрасте от 16 до 18 лет (5 юношей и 4 девушки). Показанием к проведению МРТ были клинико-рентгенологические проявления, позволившие заподозрить наличие остеогенной саркомы. МРТ проводилась в 3 стандартных плоскостях с получением серии изображений, взвешенных по T1 (T1ВИ), T2 (T2ВИ), по протонной плотности ( $\rho$ ВИ) в импульсной последовательности (ИП) «спин-эхо» (SE), «градиентное эхо» (GE) и «вариабельное эхо» (VE). Толщина срезов и ширина поля обзора выбирались соответственно задачам и области исследования. В 2 случаях МРТ проводилась с контрастным усилением. Процедура контрастного усиления, техника и анализ полученных изображений выполнялись по стандартной методике. Диагноз остеогенной саркомы подтвержден у всех исследованных.

Во всех наблюдениях опухоль располагалась в нижних конечностях. При этом типичная, собственно костная, метафизарно-диафизарная локализация саркомы была зафиксирована у 8 больных, а поверхностная — параостальная (юкстакортимальная) — у 1 пациентки. Остеобластический и остеолитический варианты остеосаркомы были определены в 2 случаях каждый, смешанный — у 5 больных. При остеобластическом варианте остеогенной саркомы на рентгенограммах выявлялись плотные участки патологического костеобразования, деструкция кортикального слоя, образование периостального козырька Кодмена. Остеобласти-

ческий вариант остеогенной саркомы характеризовался наличием узла, сигнал от которого был гетерогенным из-за протяженной гипоинтенсивной области и на T1ВИ в ИП SE, и на T2ВИ в ИП GE, обусловленной остеобластическими изменениями (рис. 1, 2).

При остеолитическом варианте остеогенной саркомы в рентгенологической симптоматике преобладали листические, деструктивные изменения кости с риском развития патологического перелома, периостальные реакции, выявлялся еще и мягкотканый компонент опухоли. При МРТ этот вариант остеогенной саркомы также характеризовался наличием опухолевого узла.

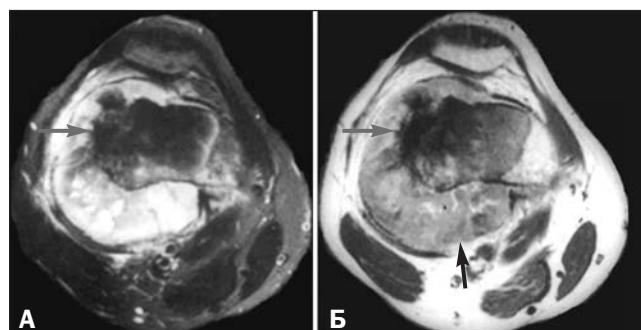
**Рис. 1.** Больная К., 17 лет. Остеобластический вариант остеогенной саркомы дистальной трети правого бедра



Примечание:

А — прямая проекция; прослеживается уплотнение костной структуры за счет патологического костеобразования, деструкция кортикального слоя, игольчатый периостит, козырек Кодмена.

Б — коронарная плоскость, T1ВИ SE; хорошо видна кортикальная деструкция и козырек Кодмена, дополнительно выявляется собственно саркоматозный узел, его внутрикостная и внекостная части (стрелки).

**Рис. 2.** Та же больная**Примечание:**

А — аксиальная плоскость, Т2ВИ.  
 Б — Т1ВИ в условиях контрастного усиления; определяется неоднородный по сигналу саркоматозный узел. Хорошо виден гипоинтенсивный остеобластический центр опухоли (серые стрелки) и ее мягкотканый периферический компонент (черная стрелка).

При этом на Т2ВИ независимо от ИП сигнал от опухоли был однородный гиперинтенсивный, а на Т1ВИ SE также однородный, но преимущественно гипоинтенсивный.

При смешанном типе остеосаркомы в рентгенологической картине одновременно выявлялись литические и бластические участки, различные виды периоститов. Кроме того, отмечался также и мягкотканый компонент. При МРТ четко, как и при других вариантах остеосаркомы, визуализировался опухолевый узел. Он был однородный изо- или гипоинтенсивный на Т1ВИ SE. На Т2ВИ независимо от ИП из-за присутствия в структуре опухоли участков с различной интенсивностью сигнал от нее был гетерогенным. В одном наблюдении, помимо первичного узла определялся также и рентгено-негативный skip-метастаз (рис. 3).

Параостальная (юкстакортимальная) остеогенная саркома была локализована на уровне дистальной трети правого бедра. Рентгенологически выявлялся расположенный поверхностно, плотный опухолевый узел. При МРТ опухоль также отчетливо дифференцировалась, однако ее размеры были более протяженными, чем это было видно на рентгенограмме. В процессе контроля результатов лечения в этом наблюдении проводилась МРТ с контрастным усилением, в

**Рис. 3.** Больной Д., 16 лет. Смешанный вариант остеогенной саркомы дистальной трети левой бедренной кости**147****Примечание:**

А — деструкция по переднему контуру метафиза бедренной кости, литические и бластические очаги, мягкотканый компонент.  
 Б — сагittalная плоскость, Т1ВИ SE; визуализируется гомогенный изогипоинтенсивный опухолевый узел, в диафизе бедренной кости выявляется skip-метастаз, не визуализирующийся при рентгенологическом исследовании (стрелка).

результате чего был своевременно выявлен продолженный рост опухоли; больная была успешно прооперирована.

Таким образом, результаты исследования показали, что МРТ достоверно отображает все основные проявления остеогенной саркомы: опухолевый узел, костные деструктивные изменения, периостальные реакции, реактивные изменения в мягких тканях. Очевидно, что методика МРТ должна быть обязательной составной частью диагностического алгоритма исследования пациентов с остеогенной саркомой, как на этапе первичного дооперационного обследования, так и в период постоперационного наблюдения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Забродина А.В. Лучевая диагностика остеогенной саркомы. — Можайск: Можайск-Терра, 1995. — С. 239.
- Силков В.Б., Белогурова Т.Д., Викторович М.Б. Остеогенная саркома у детей // Российский биомедицинский журнал. — 2002. — Т. 3, № 34. — С. 266.
- Fayad L.M., Bluemke D.A., Weber K.L., et al. Characterization of pediatric skeletal tumors and tumor-like conditions: specific cross-sectional imaging signs // Skeletal Radiol. — 2006. — V. 35, № 5. — P. 259–268.

## Юбилей

**С.Н. Зоркин**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# К 25-летию урологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

История становления детской урологии в нашем институте неразрывно связана с именем талантливого ученого и уникального хирурга Павла Константиновича Яцыка, усилиями которого 13 апреля 1983 г. было создано урологическое отделение как самостоятельное подразделение. Под его руководством отделение проделало большой и славный путь, который повлиял на развитие детской урологии не только в институте, но и в целом по стране. С полной уверенностью можно сказать, что за это время была создана уникальная школа детских урологов, объединенных общностью взглядов на основные проблемы урологии детского возраста и вопросы их преодоления. Многие представители этой школы являются в настоящее время известными учеными и работают не только в России, но и за ее пределами. Под руководством профессора П.К. Яцыка было защищено 18 кандидатских и докторских диссертаций, которые были посвящены изучению патогенеза обструктивного пиелонефрита и механизмам формирования почечных повреждений при обструктивных уропатиях. Данные фундаментальные исследования проводились в тесном сотрудничестве с лабораториямиультразвуковой, рентгеновской и радиоизотопной диагностики, микробиологии и иммунологии, цитохимии и биохимии. Полученные результаты исследований позволили выяснить многие звенья течения микробно-воспалительного процесса в почках и мочевых путях при обструктивных уропатиях и разработать новый этиопатогенетический подход к его терапии. Разработанный комплекс послеоперационного лечения, включающий метаболиты, иммуномодуляторы, бактериофаги, препараты биологического происхождения позволил добиться быстрейшего и длительного купирования активно-

сти воспалительного процесса. Еще более важным моментом явилась разработка нового подхода к оперативному лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей на основании характеристики микробного возбудителя и особенностей иммунного статуса ребенка.

Наряду с этим, в тот период уделялось большое внимание вопросам хирургического лечения нарушений уродинамики. Результатом усовершенствования хирургического лечения терминальной стадии гидронефроза у детей явилась разработка оперативной коррекции порока с учетом создания возрастного угла отхождения мочеточника от лоханки, с осуществлением тренировки мочеточника в раннем послеоперационном периоде, за счет использования катетера-болванки, аналога современного метода стентирования мочеточников. При хирургическом лечении тяжелых форм 2-стороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей была разработана модификация антирефлюксной операции Коэна, с использованием единого подслизистого туннеля. Большое внимание в те годы уделялось множественным и сочетанным обструкциям мочевых путей. Была разработана классификация и составлена оригинальная схема вариантов обструкции в различных уродинамических узлах у детей и разработана дифференцированная тактика хирургического лечения у каждого конкретного больного с данной патологией. При сочетанных поражениях органов мочевыделения с наличием пузырно-мочеточникового рефлюкса и уретероцеле была предложена операция пересадки мочеточника на лоскуте стенки уретероцеле с целью уменьшения травматичности самой антирефлюксной операции. При удвоении верхних мочевыводящих путей и наличии межмочеточникового рефлюкса разработана и внедрена операция наложения уретероуретероанастомоза под углом в 30°, что исключает возможность сохранения рефлюкса.

Настольной книгой всех детских урологов стала монография профессора П.К. Яцыка «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей», изданная в 1990 г., которая не утратила своей актуальности и до настоящего времени.

С 1992 по 1996 г. урологическое отделение возглавлял доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Анатолий Павлович Ерохин. В этом периоде было заложено еще одно важное направление детской урологии — охрана репродуктивного здоровья детей и подростков. Деятельностью отделения был внесен большой вклад в изучение и совершенствование методов лечения крипторхизма, гипоспадии и варикоцеле у мальчиков. Отношение к таким операциям, которые долгие годы называли «малой» хирургической урологией, стало в корне пересматриваться. Очевидным явилось, что больным с варикоцеле и крипторхизмом необходимо изучать возможные структурные изменения пораженного яичка, степень нарушения кровотока в сосудах яичка в до- и послеоперационном периоде. При проведении данных исследований, наряду с допплерографией сосудов, стало необходимым и использование радиоизотопной сцинтиграфии. Большшим вкладом для лечения детей с гипоспадией явилось внедрение новых методов реконструктивно-пластических коррекций, проводящихся в один этап, а не в два или три, как ранее, что значительно повысило косметические и функциональные результаты лечения.



Профессор Яцык Павел Константинович

С 1996 г. генеральная концепция работы урологического отделения строится на принципах достоверной, безболезненной, малотравматичной диагностики и последующего лечения с использованием самых передовых высокотехнологичных методов для достижения полного выздоровления больного ребенка. Можно с полной уверенностью сказать, что в начале XXI в. детская урология в Научном центре здоровья детей РАМН переживает эпоху своей коренной перестройки. Это стало возможным после проведенного переоснащения Научного центра технологически новым научным и медицинским оборудованием, что привело к созданию уникального комплекса современных технологий диагностической визуализации — основы диагностики в урологии. Такой комплекс включает в себя магнитно-резонансную томографию, спиральную компьютерную томографию, цифровую рентгенографию и специализированную ангиографию, радионуклидные исследования с использованием оригинальной гамма-камеры, а также высокоеффективные ультразвуковые и эндоскопические диагностические системы. Внедрение этих методов явилось совместным плодотворным трудом коллектива радиоизотопной и ультразвуковой лабораторий, отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Благодаря этим возможностям значительно возросла диагностическая эффективность в оценке как анатомического, так и функционального состояния органов мочевыделительного тракта, что сказалось на пересмотре выбора правильной тактики лечения больных и его результатах.

В отделении по-прежнему приоритетным направлением является проблема врожденных и приобретенных пороков развития органов мочеполовой системы. Среди таких пороков наиболее часто встречаются: гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, уретероцеле, эктопия устья мочеточника, экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, гипоспадия, клапаны и врожденные структуры уретры и ряд других. Этот список можно продолжить и далее, но достаточно сказать, что все эти пороки приводят, наряду с прямым поражающим действием повышенного гидростатического давления в результате нарушения пассажа мочи, к серьезным осложнениям в виде наслложения инфекции мочевых путей и формирования нефросклероза, присоединению артериальной гипертензии и развитию хронической почечной недостаточности и, в конечном счете, к инвалидизации ребенка, в результате чего страдает не только сам больной, но и общество в целом.

В настоящее время проблема урологических пороков развития лежит несколько в другой плоскости. Современные методы диагностики значительно омолодили возрастной состав детей с аномалиями мочевыделительной системы. В настоящее время это дети в возрасте до 1 года, а у многих диагноз устанавливается уже антенатально. Данные больные представляют собой наиболее трудный для лечения контингент. Особенно это касается новорожденных мальчиков с 2-сторонним мегауретером в сочетании с мегацистисом или инфравезикальной обструкцией. Разрозненность в диагностике, а отсюда и в методах лечения этих больных плачевно сказывается на результатах, так как не делается учета на анатомические и физиологические особенности данного периода жизни ребенка. Сотрудники отделения поставили для себя цель — решение этих задач.

Еще одним из главных направлений работы отделения является проблема лечения различных форм расстройств мочеиспускания у детей. Значимость данной проблемы заключается не только в медицинских аспектах, но и в первую очередь в социальных, так как создает определенные психологические трудности пребывания ребенка в коллективе, его проявлении себя как личности, как полноценного члена общества. За последние годы в отделении был накоплен огромный научный материал и достигнуты определенные успехи в диа-

гностике и лечении многих заболеваний мочеполовой сферы у детей.

Проводимые нами совместно с лабораторией ультразвуковой диагностики и лабораторией общей патофизиологии исследования, целью которых является изучение структурно-функционального состояния почек у детей с обструктивными уропатиями, позволили разработать и внедрить новый способ диагностики нефросклероза у детей. Метод основан на выполнении ультразвукового сканирования с цветной допплерографией интранефрального кровотока с применением фармакопробы с блокатором ангиотензина II — Лозартаном. Результатом данной внедренной диагностической технологии, защищенной патентом, явилась возможность достоверного малоинвазивного способа определения обратимости выявленных гемодинамических нарушений и повышения точности диагностики нефросклероза (Патент № 2270608 от 27 февраля 2004 г.).

Наряду с этим, полученные данные позволили предложить для практического использования диагностический алгоритм, позволяющий определить тяжесть поражения почек у детей с обструктивными уропатиями. Предложенный алгоритм внедрен в практику работы многих урологических отделений, что позволило дифференцированно подойти к оценке состояния почек у детей с обструктивными уропатиями и проводить направленное патогенетическое лечение.

Ультразвуковые возможности широко используются урологами не только с диагностической целью, но и при современных лечебных технологиях. Ультразвуковой контроль позволяет проводить чрескожное дренирование мочевых путей с целью временного отведения мочи или используется при лечении простых кист почек, что позволило отказаться от проведения открытых оперативных вмешательств. В ряде случаев в нашем отделении мы используем пролонгированное дренирование кист с ежедневным введением в их полость склерозирующих растворов, что повысило эффективность данного способа лечения больных.

Накопленный опыт работы отделения с использованием КТ и МРТ позволяет признать данный метод диагностики заболеваний органов мочевыделения высокинформативным и безвредным. Его применение уже становится «золотым стандартом» визуализации мочеполовых органов в педиатрии.

Внедрение статической и динамической нефросцинтиграфии с использованием димеркалтосукциновой кислоты (янтарной) (DMSA) позволило на современном уровне проводить оценку функциональных возможностей и состояния почечной паренхимы. Все это сказалось не только на выборе тактики лечения пациентов, но и сделало более доказательными многие научные разработки, проводимые в отделении.

Мы предложили новую лечебную технологию при лечении ряда форм расстройств мочеиспускания. Данная группа заболеваний широко распространена в детской урологической практике и может приводить к серьезным последствиям в виде нарушения уродинамики верхних мочевых путей с формированием обструктивной уропатии или возникновением недержания мочи. В настоящее время при их лечении применяются препараты М-холинолитического ряда, за счет своего антихолинергического и спазмолитического действия. Однако, этот эффект достигается не всегда из-за побочных эффектов, которые характерны для этих препаратов. Да и в педиатрической практике официально разрешен только один препарат — оксибутинин. Для расширения возможностей применения лекарственных препаратов этой и других групп и снижения числа побочных эффектов нами был научно разработан и внедрен метод, который представляет собой внутривыпирное введение препарата с последующим использованием электрофореза. Лекарственное средство действует непосредственно на орган-мишень, в данном случае это мочевой пузырь. Разработка этого метода позволи-



Сотрудники урологического отделения

150

Юбилей

ла также использовать препараты группы альфа1-адреноблокаторов, которые не разрешены к использованию в детской практике, но применение которых, как показывают исследования нашей клиники и других научных учреждений также высоко эффективны в лечении детей этой группы заболеваний, так как они воздействуют на симптоматическую регуляцию механизма мочеиспускания, которая страдает на том же уровне, что и парасимпатическая. Данный метод лечения защищен патентом N 2250784 от 27 апреля 2005 г. При лечении больных с протяженными стриктурами уретры сотрудниками отделения предложены оригинальные методики с применением микрохирургических способов лечения, что позволило добиться большого процента излечения больных. Одним из таких методов является метод аутотрансплантации тубулярного вакуляризованного экстрагенитального кожного лоскута при пластике задней уретры, разработанный совместно с сотрудниками отделения микрохирургии Научного центра хирургии РАМН.

При лечении больных с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента в раннем послеоперационном периоде важным моментом является временное отведение мочи с использованием различных дренажей, именуемыми пиелостомами или нефростомой. Отрицательной их стороной служит в первую очередь сообщение с внешней средой и в связи с этим инфицирование мочевых путей нозокомиальной флорой, недостаточная надежность фиксации, неудобство ношения. В связи с этим мы разработали новый дренаж, назвав его комбинированный пиелоуретеральный стент, который обладает большим преимуществом перед стандартными дренажами. Это отсутствие связи с внешней средой и, следовательно, инфицирования, экономичность (отсутствие мочеприемника, сокращение сроков госпитализации, отказ от необходимости назначения антибиотиков), профилактика стенозирования анастомоза, более раннее начало функционирования нижележащих отделов мочеточника.

В нашем отделении проводится широкое использование малоинвазивных эндоскопических вмешательств. Лечение таких заболеваний как клапаны и стриктуры уретры, уретроцеле, полипы слизистой мочевого пузыря и задней уретры выполняются только эндоскопическим способом. При пузырно-мочеточниковом рефлюксе в большом проценте случаев данный метод заменил выполнение открытых антирефлюксных операций. В последние годы отмечается тенденция к расширению применения трансуретральных эндоскопических оперативных вмешательств при таких заболеваниях как мегауретер и гидронефроз. В случаях обструкции, целью манипуляции является восстановление проходимости мочеточника на уровне пиелоуретерального или пузырно-мочеточникового сегментов. При этом приме-

няются способы бужирования, внутренней уретеротомии с использованием «холодных» ножей, дилатации с использованием баллонированных катетеров и постановка внутренних высоких или низких стентов с целью поддержания оптимального просвета мочеточника. Все это отвечает основной направленности развитию современной детской урологии, которую можно определить следующей фразой — «Достижение максимального результата при минимальной инвазии и стоимости процедуры».

На новый уровень развития после оснащения отделения экстракорпоральной ударно-волновой системой вышла проблема лечения мочекаменной болезни у детей. Данное оборудование позволило полностью отказаться от проведения открытых хирургических вмешательств, наряду с этим значительно снизилось количество осложнений, сократился и послеоперационный период. Такой метод лечения также высокоэффективен при коралловидных или больших по размеру камнях, тем более у детей раннего возраста. Необходимо отметить, что данное оборудование — единственное среди всех детских учреждений России.

Сотрудники отделения постоянно выступают с научными докладами на различных конгрессах и конференциях, включая международные, участвуют в проведении школ-семинаров, телемостов и мастер-классов. Большое место в работе уделяется выездным консультациям по всем регионам России. С 1996 г. опубликовано свыше 200 печатных научных работ в виде статей, руководств, пособий для врачей, методических рекомендаций. Научные разработки защищены 4 патентами. В 2008 г. была издана монография «Множественные обструкции мочевых путей у детей». Сотрудники отделения ведут большую учебно-образовательную и методическую работу. На базе научного центра проводится обучение врачей по специальности «Детская урология-андрология». За последние 5 лет подготовлено свыше 30 специалистов, защищено 11 диссертаций, из них 4 докторские.

В области научных интересов урологического отделения в ближайшем будущем останутся вопросы усовершенствования диагностики и разработка новых малоинвазивных высокоэффективных методов лечения врожденных пороков развития органов мочеполовой системы. Будет продолжено изучение механизмов склерозирования почечной паренхимы у детей с обструктивными уропатиями и созданию способов его предотвращения. Большое внимание планируется уделить разработке и внедрению ренопротекторной терапии. Несомненно, перспективным останется направление по улучшению перинатальной диагностики пороков развития мочевых путей и ранняя (до 1 года) оперативная коррекция этих пороков. Очевидным становится необходимость разработки алгоритма стратегии ведения новорожденных с пороками развития органов мочевой системы. Планируется изучение уродинамики лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов, опять же у детей ранней возрастной группы. Значительное место в работе отделения займет дальнейшее усовершенствование хирургической коррекции такого порока развития уретры, как гипоспадия, несмотря на достигнутые ранее успехи.

Развитие детской урологии не представляется возможным без расширения фундаментальных исследований — иммунологических, иммуногистохимических, патофизиологических, генетических, экспериментальной урологии, поэтому научные разработки, планируемые сотрудниками урологического отделения, будут посвящены именно этим направлениям.

Свое 25-летие сотрудники урологического отделения встречают в полном расцвете творческих сил и научной энергии, большим багажом новых замыслов и задач, направленных на сохранение здоровья детей.

## Информация для авторов журнала «Вопросы современной педиатрии»

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направительным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

### **ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:**

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: название статьи (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна (если учреждение находится за пределами РФ); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; аннотация статьи (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции» одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, трансслированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (M) и строчные (m) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (O буква и O цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по

ходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до « spp. ».

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются срезу после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на ось должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 dpi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

• Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

### **ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ**

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.
4. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

### **Статьи присыпать по адресу:**

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

# Льготная редакционная подписка

По многочисленным просьбам подписчиков мы возобновляем прерванную в связи со сменой издателя редакционную подписку. Теперь получать журналы «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология» можно по редакционным ценам.

Телефон для справок: 8 (499) 132-30-43, e-mail: redactor@nczd.ru



Союз  
педиатров  
России



Официальное издание  
Союза педиатров России.  
Издается с 2002 г.

**Периодичность выхода:**  
6 раз в год (1 раз в 2 месяца),  
объем 120 стр.

**Тираж 5 000 экземпляров**

**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**



Официальное издание  
Союза педиатров России.  
Издается с 2003 г.

**Периодичность выхода:**  
6 раз в год (1 раз в 2 месяца),  
объем 96 стр.

**Тираж 5 000 экземпляров**

**Адрес редакции:** 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62

**Телефон:** (499) 132-72-04

**Факс:** (499) 132-30-43

**e-mail:** pedpharm@nczd.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК**



## Извещение

<p>Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа)</p> <p><b>7704027058</b></p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p><b>№ 40703810377020097001</b></p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p><b>В Международном промышленном банке</b> (наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p><b>к/с 30101810000000000748</b></p> <p><b>БИК 044525748</b></p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>	<p>Форма №ПД-4</p>
---	--------------------

## кассир

### Редакционная подписка это:

#### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно  
с любого номера, на год  
или на полгода.

#### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении  
Сбербанка РФ.  
Разборчивым почерком впишите  
в квитанцию свои личные данные:  
ФИО получателя, адрес для  
доставки журналов с индексом,  
контактный телефон. Отметьте  
нужный журнал и период  
подписки и укажите ее стоимость.  
Подтвердите оплату по факсу  
8 (499) 132-30-43.

#### Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов  
осуществляется по почте заказной  
бандеролью в течение 5 дней  
после выхода журнала.

#### Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения  
вопросов, касающихся Вашей  
подписки, позвоните нам по  
телефону 8 (499) 132-30-43.  
Мы ответим на все Ваши вопросы.

#### Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои  
пожелания относительно  
тематического наполнения  
журнала. Мы обязательно учтем  
Ваши пожелания при подготовке  
будущих номеров.

#### Стоимость льготной подписки через редакцию:

##### Для физических лиц:

полгода (3 номера) — 450 рублей;  
год (6 номеров) — 900 рублей

##### Для юридических лиц:

полгода (3 номера) — 900 рублей;  
год (6 номеров) — 1800 рублей

**Доставка журналов включена  
в стоимость подписки.**

## Извещение

<p>Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа)</p> <p><b>7704027058</b></p> <p>(ИНН получателя платежа)</p> <p><b>№ 40703810377020097001</b></p> <p>(номер счета получателя платежа)</p> <p><b>В Международном промышленном банке</b> (наименование банка и банковские реквизиты)</p> <p><b>к/с 30101810000000000748</b></p> <p><b>БИК 044525748</b></p> <p>Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>	<p>Форма №ПД-4</p>
---	--------------------

## Кассир