

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Алексеева Е.И., д.м.н., проф.;
Ван Ден Анкер Д., д.м.н., проф.;
Эрих Й., проф.

Научный редактор

Литвицкий П.Ф., д.м.н., член-корр. РАН

Ответственный секретарь

Островская А.С.

Секретариат редакции

Антонова Е.В., д.м.н.;
Слепцова Т.В., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., 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
www.spr-journal.ru

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

Редколлегия

Акоев Ю.С. (Москва), д.м.н., проф.

Александров А.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Баканов М.И. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Баранов К.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Горелова Ж.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Дворяковский И.В. (Москва), д.м.н., проф.

Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф.

Зоркин С.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Катосова Л.К. (Москва), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Краснов М.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

Кучма В.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Лильин Е.Т. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Моя М. (Аликанте, Испания), проф.

Муталов А.Г. (Уфа), д.м.н., проф.

Найговзина Н.Б. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова-Баранова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.,
член-корр. РАН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Новиков П.В. (Москва), д.м.н., проф.

Орел В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Петоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Римарчук Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Сайгитов Р.Т. (Москва), д.м.н.

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Семикина Е.Л. (Москва), д.м.н.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Смирнов И.Е. (Москва), д.м.н., проф.

Сухарев А.Г. (Москва), д.м.н., проф. академик РАН

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН

Чистяков Д.А. (Москва), д.б.н., проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шестакова М.В. (Москва), д.м.н., проф.

Школьников М.А. (Москва), д.м.н., проф.

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Эрдес С.И. (Москва), д.м.н., проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык С.П. (Москва), д.м.н., проф.

529

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 5

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-30-43



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Ларго», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»: для физических лиц — 82574
для юридических лиц — 82575

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2015 / ТОМ 14 / № 5

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- С.Г. Грибакин, О.Л. Лукьянова, Т.Э. Боровик, И.Н. Захарова, В.А. Скворцова
534 ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ЛАКТАЦИИ ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
Л.А. Осипова, Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н.Д. Вашакмадзе
539 НЕЙРОНОПАТИЧЕСКИЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ: ПАТОГЕНЕЗ И БУДУЩЕЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- Н.Ю. Крутикова, А.Г. Виноградова
548 БОЛЕЗНЬ ЛЕГГА–КАЛЬВЕ–ПЕРТЕСА
Ф. Савино, И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, С. Чератто, Н.Г. Сугян, Ю.А. Дмитриева
553 НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНЫХ КОЛИК У МЛАДЕНЦЕВ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева
557 ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Т.А. Кузнецова, Н.Ю. Широкова, С.Н. Бугров, М.В. Ерзутова, Д.В. Давыденко
564 МАРКЕРЫ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПРОЦЕССА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Ю.Л. Солдатский, О.А. Денисова
569 ВОЗМОЖНОСТИ ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РИНИТОВ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова
573 СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПРИЧИНЫ, ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- А.В. Краснопольская, О.Н. Солдатова, Е.С. Самошкина, Н.В. Щёкина, Л.А. Балыкова
579 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ СИСТЕМНОМ ВАРИАНТЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА
Т.М. Прыгунова, Т.М. Радаева, Е.Ю. Степанова, Е.Е. Береснева, И.А. Азовцева
586 СИНДРОМ «ВЯЛОГО РЕБЕНКА»: ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина
591 ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У ДЕТЕЙ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Р.М. Файзуллина, Е.Д. Гусева
597 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ДЕЗЛОРАТАДИНОМ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ

- В.А. Булгакова
600 ОСТРЫЕ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НАГРУЗКИ НА ПАЦИЕНТА

Энбрел

ИСПОЛНЯЕТ ЖЕЛАНИЯ

детей с ювенильным артритом



Первый генно-инженерный биологический препарат
для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей
при неэффективности или непереносимости метотрексата¹⁻⁴

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 10 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛП 002122-110214. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел 25 мг (лиофилизат), рег. уд. ЛСР-006031/09 от 27.02.14. 3. Mariekke H Otten et al. Efficacy of biological agents in JIA: a systematic review using indirect comparisons, Ann Rheum Dis 2012;01-7. doi:10.1136. 4. Е.С. Жолобова и др. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом, Научно-практическая ревматология 2013; 51 (1): 44-47

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Один флакон с лиофилизатом содержит 10,0 мг или 25,0 мг этанерцепта. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению: Ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12-х лет, артрит, ассоциированный с энтезитами с 12 лет, ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз у взрослых и детей с 6 лет.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); Беременность и период лактации; детский возраст до 2-х лет.

Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае

диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная разовая доза – 25 мг). Препарат вводится дважды в неделю с интервалами 3-4 дня. Альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза – 50 мг). По другим показаниям – см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечения, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость). Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов с ревматоидным артритом.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов.



ООО «Пфайзер», Россия, 123317 Москва,
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



WRUENBAD 15058.

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002

Issued once in two months

ISSN 1682-5527

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., MD, professor,
academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Alexeeva E.I., MD, professor;
Erikh Y., prof.;
Van Den Anker D., PhD, prof.

Research editor

Litvitsky P.F., MD,
RAS corresponding member

Editorial secretary

Ostrovskaya A.S.

Secretaries-general

Antonova Ye.V., MD;
Sleptsova T.V., MD

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

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

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

Editorial board

Akoev Yu.S. (Moscow), PhD, prof.

Albitsky V.Yu. (Moscow), MD, professor

Aleksandrov A.E. (Moscow), PhD, prof.

Bakanov M.I. (Moscow), PhD, prof.

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Bogomil'skiy M.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Baranov K.N. (Moscow), PhD, prof.

Borovik T.E. (Moscow), PhD, prof.

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, prof.

Chistyakov D.A. (Moscow), PhD, prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Dvoryakovskiy I.V. (Moscow), PhD, prof.

Dul'kin L.A. (Chelyabinsk), PhD, prof.

Erdes S.I. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), prof.

Gedike G. (Berlin, Germany), prof.

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, prof.

Gorelova Zh.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Ivanova V.V. (Saint-Petersburg), PhD, prof., RAS cor. member

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Katsova L.K. (Moscow), PhD, prof.

Konova S.R. (Moscow), PhD, prof.

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), prof.

Kon' I.Ya. (Moscow), PhD, prof.

Korotkiy N.G. (Moscow), PhD, prof.

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Krasnov M.V. (Cheboksary), PhD, prof.

Kuchma V.R. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Lil'in E.T. (Moscow), PhD, prof.

Lyskina G.A. (Moscow), PhD, prof.

Maslova O.I. (Moscow), PhD, prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), prof.

Moya M. (Alicante, Spain), prof.

Mutalov A.G. (Ufa), PhD, prof.

Naygovzina N.B. (Moscow), PhD, prof.

Namazova-Baranova L.S. (Moscow), PhD, prof.,

RAS cor. member

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Novikov P.V. (Moscow), PhD, prof.

Orel V.I. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Petoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, prof.

Rakhmanina N. (Washington, USA), prof.

Rimarchuk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Saygitov R.T. (Moscow), MD, PhD

Samsygina G.A. (Moscow), PhD, prof.

Semikina E.L. (Moscow), PhD, prof.

Shestakova M.V. (Moscow), PhD, prof.

Simakhodskiy A.S. (Saint-Petersburg), PhD, prof.

Smirnov I.E. (Moscow), PhD, prof.

Sukharev A.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, prof.

Uchaykin V.F. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, prof.

Shkol'nikova M.A. (Moscow), PhD, prof.

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyk G.V. (Moscow), PhD, prof.

Yatsyk S.P. (Moscow), PhD, prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.

Zorkin S.N. (Moscow), PhD, prof.

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-30-43



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «**Current pediatrics**»

Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

CURRENT PEDIATRICS / 2015 / volume 14 / № 5

CONTENT

LITERATURE REVIEW

- S.G. Gribakin, O.L. Lukyanova, T.E. Borovik, I.N. Zakharova, V.A. Skvortsova
534 ABILITY TO KEEP MILK-EJECTING ACTIVITY AFTER PREMATURE BIRTH
- L.A. Osipova, L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, T.V. Podkletnova, N.D. Vashakmadze
539 NEURONOPATHIC TYPES OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES: PATHOGENESIS AND EMERGING TREATMENTS

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- N.Yu. Krutikova, A.G. Vinogradova
548 LEGG–CALVE–PERTHES DISEASE
- F. Savino, I.N. Zakharova, T.E. Borovik, S. Ceratto, N.G. Sugyan, Yu.A. Dmitrieva
553 RECENT DATA FOR INFANTILE INTESTINAL COLIC TREATMENT

ORIGINAL ARTICLES

- V.P. Vavilova, A.M. Vavilov, A.H. Chercaeva
557 PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF THE NASOPHARYNX REDUCES THE INCIDENCE OF OTHER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: RESULTS OF A COMPARATIVE PROSPECTIVE STUDY
- T.A. Kuznetsova, N.Yu. Shirokova, S.N. Bugrov, M.V. Erzutova, D.V. Davydenko
564 REGENERATION PROCESS MARKERS IN HYPERREGENERATIVE TYPE OF SMALL INTESTINAL MUCOSAL ATROPHY

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Yu.L. Soldatsky, O.A. Denisova
569 OPTIONS OF IRRIGATION THERAPY IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF RHINITIS

A DOCTOR'S AID

- S.V. Maltsev, G.Sh. Mansurova
573 REDUCED BONE MINERAL DENSITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CAUSES, INCIDENCE AND TREATMENT

CLINICAL OBSERVATIONS

- A.V. Krasnopol'skaja, O.N. Soldatova, E.S. Samoshkina, N.V. Shekina, L.A. Balykova
579 EXPERIENCE OF THE TOCILIZUMAB APPLICATION IN SYSTEMIC ONSET JUVENILE ARTHRITIS
- T.M. Prygunova, T.M. Radaeva, E.Yu. Stepanova, E.E. Beresneva, I.A. Azovceva
586 FLOPPY INFANT SYNDROME: THE IMPORTANCE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEREDITARY METABOLIC DISEASES, AND DEGENERATIVE DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM
- E.A. Ryabova, N.B. Yudina
591 THE VARIABILITY OF CLINICAL IMPLICATIONS OF BURKITT'S LYMPHOMA IN CHILDREN

SHORT REPORTS

- R.M. Faizullina, Ye.D. Guseva
597 EFFICACY OF DESLORATADINE TREATMENT OF CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

INFORMATION OF A PHARMACEUTICAL COMPANY

- V.A. Bulgakova
600 ACUTE AND RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: POSSIBLE REDUCTION OF THE PATIENT'S PILL BURDEN

С.Г. Грибакин¹, О.Л. Лукоянова², Т.Э. Боровик^{2, 3}, И.Н. Захарова¹, В.А. Скворцова²¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Возможности сохранения лактации после преждевременных родов

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 15.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

В статье приведены современные данные о значении материнского молока в выхаживании недоношенных детей. Показано, что у женщин, родивших преждевременно, объем грудного молока, особенно при невозможности прикладывания ребенка к груди, быстро снижается. Отмечена обратная корреляция между сроком гестации и продолжительностью лактации. По мнению и врачей, и большинства матерей сцеживание грудного молока и его использование в питании недоношенного ребенка является важным психологическим и физиологическим фактором, связывающим мать и ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии. Индивидуальные банки грудного молока — новый безопасный эффективный метод длительного сохранения материнского молока.

Ключевые слова: недоношенные дети, грудное молоко, грудное вскармливание, сцеживание грудного молока, молокоотсосы, индивидуальный банк грудного молока.

(Для цитирования: Грибакин С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Скворцова В.А. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 534–538. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1435)

ВВЕДЕНИЕ

Большинство неонатологов сходятся во мнении, что наилучшим продуктом для вскармливания недоношенных детей является грудное молоко матери. Однако задача по сохранению и поддержанию лактации после преждевременных родов связана с рядом трудностей (например, временное разобщение матери и ребенка, невозможность прикладывания к груди). Решение этой задачи достигается путем создания комфортных условий для матери (удобное положение тела при сцеживании, физиологические молокоотсосы), уменьшения влияния факторов стресса и вместе с тем обеспечения возможности длительного хранения сцеженного грудного молока.

Продолжительное хранение материнского молока возможно в индивидуальном банке, особый температурный режим в котором позволяет максимально сохранить его нутритивные и иммунобиологические свойства [1–3]. Это позволяет пролонгированно использовать грудное

молоко в тех ситуациях, когда ребенок особенно нуждается в данном продукте [4, 5]. Например, реальная потребность недоношенного ребенка на одно кормление в первые дни и недели жизни невелика, тогда как объем секреции грудного молока у матери ребенка может существенно превышать его потребности. По мере роста ребенка и увеличения объема кормления грудное молоко, накопленное в индивидуальном банке, позволяет более длительное время использовать кормление материнским грудным молоком. Банки донорского грудного молока успешно функционируют во всем мире, позволяя продлить грудное вскармливание детям при отсутствии или нехватке материнского молока [6, 7].

Успешная лактация у матери во многом зависит от ее психологического равновесия и комфортного самочувствия [8, 9]. При выхаживании недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела возникает ситуация, когда у ребенка снижен или отсутствует

S.G. Gribakin¹, O.L. Lukyanova², T.E. Borovik^{2, 3}, I.N. Zakharova¹, V.A. Skvortsova²¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Ability to Keep Milk-Ejecting Activity after Premature Birth

The article examines the modern data on the importance of breast milk in nursing premature babies. It is shown that the amount of breast milk in women, who gave birth prematurely, decreases rapidly, especially when it is impossible to get a baby latched on to the breast. There is a negative correlation between gestational age and duration of lactation. According to the opinion of both doctors and the majority of mothers, pumping out breast milk and using it in feeding a premature baby is an important psychological and physiological factor linking a mother and a child at the intensive care unit. Individual breast milk banks are a new safe and effective method for long-term keeping of breast milk.

Key words: premature babies, breast milk, breastfeeding, pumping out of breast milk, breast pump, individual breast milk bank.

(For citation: Gribakin S. G., Lukyanova O. L., Borovik T. E., Zakharova I. N., Skvortsova V. A. Ability to Keep Milk-Ejecting Activity after Premature Birth. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 534–538. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1435)

сосательный рефлекс. В тех случаях, когда лактация сохранена, необходимо обеспечить для матери оптимальные условия по сцеживанию, безопасной тепловой обработке и хранению грудного молока с помощью современных технологий и адекватных условий хранения [10, 11].

Психологические аспекты грудного вскармливания все чаще оказываются в фокусе интересов исследователей — неонатологов, нутрициологов, детских психологов [12, 13]. Е. М. Фатеева и Ж. В. Цареградская отмечают, что естественное вскармливание следует рассматривать «как трансформацию внутриутробного развития системы «мать—плацента—плод» в ее постнатальный аналог «мать—молочная железа—нативное материнское молоко—ребенок» [14]. Наряду с этим авторы справедливо отмечают, что «женское молоко — это живое вещество большой биологической сложности, выполняющее как активную защитную, так и иммуномодулирующую функции». Это еще раз подчеркивает необходимость бережного и деликатного отношения к такому особому продукту, как сцеженное грудное молоко, которое в ряде клинических ситуаций становится единственным и основным продуктом в питании недоношенных детей. К тому же нельзя забывать, что существуют специальные обогатители грудного молока, предназначенные для вскармливания недоношенных детей, что соответствует современным концепциям нутритивной поддержки маловесных и недоношенных детей [15, 16].

У значительной части преждевременно родивших женщин объем секреции грудного молока, особенно при невозможности осуществлять прикладывание ребенка к груди, довольно быстро снижается. Отмечена обратная корреляция между сроками гестации и продолжительностью лактации [17]. В связи с этим важно понимать, какие переживания присущи кормящим матерям, дети которых родились недоношенными, и какие психологические факторы, с одной стороны, способствуют сохранению лактации, а какие, наоборот, оказывают негативное действие и рано или поздно могут привести к гипогалактии.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

По мнению большинства матерей, оказавшихся в указанной ситуации, сцеживание грудного молока и его использование в питании недоношенного ребенка являются психологическим и физиологическим фактором, связывающим мать и ребенка, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не имеющего возможности быть приложенным к груди. Исследования, проведенные L. Sweet, позволили установить ряд особенностей становления лактации у матерей после преждевременных родов [18]. Так, в семьях, где родился недоношенный ребенок, ситуация кардинально отличается от семей, имеющих здорового новорожденного, родившегося в срок. Это обусловлено тем, что недоношенный ребенок слишком слаб, чтобы быть приложенным к груди, и сцеживание грудного молока становится необходимым на довольно продолжительный период времени.

Чем меньше гестационный возраст недоношенного младенца, тем более продолжительным становится его пребывание в ОРИТ и разобщение с семьей. Это становится стрессовой ситуацией для родителей. Углубленные психологические исследования показывают, что в таких ситуациях матери подвержены сильному эмоциональному стрессу с появлением чувства неуверенности в себе, беспокойства и желания проявить себя «настоящей матерью» в отношении своего слабого и маленького ребенка, находящегося в стационаре [19, 20].

Вынужденное физическое разобщение матери и ребенка становится труднопреодолимым барьером на пути к

успешному грудному вскармливанию. В реальной жизни практически у всех кормящих грудью матерей возникают те или иные проблемы (лактационные кризы, неуверенность в успешной лактации). Однако когда речь заходит о недоношенных детях, число этих проблем многократно возрастает.

Установка на успешное грудное вскармливание доминирует в современном обществе [21, 22]. Ряд психологов отмечает, что это становится для большинства матерей не только физиологически оправданным актом, но и важным элементом положительной самооценки («Я делаю то, что нужно ребенку», «Я хорошая мама») [18]. Однако в большинстве случаев это относится к здоровым парам «мать—ребенок».

Гораздо меньше известно о том, какова самооценка матерей, дети которых родились недоношенными и находятся в ОРИТ. А ведь от того, каков их настрой на успешное материнство, в большей или меньшей степени зависит психологическая атмосфера в каждой конкретной семье.

Существуют психологические подходы, используемые в ряде исследований, которые позволяют оценить образ жизни, приобретаемый опыт и глубже понять характер переживаний, свойственных в данном случае родителям недоношенного ребенка, оказавшимся в подобной ситуации. Это дает возможность расширить наши представления, связанные с двумя основными состояниями — здоровьем и болезнью. Отсюда следует, в какой мере и насколько успешно полученный родителями индивидуальный опыт направлен на реальную помощь своему недоношенному младенцу [23].

В ходе специальных исследований выяснили, что в большинстве случаев сцеживание грудного молока для недоношенного ребенка уменьшало проявления стресса у матерей и расценивалось ими как важный и своевременный вклад в поддержание жизненных сил, процессы роста и более быстрого выздоровления своего ребенка [24]. В большинстве случаев матери понимали, что чем раньше они начнут сцеживание грудного молока, тем более быстро установится стабильный процесс лактации [25].

Существует еще один аспект, на который следует обратить внимание. Нередко мамы, у которых родился недоношенный ребенок, замечают, что медицинский персонал отделения не обращает на них особого внимания и не напоминает про важность сцеживания грудного молока [26]. Внимание уделяется матерям, которые находятся в отделении вместе с ребенком, тогда как мамы недоношенного ребенка порой ощущают чувство изоляции или одиночества. Таким образом упускается время, ведь основные условия для успешного грудного вскармливания формируются именно в первые часы и дни после рождения ребенка.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Прогностические критерии развития гипогалактии у матерей, родивших недоношенных детей, были изучены совместно группой японских и американских ученых [27]. Авторы попытались определить факторы риска, которые приводят к низкому объему лактации на 4-е сут после родов. Одновременно изучали особенности раннего развития детей и состояние лактации у матерей в тех случаях, когда при выписке домой эти дети переводились на искусственное вскармливание. Было обследовано 85 пар «мать—ребенок». На 4-е сут после родов средний объем секреции молока составлял 153 (34–255) мл. К моменту выписки 42% детей находились на искусственном вскармливании и получали смесь для недоношенных детей. Выяснилось, что матери, родившие детей путем кесарева сечения, на 4-е сут после родов имели 4,3-кратное (1,5–12,4) снижение объема секреции грудного молока. Этому способствовали такие факторы риска развития гипогалактии, как

гипертония во время беременности и позднее начало сцеживания грудного молока. В результате дети, рожденные путем кесарева сечения, к моменту выписки из отделения в 7,1 раза чаще находились на искусственном вскармливании. Авторы подчеркивают, что низкий объем секреции грудного молока на 4-е сут после родов служит хорошим предиктором состояния лактации на последующий период вплоть до выписки из стационара [27].

РЕЖИМ СЦЕЖИВАНИЯ

Как частота сцеживания влияет на объем секреции грудного молока? Этот вопрос был исследован R. Hill и соавт. [28]. При изучении различных вариантов сцеживания грудного молока были обследованы 39 матерей, дети которых родились недоношенными. В первой группе 20 матерей рано начали сцеживание, из них 12 сцеживали с высокой и 8 — с низкой частотой. Вторую группу составили 19 матерей, которые были отнесены в группу позднего начала сцеживания, из них 7 — к подгруппе с высокой, 12 — с низкой частотой сцеживания. Ранним сцеживанием считали начало выполнения процедуры в первые 48 ч после родов. Высокой частоте соответствовало среднее число сцеживаний более 6 раз/сут. Результаты исследования показали, что объем сцеженного молока зависел от частоты сцеживания: при их высокой частоте количество сцеженного грудного молока было значительно выше, чем при низкой. В то же время различий в группах при раннем и позднем сцеживании не обнаружено. В группе матерей с низкой частотой сцеживания молока более успешным оказался режим с ранним началом механического сцеживания вскоре после рождения ребенка по сравнению с ручным сцеживанием.

В исследовании также оценивали влияние типа сцеживания грудного молока на объем секреции молока у матерей, родивших недоношенных детей [28]. Обследовали 39 лактирующих матерей, которые сцеживали молоко, но их дети были незрелыми и не прикладывались к груди. Использовали 2 типа сцеживания: только из одной груди или одновременно из двух грудей (с помощью электроотсосов). Недостаточным (неадекватным) считался объем сцеженного молока менее 3500 мл/нед, адекватным — 3500 мл/нед и более. Учитывали также использование метода кенгуру (контакт skin-to-skin), частоту сцеживаний, доход семьи, предыдущий опыт кормления грудью. Оказалось, что если к концу 2-й нед после родов объем молока был адекватным, то он оставался таковым на 4-й и 5-й нед. Напротив, ни одной из матерей с суммарным объемом лактации менее 1700 мл/нед к концу 2-й нед не удалось достичь адекватного объема лактации на 4-й и 5-й нед. Из «промежуточной» группы с объемом секреции молока 1700–3500 мл/нед только 2,5% женщин вышли на адекватный уровень лактации на 4-й и 5-й нед после родов. При сцеживании из двух грудей объем лактации был значительно выше по сравнению с таковым только из одной груди.

P. Bishara и соавт. изучали объем переднего, заднего молока и его суммарный объем у матерей, родивших недоношенных детей при сроке гестации менее 28 нед [29]. Переднее молоко продуцируется в первые 3 мин сцеживания молокоотсосом, заднее — в конце кормления или в конце сцеживания. Были обследованы 24 матери, которые использовали механические молокоотсосы в среднем 7 (5–9) раз/сут, средняя продолжительность одного сцеживания составляла 15 (9,4–23,9) мин. Объем переднего молока суммарно был равен 183 (80–810), заднего — 318 (98–1007) мл/сут, суммарный объем — 545 (224–1817) мл/сут. Авторами показано, что объем сцеженного молока не имел связи с такими параметрами, как возраст матери, этническая принадлежность,

уровень образования, индекс массы тела. Также не влияли на объем сцеженного молока частота сцеживаний, интервалы между ними, вес ребенка при рождении или многоплодная беременность. В то же время при разной степени недоношенности (менее 26 и 26–27 нед гестации) соотношение переднего и заднего молока существенно различалось (45:55 и 35:65, соответственно).

Шведские исследователи K. Nyqvist и E. Kylsberg попытались трансформировать инициативу ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» (Baby Friendly Hospital), основанную на «10 шагах успешного грудного вскармливания», применительно к матерям, родившим недоношенных детей [30]. Для этого у 13 матерей брали интервью после выписки их недоношенных детей из стационара. Опросник состоял из 13 пунктов, часть из которых совпадала с постулатами инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку». Дополнительные вопросы отражали причины, побудившие матерей к кормлению ребенка грудным молоком, степень подготовленности персонала к поддержке грудного вскармливания, дороговую осведомленность матери о значении грудного молока для недоношенного ребенка, роль контакта skin-to-skin (метод кенгуру), 24-часовое совместное пребывание матери в стационаре, роль кормления по требованию и отношение к искусственному вскармливанию недоношенных детей. Авторы также положительно оценили роль присутствия отцов в отделении неонатологии и отметили позитивное значение подготовки родителей к уходу за незрелым, недоношенным ребенком.

Среди факторов, способствующих успешному переводу недоношенного ребенка на грудное вскармливание, большинство авторов указывает на материнскую установку на него [31]. Одним из примеров является описание клинического случая, где, несмотря на врожденную аномалию (атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ с последующей хирургической коррекцией этого порока развития), благодаря высокой степени мотивации матери этого ребенка удалось сохранить лактацию и обеспечить младенца необходимым количеством грудного молока в период госпитализации.

M. Bonet и соавт. провели необычное сравнение подходов к поддержке и сохранению лактации у матерей после преждевременных родов в ОРИТ в 3 европейских регионах [32]. Были выбраны неонатальные центры во Франции (Иль-де-Франс) и Италии (Трент и Лацио). Оказалось, что взгляды и подходы к решению этой проблемы во французском и итальянских медицинских центрах неодинаковы. Неонатологи, работающие в Тренте, обращают особое внимание на нутритивную и иммунологическую роль грудного молока, а в Лацио акцентируют особое внимание на «нормализующий эффект в психологическом контакте «мать–ребенок». Французские неонатологи негативно относятся к искусственному вскармливанию недоношенных детей, тогда как в Италии это широко распространено. Итальянские доктора осведомлены о важной роли раннего начала сцеживания матерью грудного молока, но допускают возможность выписки недоношенного ребенка домой, пока лактация у матери не установилась. Наоборот, французские педиатры стремятся достичь адекватного объема лактации у матерей до выписки ребенка, даже несмотря на более длительный срок госпитализации. Авторы исследования подчеркивают, что одной из важных задач во время пребывания недоношенных детей в стационаре является установка на кормление младенца грудным молоком и консультация матерей по вопросам грудного вскармливания.

В Каролинском институте (Стокгольм, Швеция) проведено изучение различных факторов, которые оказывают

влияние на успешность вскармливания недоношенных детей грудным молоком собственной матери [33]. Авторы подчеркивают, что благодаря грудному молоку снижается заболеваемость недоношенных детей рядом опасных заболеваний неонатального периода (сепсис, некротизирующий энтероколит и др.). Однако процент детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получающих грудное молоко, как и продолжительность кормления грудью этих детей, остаются существенно более низкими по сравнению со здоровыми детьми. При обследовании 138 недоношенных детей, родившихся на сроке гестации менее 32 нед, авторы изучили степень сохранения лактации у их матерей до достижения детьми 36-недельного постконцептуального возраста. Оказалось, что к этому времени большинство детей (80%) получали грудное молоко, в том числе 55% — в полном объеме и 25% — в сочетании с молочными смесями. Установлено, что если на 7-е сут после рождения объем лактации у матерей был достаточным, то и к 36-й нед постконцептуального возраста лактация продолжалась успешно у большинства матерей. У женщин, родившихся в скандинавских странах (Nordic Mothers) становление лактации проходило более успешно, чем у non-Nordic mothers. В период с 36-й по 40-ю нед постконцептуального возраста объем лактации в целом снижался вне зависимости от основных прогностических факторов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МОЛОКООТСОСОВ

Немаловажное значение для поддержки и стимуляции лактации имеет наличие современных молокоотсосов для сцеживания грудного молока, как стационарных, так и индивидуальных. Ранее было установлено, что индивидуальные молокоотсосы, имитирующие перистальтическое сосание груди ребенком, обладают схожей эффективностью со стационарной моделью, что при равных условиях (последовательное сцеживание) обеспечивает более высокую скорость выделения и больший суммарный объем молока [28]. Исследования, проведенные в 2012 г. в Научном центре здоровья детей (Москва), показали, что современные молокоотсосы не только позволяют матери принять комфортную позицию во время сцеживания без вынужденного наклона вперед и массируют область вокруг соска, воспроизводя процесс сосания ребенком, но и облегчают процесс

выделения молока. Продemonстрировано, что применение таких молокоотсосов позволяет сцедить на 27% больше грудного молока по сравнению с использованием классической модели сцеживания [34].

БЕЗОПАСНОСТЬ СЦЕЖЕННОГО ГРУДНОГО МОЛОКА

Безопасность и возможность хранения сцеженного грудного молока была показана в исследовании, проведенном в Научном центре здоровья детей, по оценке влияния низких температур и длительности хранения грудного молока в полипропиленовых контейнерах Philips AVENT (Великобритания) на его химический состав. Результаты позволили обосновать сроки хранения и безопасность применения у грудных детей замороженного женского молока, хранившегося в контейнерах [35]. Исследование показало, что в процессе низкотемпературного хранения не было выявлено статистически значимых различий между содержанием секреторного IgA, лизоцима и трансформирующего фактора роста β_1 в нативном и замороженном грудном молоке при его размораживании через 1 и 3 мес хранения (табл. 1). В процессе хранения не было установлено влияния низких температур и длительности хранения на содержание в грудном молоке таких минеральных веществ, как калий, кальций, магний и фосфор (табл. 2). Это свидетельствует о безопасности и высокой степени сохранности иммунобиологических факторов и минеральных веществ при хранении порций грудного молока в контейнерах при низкой температуре.

Доказанная нутритивная и биологическая ценность замороженного грудного молока при условии его правильного сбора и хранения позволяет широко рекомендовать создание индивидуальных банков грудного молока как в домашних условиях, так и в стационаре с целью пролонгирования грудного вскармливания.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЛАКТАЦИИ

Еще одной возможностью влияния на объем лактации у матерей после преждевременных родов является использование лекарственных препаратов, способных увеличивать объем лактации, так называемых галактогенов. Наибольшее распространение получил метоклопрамид [36]. В научном обзоре об эффективности и безопасности этого препарата высказывается опасение, связанное

Таблица 1. Динамика содержания иммунобиологических факторов в грудном молоке при его хранении в контейнерах при $t -18^{\circ}\text{C}$ [35]

Показатели	Время исследования			p
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	
Секреторный IgA, г/л	4,17 (3,46; 6,67)	4,82 (3,18; 7,42)	3,79 (2,62; 5,67)	0,720
Лизоцим, мкг/мл	15,47 (9,69; 38,19)	21,66 (14,11; 32,44)	20,12 (11,33; 26,80)	0,770
Трансформирующий фактор роста β_1 , пг/мл	31,00 (30,00; 32,80)	30,00 (30,00; 32,80)	41,60 (32,80; 45,90)	0,980

Примечание (здесь и в табл. 2). Представлены медианные значения (25-й; 75-й процентиля).

Таблица 2. Динамика содержания минеральных веществ в грудном молоке при его хранении в контейнерах при $t -18^{\circ}\text{C}$ (мг/100 мл)

Показатели	Время исследования			p
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	
Калий	55,50 (50,30; 60,10)	50,30 (46,00; 56,70)	52,60 (50,30; 58,80)	0,190
Кальций	24,80 (20,00; 27,90)	19,20 (14,80; 25,20)	18,40 (15,40; 27,10)	0,240
Фосфор	3,96 (3,20; 5,91)	4,40 (3,90; 6,54)	4,47 (3,84; 6,60)	0,500
Магний	3,00 (2,90; 3,20)	3,17 (2,90; 3,35)	3,19 (3,00; 3,34)	0,540

с тем, что при его приеме удлиняется интервал $Q-T$ на ЭКГ, что может стать причиной кардиологических проблем [37]. Впрочем, другие авторы не разделяют этой точки зрения и считают, что удлинения интервала $Q-T$ на фоне применения препарата не происходит [38]. Что же касается влияния метоклопрамида на объем лактации и состав грудного молока, то результаты плацебоконтролируемого исследования с включением 46 пар «мать–ребенок» (гестационный возраст детей менее 31 нед) показали, что за двухнедельный период объем лактации возрастал в 2,7 раза (в группе плацебо — только на 18,5%), тогда как содержание белка в грудном молоке менялось незначительно (снижалось на 9,6%, тогда как в группе плацебо

возрастало на 3,6%). Каких-либо нежелательных явлений ни у матерей, ни у их детей отмечено не было [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросам сохранения грудного вскармливания у недоношенных детей уделяется огромное внимание в силу непревзойденных преимуществ такого способа кормления перед всеми остальными. Поддержка лактации у преждевременно родивших женщин должна носить комплексный подход, включающий в т.ч. применение таких технологий, как регулярное сцеживание с помощью современных молокоотсосов и создание индивидуальных банков грудного молока.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Philips.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 101–106.
2. Tully M.R., Lockhart-Brown L., Updegrave K. Stories of success: the use of donor milk is increasing in North America. *J. Hum. Lact.* 2004; 20: 75–77.
3. Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Михайлова З.М. Банк грудного молока для недоношенных детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1990; 35 (1): 31–33.
4. Schanler R.J., Hurst N.M., Lau G. The use of human milk for premature infants. *Pediatr. Clin. North Am.* 2001; 48: 207–219.
5. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Policy statement. *Pediatrics*. 2005; 115: 496–506.
6. Modi N. Donor breast milk banking. *BMJ*. 2006; 333: 1133–1134.
7. Grosvli A.H., Gronn M. Donor milk banking and breastfeeding in Norway. *J. Hum. Lact.* 2009; 25: 206–210.
8. Maternal Anxiety and Breastfeeding: Findings from the MAVAN (Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment) Study. *J. Hum. Lact.* 2014; 30: 102–109.
9. Seideman R.Y., Watson M.A., Corff K.E., Odle P., Haase J., Bowerman J.L. Parent stress and coping in the Nicu and Picu. *J. Pediatr. Nurs.* 1997; 12: 169–177.
10. Wight N.E. Donor human milk for preterm infants. *J. Perinatol.* 2001; 21: 249–254.
11. Omarsdottir S., Casper C., Akerman A., Polberger S., Vanpee M. Breastmilk handling routines for preterm infants in Sweden: a national cross-sectional study. *Breastfeeding Medicine*. 2008; 3: 165–170.
12. Furman L. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 57–62.
13. Fenwick J., Barclay L., Schmied V. Interactions in neonatal nurseries: women's perceptions of nurses and nursing. *J. Neonat. Nurs.* 2000; 6: 197–203.
14. Фатеева Е.М., Цареградская Ж.В. Грудное вскармливание и психологическое единство «Мать–Дитя». М.: Агар. 2000. 183 с.
15. Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Гераскина В.П., Потапова О.В. Новые возможности использования обогапителя грудного молока в практике выхаживания маловесных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008; 3: 38–46.
16. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Методические рекомендации. М.: Союз педиатров России. 2012. 46 с.
17. Sisk P., Quandt S., Parson N., Tucker J. Breast milk expression and maintenance in mothers of very low birth weight infants: supports and barriers. *J. Hum. Lact.* 2010; 26 (4): 368–375.
18. Sweet L. Expressed breast milk as 'connection' and its influence on the construction of 'motherhood' for mothers of preterm infants: a qualitative study. *Int. Breastfeeding J.* 2008; 3: 30.
19. Furman L. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 57–62.
20. Miles M.S., Funk S.G., Kasper M.A. The neonatal intensive care unit environment: sources of stress for parents. *AACN. Clin. Issues Crit. Care Nurs.* 1991; 2: 346–354.
21. Murphy E. 'Breast is best': infant feeding decisions and maternal deviance. *Sociol. Health Illn.* 1999; 21: 187–208.
22. Arnold L.D. Global health policies that support the use of banked donor human milk: a human rights issue. *Int. Breastfeeding J.* 2006; 1: 26. Doi: 10.1186/1746-4358-1-26
23. Boyd C.A., Quigley M.A., Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonat.* Ed. 2007; 92: 169–175.
24. Brownell E.A., Lussier M.M., Herson V.C., Hagadorn J.I., Marinelli K.A. Donor Human Milk Bank Data Collection in North America: An Assessment of Current Status and Future Needs. *J. Hum. Lact.* 2014; 30: 47–53.
25. Дуленков А.Б., Мухина Ю.Г., Потапова О.В., Грибакин С.Г. Особенности становления лактации у матерей после преждевременных родов. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6 (3): 64–69.
26. Breast Milk Expression and Maintenance in Mothers of Very Low Birth Weight Infants: Supports and Barriers. *J. Hum. Lact.* 2010; 26: 368–375.
27. Murase M., Nommsen-Rivers L., Morrow A., Hatsuno M., Mizuno K., Taki M. Predictors of low milk volume among mothers who delivered preterm. *J. Hum. Lact.* 2014; 30 (4): 425–435.
28. Hill P.D., Aldag J.C., Chatterton R.T. Effects of pumping style on milk production in mothers of non-nursing preterm infants. *J. Hum. Lact.* 1999; 15 (3): 209–216.
29. Bishara S. Volume of Foremilk, Hindmilk, and Total Milk Produced by Mothers of Very Preterm Infants Born at Less Than 28 Weeks of Gestation. *J. Hum. Lact.* 2009; 25: 272–279.
30. Nyqvist K.H., Kylberg E. Application of the Baby Friendly Hospital Initiative to neonatal care: suggestions by Swedish mothers of very preterm infants. *J. Hum. Lact.* 2008; 24 (3): 252–262.
31. Munday R. A case report of the impact of maternal decision to breastfeed her premature surgical infant. *Infant, Child & Adolescent Nutr.* 2015; 7 (4): 195–197.
32. Bonet M., Forcella E., Draper E., Agostino R., Cuttini M., Zeittlin J. Approaches to supporting lactation and breastfeeding for very preterm infants in NICU: a qualitative study in three European regions. *Breast Milk J.* 2015; 5: 006973. Doi: 10.1136.
33. Wilson E., Christensson K., Brandt L., Altman M., Bonamy A. Early Provision of Mother's Own Milk and Other Predictors of Successful Breast Milk Feeding after Very Preterm Birth: A Regional Observational Study. *J. Hum. Lact.* 2015; 31: 393–400.
34. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Яцык Г.В. Применение современных технологических приемов для сохранения успешного грудного вскармливания. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (5): 113–117.
35. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Маянский Н.А., Катосова Л.К., Калакуцкая А.Н., Зубкова И.В., Мельничук О.С. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (1): 28–33.
36. Campbell-Yeo M., Allen A., Joseph K., Ledwidge Y., Caddell K., Allen V., Dooley K. Effect of Domperidone on the Composition of Preterm Human Breast Milk. *Pediatrics*. 2010; 1 (125): 107–114.
37. Paul C., Zenut M., Dorut A., Coudore M-A., Vein J., Cardot J-M., Balayssac D. Use of domperidone as a galactagogue drug: A systematic review of the benefit-risk ratio. *J. Hum. Lact.* 2015; 31: 57–63.
38. Anderson P.O., Valdes V. A critical review of pharmaceutical galactagogues. *Breastfeeding Medicine*. 2007; 2: 229–242.

Л.А. Осипова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2},
Т.В. Подклетнова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов

Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, заочный аспирант НЦЗД, врач-невролог консультативного отделения КДЦ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: osipova_la@nczd.ru

Статья поступила: 22.07.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Мукополисахаридозы — группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления и связанных с дефицитом ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны (мукополисахариды). Для тяжелых форм мукополисахаридозов I, II и VII типа и мукополисахаридоза III типа характерно первичное поражение центральной нервной системы и нейродегенеративный характер течения заболевания, проявляющийся регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения и уменьшением продолжительности жизни. Нейропатогенез мукополисахаридозов изучен недостаточно. Вопрос о возможности обратного развития повреждений на клеточном уровне остается открытым. Эффективных методов лечения мукополисахаридозов с первичным поражением центральной нервной системы до настоящего времени не разработано. Препараты для ферментозаместительной терапии, вводимые внутривенно, не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывают влияния на течение нейродегенеративного процесса. Многообещающие результаты демонстрируют доклинические исследования высокодозной, интратекальной и интравентрикулярной ферментозаместительной терапии; применения модифицированного фермента, способного преодолевать гематоэнцефалический барьер; генной, клеточной, субстратредуцирующей терапии; методов считывания через стоп-кодон.

Ключевые слова: нейронопатические мукополисахаридозы, гематоэнцефалический барьер, генная терапия, клеточная терапия, субстратредуцирующая терапия.

(Для цитирования: Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 539–547. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436)

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления и связанных

с дефицитом ферментов, ответственных за расщепление гликозаминогликанов (ГАГ) — мукополисахаридов [1–3]. Описано 7 типов и 11 подтипов МПС и соответствующий им дефицит 11 ферментов, каждый из кото-

L.A. Osipova¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.K. Gevorkyan^{1, 2}, T.V. Podkletnova¹,
N.D. Vashakmadze^{1, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments

Mucopolysaccharidoses are a group of hereditary metabolic diseases, relating to lysosomal storage disorders and caused by a deficiency of the enzymes, involved in degradation of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides). Severe forms of mucopolysaccharidoses of types I, II and VII and mucopolysaccharidosis of type III are characterised by primary central nervous system damage and neurodegenerative course of the disease with cognitive decline, behavioural abnormalities and decreased lifespan. Neuropathogenesis of mucopolysaccharidoses is not completely studied. The question of reversibility of cellular damage is still open. There is currently no effective treatment for mucopolysaccharidoses with primary central nervous system damage. Intravenous enzyme replacement therapy doesn't cross the blood-brain barrier and has no influence on neurodegeneration. Investigation of alternative treatment options, providing delivery of therapeutic agent to central nervous system, is currently being carried out. Preclinical studies of high-dose, intrathecal, intraventricular enzyme replacement therapy; administration of modified enzyme, capable of crossing the blood-brain barrier; gene, cell therapies, stop codon readthrough approach and substrate reduction therapy show promising results.

Key words: neuronopathic mucopolysaccharidosis, blood-brain barrier, gene therapy, cell therapy, substrate reduction therapy.

(For citation: Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Vashakmadze N.D. Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 539–547. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1436)

рых катализирует одну из реакций пути распада ГАГ [4]. Результатом недостаточности данных ферментов является прогрессирующее накопление ГАГ в различных органах и тканях, в т.ч. в центральной нервной системе (ЦНС), оболочках головного и спинного мозга [1, 5, 6]. Для каждого типа МПС характерно разнообразие клинической симптоматики, выраженность которой некоторые исследователи связывают с остаточной активностью фермента, которая в свою очередь обусловлена типом генетической мутации. Для тяжелых форм МПС I, II, VII типа и МПС III характерно нейродегенеративное течение заболевания, характеризующееся регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения и сокращением продолжительности жизни. При всех нейронопатических типах МПС нарушен метаболизм гепарансульфата [3, 4, 7].

МЕТАБОЛИЗМ ЛИЗОСОМНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

С точки зрения терапевтической тактики наибольшие трудности представляют лизосомные болезни накопления, сопровождающиеся поражением ЦНС. Понимание характера метаболизма лизосомных ферментов в ЦНС и особенностей его нарушения при болезнях накопления необходимо для разработки методов лечения.

Микроглия представляет собой популяцию макрофагов головного мозга и обладает многими свойствами данных клеток, включая наличие гидролаз. Популяция клеток микроглии происходит из циркулирующих в кровяном русле моноцитов, которые мигрируют в ткань головного мозга в раннем постнатальном периоде и последовательно дифференцируются в амебоидные и ветвистые микроглиальные клетки. Постнатально микроглиальные клетки продолжают непрерывно замещаться проникающими через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) моноцитами костного мозга [8, 9].

Лизосомные ферменты, содержащиеся в сайтах гликозилирования маннозо-6-фосфатные остатки, секретируются микроглиальными клетками и в дальнейшем подвергаются опосредованному маннозо-6-фосфатными рецепторами обратному захвату окружающими нейронами [8, 10]. Существование механизма обратного захвата лизосомных ферментов нейронами, так называемой кросс-коррекции, было неоднократно продемонстрировано на экспериментальных моделях животных с нейродегенеративными заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления [4, 8, 10].

Помимо механизма секреции и обратного захвата существуют и другие виды транспорта лизосомных ферментов в ЦНС. В частности, важным способом доставки лизосомных ферментов на более отдаленные участки считается аксональный транспорт, изучение которого имеет большое значение для разработки новых методов терапии [8].

НЕЙРОПАТОГЕНЕЗ

Дефицит лизосомных ферментов приводит к накоплению нерасщепленных или частично расщепленных ГАГ, следствием чего является нарушение структуры и функции клеток, тканей и органов [2, 8, 9]. Для лизосомных болезней накопления характерно медленное отложение

продуктов нарушенного метаболизма, при котором развитие клинической симптоматики связано с достижением некоторого порога накопления субстрата [10].

Несмотря на произошедший в последние годы значительный прогресс в понимании генетических, молекулярных и биохимических основ лизосомных болезней накопления, механизмы нейродегенеративного процесса и его влияние на течение болезни в целом до конца не изучены [9].

Накопление субстрата в нейронах, считающееся первичным фактором каскада дальнейших патогенетических реакций, чаще всего происходит в перинуклеарных областях [4, 8, 9]. В головном мозге экспериментальных мышей с МПС I, IIIA и B описано прогрессирующее увеличение размера лизосом. В коре головного мозга экспериментальных животных также было продемонстрировано наличие дистрофированных аксонов с истонченной миелиновой оболочкой, так называемых аксональных сфероидов, содержащих митохондрии и множественные везикулы, сходные по структуре с аутофагосомами [3, 9, 10].

По мнению A. Biffi и L. Naldini, активацию микроглии в ЦНС при многих болезнях накопления можно рассматривать как первичную реакцию на накопление субстрата внутри клеток или как воспалительный ответ на первичное нейрональное повреждение [10]. Другие исследователи также указывают на роль активации микроглии в патогенезе нейронопатических МПС. На экспериментальной мышинной модели МПС VII продемонстрировано повышение интенсивности экспрессии генов, связанных с развитием воспалительного ответа в виде активации микроглии, астроглиоза и клеточной гибели [8, 11]. В условиях патологического процесса микроглиальные клетки, ответственные в физиологических условиях за поддержание целостности синаптических связей и гомеостаза межклеточного пространства, удаление продуктов распада клеток, регуляцию обмена глутамата и трофических факторов, активируются, пролиферируют и начинают продуцировать реактивные кислородные радикалы, оксид азота и провоспалительные цитокины [9]. Гиперпродукция реактивных форм кислорода, в свою очередь, приводит к повреждению клеток головного мозга, оказывая негативное влияние на целостность синаптических связей, таким образом, внося вклад в развитие нейродегенеративного процесса [8, 11].

Накопление в клетках первичного субстрата приводит к нарушению функции лизосом и, соответственно, дополнительному отложению вторичных продуктов нарушенного метаболизма [2, 9, 10]. В головном мозге экспериментальных животных моделей МПС I, IIIA, B и VII в качестве первичного субстрата описано накопление сульфатированного гепарансульфата, в качестве вторичных продуктов — GM2-, GM3-, GD3-ганглиозидов и эфиров холестерина [3, 10, 12]. Предполагают, что эти липиды ответственны за образование полосатых телец (от англ. zebra bodies), напоминающих лизосомные включения при сфинголипидозах [1, 2, 10]. У пациентов с МПС I и III также описано накопление β -амилоидного пептида в головном мозге, у больных МПС IIIB — повышенная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) [10]. Накопление первичных и вторичных продуктов аномального метаболизма приводит к наруше-

нию внутриклеточных процессов и клеточного гомеостаза, нарушению обмена кальция, механизмов аутофагии, внутриклеточного перемещения липидов [9].

В норме зрелые протеоглики, локализующиеся со стороны наружной поверхности клеточных мембран и участвующие в межклеточных сигнальных механизмах, в качестве боковых цепей содержат ГАГ. Протеоглики играют важную роль в процессе созревания ЦНС и формирования синапсов посредством взаимодействия с факторами роста и другими экстраклеточными компонентами. При накоплении ГАГ внутри клеток нарушается их сигнальная функция, что, вероятно, также вносит вклад в развитие патогенетических механизмов повреждения ЦНС [3, 9, 10].

В настоящее время считают, что нейропатогенез МПС характеризуется клеточной гибелью, однако большая часть изменений относится к обратимому накоплению субстрата. Вопрос о возможности обратного развития повреждений на клеточном уровне остается открытым [9].

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Доставка многих потенциально лекарственных веществ ограничена наличием ГЭБ, считающегося в настоящее время главным препятствием для лечения большинства заболеваний головного мозга. Основой ГЭБ являются эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, связанные между собой плотными контактами, формирующими преграду для осуществления парацеллюлярной водной диффузии. Подобные межклеточные контакты эндотелиальных клеток не встречаются в периферических капиллярах [8, 9, 13]. Полагают, что такое уникальное свойство эндотелиальных клеток капилляров головного мозга обусловлено тесным контактом астроцитов с базальной мембраной. Ножки астроцитов формируют подобие сети, оплетающей капилляры. ГЭБ также обладает свойствами электрического барьера за счет формирования трансэндотелиального электрического сопротивления [8, 9, 14]. Таким образом, ГЭБ предотвращает проникновение растворенных в крови веществ в ЦНС и обеспечивает формирование уникальной стабильной жидкостной среды нервной системы. Однако возможность проникновения моноцитов через ГЭБ посредством моноцитарно-эндотелиального взаимодействия и последующей дифференцировки в клетки микроглии сохраняется [8, 9, 13].

Данные о состоянии ГЭБ при нейродегенеративных МПС противоречивы. Так, например, на мышинной модели МПС IIIA была продемонстрирована интактность ГЭБ даже на поздних стадиях болезни [8, 9]. Однако данные аутопсии головного мозга 2 пациентов с МПС IIIA и IIID свидетельствовали о нарушении целостности ГЭБ [15].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ВОСПОЛНЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА

Эффективных подходов к лечению лизосомных болезней накопления, сопровождающихся поражением нервной системы, до настоящего времени не разработано [8–10]. В основе изучения новых методов лечения лежит возможность использования экспериментальных моде-

лей животных с прицельным разрушением соответствующего гена [1, 8, 10].

Для обратного развития, остановки или, по крайней мере, замедления деструктивного воздействия ГАГ на головной мозг и оболочки ЦНС необходимо уменьшение количества накапливаемого субстрата [4]. В зависимости от причины, лежащей в основе дефицита фермента, возможно применение различных тактик лечения: восполнение недостающего фермента или его стабилизация в случае недостаточности, обусловленной нестабильностью дефектного белка [8].

Принято считать, что частичная коррекция, обеспечивающая остаточную активность фермента на уровне 5–10%, может быть достаточной для поддержания нормального клинического фенотипа [8, 10]. Кроме того, по мнению многих исследователей, для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато на досимптомной стадии болезни, до начала необратимого повреждения ЦНС [10, 16].

Ферментозаместительная терапия

Первым клинически успешным методом лечения лизосомных болезней накопления стала ферментозаместительная терапия (ФЗТ). Впервые концепцию введения экзогенного фермента предложил в 1964 г. Кристиан Де Дюв, бельгийский ученый, которому принадлежит открытие таких клеточных структур, как лизосомы и пероксисомы. Первые клинические испытания внутривенного введения человеческого белка были проведены в 1970 г. Вслед за начавшимися исследованиями внутривенного введения фермента пришло понимание невозможности достижения структур ЦНС по причине наличия ГЭБ [9, 10, 17]. Тем не менее ФЗТ продолжают успешно использовать для лечения соматических проявлений МПС во многих странах мира, в т.ч. и в России [18]. Исследования альтернативных терапевтических подходов, способных воздействовать на нейродегенеративный процесс, продолжаются до настоящего времени [4].

Высокодозная ферментозаместительная терапия

В течение последних нескольких лет исследователи изучали влияние высоких доз ФЗТ на моделях экспериментальных животных некоторых лизосомных болезней накопления, в том числе МПС I, II, IIIA и VII [8, 19, 20]. Результаты большинства исследований демонстрируют возможность уменьшения степени выраженности патологического процесса в ЦНС, а также улучшения некоторых неврологических функций экспериментальных животных под влиянием высокодозной ФЗТ. Механизм проникновения в ЦНС фермента, используемого в высоких дозах, остается неизвестным. Предполагается, что данный эффект может быть обусловлен перенесением фермента макрофагами крови, насыщением маннозо-6-фосфатных рецепторов, увеличением периода полураспада в плазме крови [8].

Интравентрикулярная и интратекальная ферментозаместительная терапия

Другими методами преодоления ГЭБ являются прямое интрацеребровентрикулярное и интратекальное введение лизосомных ферментов. В недавно проведенном исследовании показано уменьшение содержания гепарансуль-

фата и вторично накапливающихся соединений в головном мозге экспериментальных мышинных моделей МПС IIIB при интрацеребровентрикулярном введении α -N-ацетилглюкозаминидазы, соединенной с фрагментом инсулиноподобного фактора роста II (IGF II), связывающимся с маннозо-6-фосфатным/IGFII рецептором и, таким образом, обеспечивающим поступление фермента в клетки [21].

В другом исследовании продемонстрирована возможность интратекальной ФЗТ увеличивать активность фермента в головном мозге в 3–20 раз по сравнению с таковой, демонстрируемой гетерозиготными носителями мутантного гена [4]. Уменьшение степени выраженности нейропатологических изменений в головном мозге и отложений ГАГ в твердой мозговой оболочке при применении данного метода описаны у экспериментальных мышей, собак и кошек с заданными генетическими свойствами МПС I, II, IIIA [8, 22, 23]. Повышение эффективности лечения при сочетании внутривенной ФЗТ и регулярного интратекального введения фермента показано на экспериментальных собаках с заданными генетическими свойствами МПС I [4].

В литературе описано 2 случая успешного интратекального введения рекомбинантного фермента при компрессии спинного мозга взрослым пациентам с МПС I и VI. В результате проведенной терапии, не сопровождавшейся побочными эффектами, у пациента с МПС I были отмечены улучшение походки, показателей дыхательных функций и уменьшение числа используемых обезболивающих препаратов [24]. У пациента с МПС VI имело место медленное, но стабильное улучшение температурной чувствительности и рефлексов, однако функция ходьбы продолжала прогрессивно ухудшаться [25].

Основным недостатком интратекального метода введения фермента является его инвазивность, предполагающая риск возникновения инфекционных и хирургических осложнений. Следует также отметить, что распределение фермента при интратекальном введении может быть недостаточно равномерным, особенно в большем по объему головном мозге человека, а вероятность получения положительного эффекта при манифестировавшем в ЦНС процессе, по мнению исследователей, представляется сомнительной [4, 9, 26]. Нерешенными остаются и вопросы выбора пути (вентрикулярного, цистернального или люмбального), метода (болюсного или непрерывного, при помощи осмотической помпы) и частоты введения фермента [8].

Обнаделяющие результаты доклинических испытаний и единичных случаев интратекальной ФЗТ у человека стали основанием для инициации клинических исследований метода у пациентов с МПС I, II, IIIA [8, 9, 27]. По данным M. Vera и соавт., у 1 из 5 пациентов с МПС I и компрессией спинного мозга, включенных в исследование интратекальной ФЗТ, было отмечено развитие признаков воспалительного ответа в виде лейкоцитоза, повышения концентрации интерлейкина 5 и иммуноглобулина G в цереброспинальной жидкости, появления боли в области спины и парестезий в области ягодиц [28]. В настоящее время продолжается клиническое исследование, направленное на изучение влияния интратекального введения α -L-идуронидазы на нейродегенера-

тивный процесс до и после проведения трансплантации костного мозга у пациентов с МПС I (NCT00638547¹) [29].

Результаты I/II фазы клинического исследования интратекального введения идурсульфазы 16 пациентам с тяжелой формой МПС II демонстрируют снижение концентрации ГАГ в цереброспинальной жидкости [30].

Исследование эффективности и безопасности интратекального введения идурсульфазы совместно с внутривенным введением данного фермента у пациентов с нейронопатическим вариантом синдрома Хантера продолжается в настоящее время (NCT01506141) [29]. Также проводится открытое контролируемое многоцентровое исследование эффективности и безопасности интратекального введения рекомбинантного фермента гепаран-N-сульфатазы у пациентов с МПС IIIA на ранней стадии заболевания (NCT02060526) и продолжается исследование длительно проводимой интратекальной ФЗТ у пациентов с данным типом МПС (NCT01299727) [29].

Применение модифицированного фермента для доставки в центральную нервную систему

С целью рецепторопосредованного пересечения ГЭБ предложено использование эндогенных пептидов или моноклональных антител, связанных с ферментами или генами, так называемых молекулярных троянских коней [9]. В экспериментах с введением белков, содержащих моноклональные антитела к человеческому рецептору инсулина, опосредующие преодоление ГЭБ, и один из лизосомных ферментов (идуронат-2-сульфатазу или N-сульфоглюкозамин сульфогидролазу), макакам-резусам, было продемонстрировано проникновение данных соединений в клетки головного мозга животных в достаточных концентрациях [31, 32].

Трансплантация костного мозга

В исследованиях на животных показано, что гемопоэтические стволовые клетки способны проникать через ГЭБ и быть источником обновления микроглиальных клеток ЦНС [8, 33]. В связи с этим были предприняты попытки трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с целью восстановления утраченной функции непосредственно в костном мозге и клетках, происходящих из костного мозга, локализующихся в других тканях, в т.ч. в клетках микроглии. При тяжелой форме МПС I трансплантация гемопоэтических стволовых клеток способна остановить прогрессирование нейродегенеративного процесса или замедлить регресс психического развития у детей в возрасте до 18–24 мес жизни с незначительными когнитивными нарушениями, имеющимися на момент трансплантации [9, 10]. Однако трудности подбора донора, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и осложнений миелоаблативной терапии с высоким риском летального исхода заставляют искать альтернативные терапевтические подходы [9, 10, 34]. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с МПС II и III свидетельствует о неэффективности этого метода лечения в отношении нейродегенеративного процесса [9, 35, 36].

¹ Здесь и далее по тексту приведены регистрационные номера клинических исследований.

Клеточная и генная терапия

Еще одним разрабатываемым методом лечения нейропатических МПС является генная терапия, способная обеспечить непрерывное поступление терапевтического белка в головной мозг. Существуют 2 основных способа доставки гена в организм — *in* и *ex vivo* [8].

Генная терапия *in vivo*

При генной терапии *in vivo* печень используют в качестве «депо», обеспечивающего периферические органы терапевтическим белком. В экспериментах на животных для трансдукции клеток печени применяют аденоассоциированные, ретро- и лентивирусные векторы. В результате клетки печени продуцируют и секретируют в кровоток большое количество фермента, который впоследствии через взаимодействие с маннозо-6-фосфатным рецептором захватывается клетками органов. Эффективность этого метода в отношении коррекции и предотвращения патологических изменений в соматических клетках и внутренних органах была описана на экспериментальных животных моделях МПС [4, 8, 10].

В некоторых исследованиях с использованием внутривенного введения аденоассоциированного (AAV8) и лентивирусного векторов, а также других способов доставки гена в клетки печени (гидродинамических инъекций плазмид; микроциркулярной ДНК, представляющей собой плазмиду, лишенную некоторых бактериальных последовательностей ДНК; транспозона «спящая красавица», способного к интеграции в геном клеток хозяина) продемонстрирована возможность уменьшения степени выраженности патологических изменений не только в соматических клетках, но и в тканях головного мозга экспериментальных животных моделей МПС I, IIIA и VII [4, 37, 38]. По мнению некоторых исследователей, механизм данного явления может быть связан с проникновением через ГЭБ непрерывно синтезируемого на периферии фермента, преодолением вирусным вектором незрелого ГЭБ или несостоятельностью ГЭБ в связи с течением воспалительного процесса у используемых лабораторных животных [8, 10].

В недавних исследованиях на экспериментальных животных была показана возможность непосредственной трансдукции клеток ЦНС и, соответственно, повышения активности фермента в клетках головного мозга при внутривенном введении аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 9 (AAV9), экспрессирующего фермент α -N-ацетилглюкозаминидазу, дефицит которого приводит к развитию МПС IIIB [39].

Долговременный анализ переноса некоторых генов позволил установить возникновение иммунного ответа, приводящего к элиминации трансдуцированных (генетически измененных) клеток и/или потере активности фермента [40]. Однако в других исследованиях продемонстрировано, что возникновение иммунного ответа может быть предотвращено при использовании специфических для гепатоцитов промоторов, ограничивающих экспрессию трансгенов паренхиматозными клетками печени и предотвращающих их экспрессию в антигенпрезентирующих клетках, а также с помощью других методов доставки гена в печень, например при введении микроциркулярной ДНК в сочетании с иммуномодулирующей терапией [8, 10, 38].

Несмотря на результаты некоторых экспериментов, описывающих возможность уменьшения выраженности патологических изменений в ЦНС, исследователи полагают, что секретируемые в кровоток лизосомные ферменты при трансдукции гена в клетки печени не способны преодолевать ГЭБ. Данный факт положил начало исследованиям интракраниального введения вирусных векторов [8, 10]. Исследования интракраниальной генной терапии с применением аденоассоциированных, аденовирусных и лентивирусных векторов на экспериментальных животных моделях МПС I, III и VII продемонстрировали возможность распределения и экспрессии вирусных векторов, увеличение активности дефицитного фермента в головном мозге, предотвращение и исчезновение отложений первичного субстрата, GM2- и GM3-ганглиозидов, уменьшение степени выраженности нейропатологических проявлений, улучшение некоторых поведенческих и когнитивных характеристик экспериментальных животных [41–43]. Опыт интратекального введения AAV9 кошачьим моделям МПС I также продемонстрировал коррекцию биохимических и гистологических характеристик ЦНС у экспериментальных животных [44].

Исследования сочетанного внутривенного и интрацестерального введения вирусных векторов свидетельствуют о возможности достижения положительных результатов. Н. Фу и соавт. показано, что комбинация внутривенного и интрацестерального введения AAV-вектора мышинной модели МПС IIIB приводит к увеличению продолжительности жизни, значительному уменьшению поведенческих нарушений и коррекции патологических изменений в ЦНС и соматических тканях [45].

Помимо механизма «кросс-коррекции», в основе эффективности терапии с использованием вирусных векторов лежит способность некоторых из них подвергаться ретроградному аксональному транспорту, что в свою очередь приводит к вторичной трансдукции и экспрессии фермента в отдаленных областях [10].

В целом, на доклиническом уровне применение методов переноса генов демонстрирует многообещающие результаты, однако возможность получения достаточного количества секретируемого фермента для достижения отдаленных от места инъекции областей большего по объему головного мозга человека до сих пор представляется сомнительной [4, 8, 9]. Кроме того, требуется дальнейшая тщательная проработка многих аспектов эффективности и безопасности данного метода лечения, включающих риск активации онко-, лейкомо- и мутагенеза, нарушения транскрипции и экспрессии генов, находящихся в непосредственной близости к встраиваемым вирусным векторам [4, 9, 10].

Клиническое исследование генной терапии

Результаты первого клинического применения генной терапии у пациентов с МПС были опубликованы в июне 2014 г. В I/II фазу клинического исследования интрацестерального введения аденоассоциированного вирусного вектора серотипа rh.10, несущего гены гепаран-N-сульфамидазы (SGSH) и модифицирующего фактора сульфатаз (SUMF1), были включены 4 пациента с МПС IIIB. Возраст 3 пациентов с наличием признаков атрофии головного мозга на момент начала исследования варьи-

ровал от 5,5 до 6 лет, возраст 4-го пациента составлял 2 года 8 мес. Введение вирусного вектора проводили в сочетании с иммуносупрессирующей терапией микофенолатом мофетилем и такролимусом. Данные о безопасности данной терапии, включающие сведения о состоянии пациентов во время лечения и в течение последующего года наблюдения, свидетельствуют о хорошей переносимости, отсутствии побочных эффектов, связанных с введением вирусного вектора, а также об отсутствии увеличения числа инфекционных заболеваний и токсичности, связанной с применением иммуносупрессирующих препаратов. По данным нейропсихологического исследования отмечалось незначительное улучшение показателей поведения, внимания и сна; данные магнитно-резонансной томографии показали нарастание атрофии головного мозга у 2 пациентов и отсутствие динамических изменений у 2 других детей. Наибольший положительный эффект на нейрокогнитивные характеристики продемонстрирован у самого младшего пациента [46]. С целью уточнения отдаленного эффекта, а также безопасности ранее проведенной генной терапии наблюдения за данными пациентами продолжается (NCT02053064) [29].

Генная терапия *ex vivo*

В связи с удовлетворительными результатами, полученными при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным с лизосомными болезнями накопления, одним из перспективных путей лечения считается генная терапия с применением гемопоэтических стволовых клеток. При генной терапии *ex vivo* производится трансфекция гена в аутологичные стволовые клетки, которые впоследствии снова вводят пациенту [8, 10].

Воздействие генной терапии с использованием гемопоэтических стволовых клеток на центральную и периферическую нервную систему основано на последовательном замещении эндогенных микроглиальных клеток и эндоневральных макрофагов генетически модифицированными гемопоэтическими стволовыми клетками, обеспечивающими резидентные нервные клетки дефицитным ферментом по механизму «кросс-коррекции», предотвращающими активацию микроглии и, соответственно, уменьшающими степень выраженности воспалительных и нейродегенеративных изменений [10].

Стратегия переноса генов, направленная на коррекцию генетического дефекта в гемопоэтических стволовых клетках, имеет значительные преимущества перед традиционной аллогенной трансплантацией стволовых клеток. Использование для генной терапии *ex vivo* аутологичных клеток позволяет снизить риск заболеваемости и смертности, связанный с введением чужеродного трансплантата, избежать реакции «трансплантат против хозяина» и характерной для генной терапии активации мутагенеза. Более того, при применении генетически модифицированных клеток возможно достижение более высокого уровня экспрессии фермента и, соответственно, большей терапевтической эффективности по сравнению с использованием клеток дикого типа [8–10].

Эффективность данного метода лечения была изучена на многих животных моделях лизосомных болезней накопления, в т.ч. МПС II и III. A. Langford-Smith и соавт. продемонстрировали нормализацию содержания гепа-

рансульфата в головном мозге, уменьшение степени выраженности нейровоспалительных проявлений, улучшение поведенческих характеристик экспериментальных мышинных моделей МПС IIIA после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, трансдуцированных *ex vivo* лентивирусным вектором, экспрессирующим сульфамидазу [47]. В другом опыте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором, экспрессирующим идуронат-2-сульфатазу, мышинным моделям МПС II зафиксировано повышение активности фермента в ЦНС, уменьшение отложений ГАГ и вторичных продуктов нарушенного метаболизма в головном мозге экспериментальных животных [48].

Нейрональные стволовые клетки

Нейрональные стволовые клетки — примордиальные нейтральные клетки нервной системы. Основные свойства нейрональных стволовых клеток — способность к самообновлению в течение жизни, мультипотентность (т.е. способность дифференцироваться в нейроны, астроциты, олигодендроциты) и возможность заселять развивающиеся и замещать дегенерирующие нейрональные области. В связи с данными свойствами применение нейрональных стволовых клеток представляется привлекательным терапевтическим подходом [4, 10]. В нескольких экспериментах продемонстрировано, что трансплантация нейрональных стволовых клеток и клеток-предшественников в желудочки головного мозга экспериментальных мышинных моделей МПС VII приводит к миграции клеток на значительные от места инъекции расстояния, приживлению донорских клеток на всем протяжении нейроаксиса, уменьшению/коррекции лизосомных отложений субстрата в нейрональных и глиальных клетках, улучшению поведенческих характеристик экспериментальных животных [49–51]. Однако инвазивность данной процедуры, этические вопросы, касающиеся источника донорских клеток, в частности использования человеческих эмбрионов, и необходимость повсеместного и длительного замещения лизосомного белка в большем по объему головном мозге человека препятствуют внедрению данного терапевтического метода [8, 10].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ШАПЕРОНЫ

При генетически обусловленных заболеваниях миссенс-мутации и некоторые делеции внутри рамки считывания приводят к аномальному фолдингу белка (организации полипептидной цепи в пространственную структуру), его последующей нестабильности, уменьшению активности фермента и неправильному «маршруту» белка в клетке, не затрагивая при этом (или затрагивая минимально) функционально-значимые домены мутантного полипептида (активный или рецепторсвязывающий сайты). Молекулярные шапероны, обладающие низкой молекулярной массой, могут быть использованы для коррекции данного нарушения. Шапероны являются частью клеточной системы контроля правильности синтеза белков. В естественных условиях они восстанавливают нативную конформацию аномальных белков, таким образом препятствуя их преждевременному распаду и обеспечивая доставку белка в лизосомы. Шапероны могут проникать через ГЭБ и распределяться в тканях, что представляет

особый интерес для терапии лизосомных болезней накопления с вовлечением ЦНС. Один из основных недостатков лечения фармакологическими шаперонами — возможность воздействия только на ограниченный спектр мутаций [4, 8, 9]. В опытах *in vitro* продемонстрирована возможность использования 2-ацетамидо-1,2-дидеоксиноиримицина и 6-ацетамидо-6-деоксикастаноспермина в качестве шаперонов для терапии МПС IIIB, глюкозамина — для лечения МПС IIIC [52, 53].

СЧИТЫВАНИЕ ЧЕРЕЗ СТОП-КОДОН (STOP CODON READ THROUGH, SCRT)

Метод SCRT основан на подавлении терминации трансляции путем добавления случайной аминокислоты в позицию преждевременного стоп-кодона и обеспечения таким образом полной трансляции белка. Основными препаратами, используемыми с целью обеспечения считывания через стоп-кодон, являются аминогликозиды, механизм действия которых основан на повышении частоты инсерций аминокислот в области преждевременных стоп-кодонов и, соответственно, обеспечении продолжения трансляции на рибосоме [4].

Учитывая роль значительного числа нонсенс-мутаций в генезе МПС, препараты, обладающие способностью подавления преждевременных стоп-кодонов, представляют собой один из альтернативных подходов к лечению. В первом исследовании SCRT для терапии МПС I была описана способность гентамицина восстанавливать активность α -L-идуронидазы (IDUA) до 2,8% от нормального уровня, уменьшать внутриклеточное содержание ГАГ и вакуолизацию лизосом в фибробластах, гетерозиготных по нонсенс-мутациям *p.Q70X* и *p.W402X* [4, 54]. Недавние исследования, проведенные D. Wang и соавт., также продемонстрировали большую эффективность синтетического аминогликозида NB 84 по сравнению с другими аминогликозидами в обеспечении считывания через стоп-кодон для подавления мутации *p.W392X* в гене α -L-идуронидазы в эмбриональных фибробластах мышинной модели МПС I-H [55]. Дальнейшие исследования данного метода на мышинных моделях *in vivo* показали снижение экскреции и накопления ГАГ в различных тканях и органах, в т.ч. в головном мозге [56]. Основными преимуществами метода являются возможность перорального приема препаратов и их способность проникать через ГЭБ [4].

СУБСТРАТРЕДУЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Основной задачей субстратредуцирующей терапии при МПС является снижение интенсивности образования ГАГ за счет ингибирования ферментов, необходимых для их синтеза. Субстратредуцирующая терапия предполагает использование молекул с низкой молекулярной массой, способных пересекать ГЭБ и достигать ЦНС. Для успешного применения данного вида лечения необходимо наличие остаточной активности фермента, обеспечивающей расщепление оставшегося количества накапливаемого субстрата [4, 10].

Терапия изофлавонами

Эффективным методом нарушения синтеза ГАГ и, соответственно, редукции отложений субстрата в клетках пациентов с МПС, по данным исследований, является терапия

генистеином (4',5,7-тригидроксиизофлавоном), предполагаемым механизмом действия которого считается ингибирование активности тирозинспецифичной протеинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, оказывающей влияние на экспрессию генов, кодирующих ферменты, ответственные за синтез ГАГ [8, 27].

Опыты на мышинных моделях МПС II и III подтверждают возможность генистеина приводить к редукции отложенного гепарансульфата в печени и головном мозге животных, а также демонстрируют коррекцию поведенческих нарушений при его длительном применении [27, 57]. В недавних исследованиях *in vitro* также показана возможность других флавоноидов и их комбинаций приводить к уменьшению интенсивности синтеза ГАГ [8].

В клинических испытаниях с применением генистеина в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки отмечено уменьшение частоты развития инфекционных осложнений и гастроинтестинальных проявлений, улучшение морфологии волос. Однако данные о влиянии генистеина на неврологический дефицит, когнитивные функции и экскрецию ГАГ мочи весьма противоречивы [27, 58]. Следует, тем не менее, отметить, что большинство исследований по изучению эффективности генистеина были открытыми, и единственное контролируемое исследование не продемонстрировало улучшения функций ЦНС [4].

Некоторые исследователи считают обоснованным применение высоких доз препарата, достигающих 160 мг/кг в сут. В исследовании с использованием синтетического генистеина в дозе 150 мг/кг в сут в течение 12 мес у 2 из 18 пациентов отмечался регресс показателей по шкале инвалидизации в течение периода наблюдения. Кроме того, у 2 пациентов мужского пола было зафиксировано увеличение молочных желез, у 2 субъектов женского пола — транзиторное нарушение менструального цикла. По мнению авторов, данные нежелательные явления следует отнести к легкому эстрогеноподобному действию генистеина [4]. Однако, по мнению других исследователей, наблюдаемые изменения могут быть связаны с описанным при МПС III преждевременным половым развитием центрального генеза [59].

Результаты исследований последних лет ставят под сомнение эффективность и безопасность использования генистеина. Так, по данным S.D. Kingma и соавт., применение генистеина на клеточной модели МПС I привело к увеличению содержания ГАГ в исследуемых фибробластах и хондроцитах [60]. В эксперименте на мышинных моделях МПС I применение высоких доз генистеина, соответствующих 160 мг/кг в сут, в течение 8 нед вызвало уменьшение длины тела и бедра, а также развитие паховых грыж и/или гидроцеле у 60% экспериментальных животных [61]. Кроме того, в опытах *in vitro* с использованием лейкоцитов пациентов с МПС IVA отмечено повреждающее действие генистеина на структуру ДНК [62].

В настоящее время, учитывая недостаточность данных об эффективности и безопасности, лекарственные препараты, содержащие генистеин, не зарегистрированы для применения при МПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты научного прогресса последнего десятилетия позволяют надеяться на скорое внедрение в кли-

ническую практику эффективных способов лечения нейропатических МПС. Однако основными ограничениями клинических исследований новых методов терапии до настоящего времени являются недостаточное число пациентов, клиническая гетерогенность симптомов, отсутствие консенсуса о необходимой продолжитель-

ности исследований. По-прежнему недостаточно данных о естественном течении заболевания, что диктует необходимость детального изучения манифестации и прогрессирования неврологических симптомов с применением доступных в настоящее время инструментальных и нейробиологических методов обследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds.). New York: McGraw-Hill. 2001. P. 3421–3452.
- Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children, Third Edition. McGraw-Hill. 2006. 542 p.
- Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., Badrinath S., Liao A., Langford-Smith A., Cooper J.D., Jones S.A., Wraith J.E., Wynn R.F., Merry C.L., Bigger B.W. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 35787.
- Giugliani R., Federhen A., Silva A.A., Bittar C.M., de Souza C.F., Netto C.B., Mayer F.Q., Baldo G., Matte U. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Res. Rep. Endocr. Dis*. 2012; 2: 53–64.
- Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат. 2005. 364 с.
- Al Sawaf S., Mayatepek E., Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2008; 31 (4): 473–480.
- Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *Am. J. Neuroradiol*. 2013; 34 (1): 5–13.
- Arfi A., Richard M., Scherman D. Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease. 2012. URL: <http://www.intechopen.com/books/latest-findings-in-intellectual-and-developmental-disabilities-research/innovative-therapeutic-approaches-for-improving-patient-life-condition-with-a-neurological-lysosomal> (Available: 25.03.2015).
- Mehta A., Winchester B. Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide. NY: Wiley-Blackwell. 2012. 198 p.
- Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. Lysosomal Storage Disorders. Berlin: Springer. 2007. 564 p.
- Arfi A., Richard M., Gandolphe C., Bonnefont-Rousselot D., Therond P., Scherman D. Neuroinflammatory and oxidative stress phenomena in MPS IIIA mouse model: the positive effect of long-term aspirin treatment. *Mol. Genet. Metab*. 2011; 103 (1): 18–25.
- McGlynn R., Dobrenis K., Walkley S.U. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. *J. Comp. Neurol*. 2004; 480 (4): 415–426.
- Kniesel U., Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2000; 20 (1): 57–76.
- Wilhelm I., Fazakas C., Krizbai I.A. In vitro models of the blood-brain barrier. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2011; 71 (1): 113–128.
- Garbuzova-Davis S., Mirtyl S., Sallot S.A., Hernandez-Ontiveros D.G., Haller E., Sanberg P.R. Blood-brain barrier impairment in MPS III patients. *BMC Neurol*. 2013; 13: 174.
- Valstar M.J., Marchal J.P., Grootenhuys M., Colland V., Wijburg F.A. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J. Rare Dis*. 2011; 6: 43.
- Blobel G. Christian de Duve (1917–2013). Biologist who won a Nobel prize for insights into cell structure. *Nature*. 2013; 498: 300.
- Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Каркашадзе Г.А., Вашакмадзе Н.Д., Подклетнова Т.В. Ферментозаместительная терапия у детей с мукополисахаридозами в России: особенности организации, внедрение, перспективы. *Фарматека*. 2013; 11: 45–50.
- Ou L., Herzog T., Koniar B.L., Gunther R., Whitley C.B. High-dose enzyme replacement therapy in murine Hurler syndrome. *Mol. Genet. Metab*. 2014; 111 (2): 116–122.
- Ahn S.Y., Chang Y.S., Sung D.K., Ko A.R., Kim C.H., Yoo D.K., Lim K.H., Sohn Y.B., Jin D.K., Park W.S. High-dose enzyme replacement therapy attenuates cerebroventriculomegaly in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *J. Hum. Genet*. 2013; 58 (11): 728–733.
- Kan S.H., Aoyagi-Scharber M., Le SQ., Vincelette J., Ohmi K., Bullens S., Wendt D.J., Christianson T.M., Tiger P.M., Brown J.R., Lawrence R., Yip B.K., Holtzinger J., Bagri A., Crippen-Harmon D., Vondrak K.N., Chen Z., Hague C.M., Woloszynek J.C., Cheung D.S., Webster K.A., Adintori E.G., Lo M.J., Wong W., Fitzpatrick P.A., LeBowitz J.H., Crawford B.E., Bunting S., Dickson P.I., Neufeld E.F. Delivery of an enzyme-IGFII fusion protein to the mouse brain is therapeutic for mucopolysaccharidosis type IIIB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (41): 14870–14875.
- Vite C.H., Wang P., Patel R.T., Walton R.M., Walkley S.U., Sellers R.S., Ellinwood N.M., Cheng A.S., White J.T., O'Neill C.A., Haskins M. Biodistribution and pharmacodynamics of recombinant human alpha-L-iduronidase (rhIDU) in mucopolysaccharidosis type I-affected cats following multiple intrathecal administrations. *Mol. Genet. Metab*. 2011; 103 (3): 268–274.
- Sohn Y.B., Lee J., Cho S.Y., Kim S.J., Ko A.R., Nam M.H., Jin D.K. Improvement of CNS defects via continuous intrathecal enzyme replacement by osmotic pump in mucopolysaccharidosis type II mice. *Am. J. Med. Genet. A*. 2013; 161A (5): 1036–1043.
- Munoz-Rojas M.V., Vieira T., Costa R., Fagundes S., John A., Jardim L.B., Vedolin L.M., Raymundo M., Dickson P.I., Kakkis E., Giugliani R. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am. J. Med. Genet. A*. 2008; 146 A (19): 2538–2544.
- Munoz-Rojas M.V., Horovitz D.D., Jardim L.B., Raymundo M., Llerena J.C. (Jr.), de Magalhaes Tde S., Vieira T.A., Costa R., Kakkis E., Giugliani R. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Mol. Genet. Metab*. 2010; 99 (4): 346–350.
- Dickson P.I., Hanson S., McEntee M.F., Vite C.H., Vogler C.A., Mlikotic A., Chen A.H., Ponder K.P., Haskins M.E., Tippin B.L., Le S.Q., Passage M.B., Guerra C., Dierenfeld A., Jens J., Snella E., Kan S.H., Ellinwood N.M. Early versus late treatment of spinal cord compression with long-term intrathecal enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis type I. *Mol. Genet. Metab*. 2010; 101 (2–3): 115–122.
- Delgadillo V., O'Callaghan Mdel M., Artuch R., Montero R., Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2011; 34 (5): 1039–1044.
- Vera M., Le S., Kan S.H., Garban H., Naylor D., Mlikotic A., Kaitila I., Harmatz P., Chen A., Dickson P. Immune response to intrathecal enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I patients. *Pediatr. Res*. 2013; 74 (6): 712–720.
- ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. URL: <http://clinicaltrials.gov> (Available: 24.05.2015).
- Muenzer J., Hendriksz C.J., Fan Z., Vijayaraghavan S., Perry V., Santra S., Solanki G.A., Mascelli M.A., Pan L., Wang N., Sciarappa K., Barbier A.J. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet. Med*. 2015. Epub ahead of print. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25834948> (Available: 24.06.2015).

31. Lu J.Z., Boado R.J., Hui E.K., Zhou Q.H., Pardridge W.M. Expression in CHO cells and pharmacokinetics and brain uptake in the Rhesus monkey of an IgG-iduronate-2-sulfatase fusion protein. *Biotechnol. Bioeng.* 2011; 108 (8): 1954–1964.
32. Boado R.J., Lu J.Z., Hui E.K., Pardridge W.M. Insulin receptor antibody-sulfamidase fusion protein penetrates the primate blood-brain barrier and reduces glycosaminoglycans in Sanfilippo type A cells. *Mol. Pharm.* 2014; 11 (8): 2928–2934.
33. Valstar M.J., Ruijter G.J., van Diggelen O.P., Poorthuis B.J., Wijburg F.A. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31 (2): 240–252.
34. Saudubray J., van den Berghe J., Walter J.H. Inborn Metabolic Diseases, 5th Edn. Berlin: Springer. 2012. 660 p.
35. Annibaldi R., Caponi L., Morganti A., Manna M., Gabrielli O., Ficcidenti A. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II), severe phenotype: long term follow-up on patients undergone to hematopoietic stem cell transplantation. *Minerva Pediatr.* 2013; 65 (5): 487–496.
36. Welling L., Marchal J.P., van Hasselt P., van der Ploeg A.T., Wijburg F.A., Boelens J.J. Early Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cell Transplantation Does Not Prevent Neurological Deterioration in Mucopolysaccharidosis Type III. *JIMD Rep.* 2015; 18: 63–68.
37. Quiviger M., Arfi A., Mansard D., Delacotte L., Pastor M., Scherman D., Marie C. High and prolonged sulfamidase secretion by the liver of MPS-IIIa mice following hydrodynamic tail vein delivery of antibiotic-free pFAR4 plasmid vector. *Gene Ther.* 2014; 21 (12): 1001–1007.
38. Osborn M.J., McElmurry R.T., Lees C.J., DeFeo A.P., Chen Z.Y., Kay M.A., Naldini L., Freeman G., Tolar J., Blazar B.R. Minicircle DNA-based gene therapy coupled with immune modulation permits long-term expression of α -L-iduronidase in mice with mucopolysaccharidosis type I. *Mol. Ther.* 2011; 19 (3): 450–460.
39. Murrey D.A., Naughton B.J., Duncan F.J., Meadows A.S., Ware T.A., Campbell K.J., Bremer W.G., Walker C.M., Goodchild L., Bolon B., La Perle K., Flanigan K.M., McBride K.L., McCarty D.M., Fu H. Feasibility and safety of systemic rAAV9-hNAGLU delivery for treating mucopolysaccharidosis IIIB: toxicology, biodistribution, and immunological assessments in primates. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* 2014; 25 (2): 72–84.
40. Di Domenico C., Villani G.R., Di Napoli D., Reyero E.G., Lombardo A., Naldini L., Di Natale P. Gene therapy for a mucopolysaccharidosis type I murine model with lentiviral-IDUA vector. *Hum. Gene Ther.* 2005; 16 (1): 81–90.
41. McIntyre C., Derrick-Roberts A.L., Byers S., Anson D.S. Correction of murine mucopolysaccharidosis type IIIa central nervous system pathology by intracerebroventricular lentiviral-mediated gene delivery. *J. Gene Med.* 2014; 16 (11–12): 374–387.
42. Janson C.G., Romanova L.G., Leone P., Nan Z., Belur L., McIvor R.S., Low W. Comparison of Endovascular and Intraventricular Gene Therapy With Adeno-Associated Virus- α -L-iduronidase for Hurler Disease. *Neurosurgery.* 2014; 74 (1): 99–111.
43. Ariza L., Gimenez-Llort L., Cubizolle A., Pages G., Garcia-Lareu B., Serratrice N., Cots D., Thwaite R., Chillon M., Kremer E.J., Bosch A. Central nervous system delivery of helper-dependent canine adenovirus corrects neuropathology and behavior in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Hum. Gene Ther.* 2014; 25 (3): 199–211.
44. Hinderer C., Bell P., Gurda B.L., Wang Q., Louboutin J.P., Zhu Y., Bagel J., O'Donnell P., Sikora T., Ruane T., Wang P., Haskins M.E., Wilson J.M. Intrathecal gene therapy corrects CNS pathology in a feline model of mucopolysaccharidosis I. *Mol. Ther.* 2014; 22 (12): 2018–2027.
45. Fu H., Kang L., Jennings J.S., Moy S.S., Perez A., Dirosario J., McCarty D.M., Muenzer J. Significantly increased lifespan and improved behavioral performances by rAAV gene delivery in adult mucopolysaccharidosis IIIB mice. *Gene Ther.* 2007; 14 (14): 1065–1077.
46. Tardieu M., Zerah M., Husson B., de Bournonville S., Deiva K., Adamsbaum C., Vincent F., Hocquemiller M., Broissand C., Furlan V., Ballabio A., Fraldi A., Crystal R.G., Baugnon T., Roujeau T., Heard J.M., Danos O. Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIa disease: results of a phase I/II trial. *Hum. Gene Ther.* 2014; 25 (6): 506–516.
47. Langford-Smith A., Wilkinson F.L., Langford-Smith K.J., Holley R.J., Sergijenko A., Howe S.J., Bennett W.R., Jones S.A., Wraith J., Merry C.L., Wynn R.F., Bigger B.W. Hematopoietic stem cell and gene therapy corrects primary neuropathology and behavior in mucopolysaccharidosis IIIa mice. *Mol. Ther.* 2012; 20 (8): 1610–1621.
48. Wakabayashi T., Shimada Y., Akiyama K., Higuchi T., Fukuda T., Kobayashi H., Eto Y., Ida H., Ohashi T. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Neuropathic Phenotype in Murine Model of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum. Gene Ther.* 2015; 26 (6): 357–366.
49. Snyder E.Y., Taylor R.M., Wolfe J.H. Neural progenitor cell engraftment corrects lysosomal storage throughout the MPS VII mouse brain. *Nature.* 1995; 374 (6520): 367–370.
50. Meng X.L., Shen J.S., Ohashi T., Maeda H., Kim S.U., Eto Y. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. *J. Neurosci. Res.* 2003; 74 (2): 266–277.
51. Fukuhara Y., Li X.K., Kitazawa Y., Inagaki M., Matsuoka K., Kosuga M., Kosaki R., Shimazaki T., Endo H., Umezawa A., Okano H., Takahashi T., Okuyama T. Histopathological and behavioral improvement of murine mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells. *Mol. Ther.* 2006; 13 (3): 548–555.
52. De Ruijter J., Valstar M.J., Wijburg F.A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo Syndrome): emerging treatment strategies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12 (6): 923–930.
53. Feldhammer M., Durand S., Pshezhetsky A.V. Protein misfolding as an underlying molecular defect in mucopolysaccharidosis III type C. *PLoS One.* 2009; 4 (10): 7434.
54. Keeling K.M., Brooks D.A., Hopwood J.J., Li P., Thompson J.N., Bedwell D.M. Gentamicin-mediated suppression of Hurler syndrome stop mutations restores a low level of alpha-L-iduronidase activity and reduces lysosomal glycosaminoglycan accumulation. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10 (3): 291–299.
55. Wang D., Belakhov V., Kandasamy J., Baasov T., Li S.C., Li Y.T., Bedwell D.M., Keeling K.M. The designer aminoglycoside NB84 significantly reduces glycosaminoglycan accumulation associated with MPS I-H in the Idua-W392X mouse. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105 (1): 116–125.
56. Gunn G., Dai Y., Du M., Belakhov V., Kandasamy J., Schoeb T.R., Baasov T., Bedwell D.M., Keeling K.M. Long-term nonsense suppression therapy moderates MPS I-H disease progression. *Mol. Genet. Metab.* 2014 Mar; 111 (3): 374–81.
57. Friso A., Tomanin R., Salvalaio M., Scarpa M. Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II. *Brit. J. Pharmacol.* 2010; 159 (5): 1082–1091.
58. Piotrowska E., Jakobkiewicz-Banecka J., Maryniak A., Tylki-Szymanska A., Puk E., Liberek A., Wegrzyn A., Czartoryska B., Slominska-Wojewodzka M., Wegrzyn G. Two-year follow-up of Sanfilippo Disease patients treated with a genistein-rich isoflavone extract: assessment of effects on cognitive functions and general status of patients. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (4): 196–202.
59. Jurecka A., Tylki-Szymanska A. Gynecomastia in MPS IIIa boys: related to treatment or precocious puberty? *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111 (2): 61–62.
60. Kingma S.D., Wagemans T., IJlst L., Wijburg F.A., van Vlies N. Genistein increases glycosaminoglycan levels in mucopolysaccharidosis type I cell models. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37 (5): 813–821.
61. Kingma S.D., Wagemans T., IJlst L., Seppen J., Gijbels M.J., Wijburg F.A., van Vlies N. Adverse Effects of Genistein in a Mucopolysaccharidosis Type I Mouse Model. *JIMD Rep.* 2015. Epub ahead of print. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854773> (Available: 24.06.2015).
62. Negretto G.W., Deon M., Burin M., Biancini G.B., Ribas G., Garcia S.C., Goethel G., Fracasso R., Giugliani L., Giugliani R., Vargas C.R. In vitro effect of genistein on DNA damage in leukocytes from mucopolysaccharidosis IVA patients. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111 (2): 205–208.

Н.Ю. Крутикова, А.Г. Виноградова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Болезнь Легга–Кальве–Пертеса

Контактная информация:

Крутикова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии Смоленского государственного медицинского университета

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7 (4812) 38-49-54, **e-mail:** krutnad@mail.ru

Статья поступила: 27.04.2015 г., **принята к печати:** 28.10.2015 г.

Болезнь Легга–Кальве–Пертеса — форма патологии бедренной кости и тазобедренного сустава, относящаяся к группе остеохондропатий. Болезнь является результатом нарушения кровоснабжения и питания суставного хряща, приводящим к некрозу головки бедренной кости. Этиология болезни пока однозначно не установлена. Разрушение хряща и костной ткани головки бедренной кости происходит постепенно и наиболее часто выявляется у детей в возрасте старше 5 лет. Поскольку определение групп риска по этому заболеванию сопряжено с трудностями, часто пациенты обращаются за помощью уже в разгар клинических проявлений, когда деструкция кости значительна. Позднее обращение ведет к развитию стойкой деформации головки бедренной кости, увеличивая продолжительность лечения и снижая качество жизни пациентов. В статье изложены данные современной литературы об основных концепциях возникновения патологии, ее эпидемиологических и клинических особенностях, диагностических и лечебных мероприятиях.

Ключевые слова: дети, распространенность, остеохондропатия, головка бедренной кости.

(Для цитирования: Крутикова Н.Ю., Виноградова А.Г. Болезнь Легга–Кальве–Пертеса. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 548–552. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1437)

548

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Легга–Кальве–Пертеса — форма патологии бедренной кости и тазобедренного сустава, основа патогенеза которой заключается в нарушении кровоснабжения головки бедренной кости с постепенным развитием ее некроза.

История изучения остеохондропатии головки бедренной кости насчитывает более 100 лет. В начале XX в. независимо друг от друга ученые A.Th. Legg, J. Calve и G. Perthes практически одновременно описали клинические случаи заболевания головки бедренной кости. G. Perthes заключил, что причина болезни кроется в инфекционном агенте [1]. В разное время были выдвинуты теории статических моментов, паратуберкулезных и парасифилитических процессов, авитаминоза, поздних рахитов, нарушений местной симпатической иннервации внутрикостных сосудов головки, приводящих к спазму их стенок, однако все они были опровергнуты впоследствии, поскольку не нашли достаточного практического подтверждения [2].

В 1994 г. С. Glueck и соавт. обратили внимание на роль аномалии коагуляции крови в патофизиологии болезни Легга–Кальве–Пертеса. В основе этой теории лежит мутация фактора V системы гемостаза и, как результат, гиперкоагуляция белков крови [3, 4]. По сообщениям бразильских исследователей, именно лейденская мутация была единственным наследуемым фактором риска болезни Легга–Кальве–Пертеса, поскольку в бразильской популяции имеется гетерозиготность по фактору V [5]. K. Szepesi из Дебреценского университета (Венгрия) проводил изучение тромбофилии как причины болезни Пертеса, изучая коагуляционные параметры у 47 пациентов. Он установил, что наиболее тяжелые формы болезни регистрируются при гомозиготности по фактору V [6].

Многие ученые склоняются к роли генетического фактора в развитии заболевания [7, 8]. Так, была изучена частота встречаемости болезни Пертеса в поколениях семьи, зависимость между родственной связью,

N.Yu. Krutikova, A.G. Vinogradova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Legg–Calve–Perthes Disease

Legg–Calve–Perthes disease is a form of femur and hip joint pathology that belongs to the osteochondropathy group. The disease is caused by disorders of blood circulation and nutrition of articular cartilage leading to necrosis of the femoral head. The etiology of the disease has not been clearly established yet. The destruction of the cartilage and bone tissue of the femoral head occurs gradually and is most often diagnosed in children over 5 years old. Since the identification of groups at risk for this disease is difficult, patients often seek help at the height of clinical manifestations, when the bone destruction is quite significant. Late treatment leads to the development of resistant strains of the femoral head, increasing the duration of treatment and reducing the quality of life of patients. The article presents the data of contemporary literature on the basic concepts of the pathology, its epidemiological and clinical features, and diagnostic and therapeutic measures.

Key words: children, prevalence rate, osteochondropathy, femoral head.

(For citation: Krutikova N.Yu., Vinogradova A.G. Legg–Calve–Perthes Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 548–552. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1437)

полом и возникновением заболевания у потомства [9]. Особенно высокий процент (7,3%) обнаружен у мальчиков-сибсов при условии, что в предыдущем поколении заболевание встречалось у женщин [10].

Проводился также поиск возможной связи между активным курением женщины во время беременности и развитием заболевания. Были сделаны выводы о том, что воздействие никотина во внутриутробном периоде повышает риск развития остеохондропатии у ребенка [11]. Не могло не заинтересовать ученых наличие в анамнезе у многих пациентов травмы области тазобедренного сустава и бедра. По данным М.В. Волкова, болезнь развилась у 30% обследованных, перенесших травму [12], по сведениям В.Д. Макушина — у 45,5% [13]. Среди прочих была предложена сосудистая концепция возникновения болезни Пертеса [14]. В одном из исследований, проведенном Т. Atsumi и соавт. с использованием метода суперселективной ангиографии, изучали кровотоки в латеральных артериях эпифиза. У 68% наблюдаемых были отмечены аномалии в месте отхождения этой артерии. Авторы предполагают, что кровоснабжение латеральных артерий нарушается в самом начале заболевания, а прорастание мелких артерий на этом участке приводит к явлениям ишемии [15].

В настоящее время продолжается поиск причины болезни Пертеса. Ряд авторов склоняется к мысли о полиэтиологичности заболевания [16], поскольку каждая из теорий в отдельности не отвечает на все вопросы исследователей. Д.Б. Барсуков выделяет в своих публикациях наличие у ребенка врожденных и приобретенных факторов. К первой группе относятся диспластические изменения скелета, ко второй — воспаление в области тазобедренного сустава на фоне инфекционного заболевания, травматического повреждения. Указанные факторы ведут к компрессии малочисленных и недоразвитых сосудов извне, что и вызывает асептический некролиз головки бедренной кости [17].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клиническая манифестация болезни Легга–Кальве–Пертеса, по данным литературы, отмечается в среднем в период от 4 до 8 лет [18], но в отдельных исследованиях выявлены этнические особенности. Так, в Индии первые симптомы появляются позднее, в возрасте 9,5 лет. Самая высокая частота встречаемости зарегистрирована в странах Северной Европы и у жителей Кавказа. Значительно ниже средних значений показатели в Азии и Африке [19]. У мальчиков асептический некролиз бедренной кости встречается в 5 раз чаще, но двустороннее поражение чаще диагностируют у девочек [20]. По некоторым данным, имеется зависимость от паритета родов: с его увеличением возрастает и риск возникновения болезни Пертеса [21]. Продолжительность заболевания колеблется от 2 до 8 лет, у мальчиков процессы ремоделирования головки бедра идут в 2 раза медленнее [22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В настоящее время выделено более 20 вариантов болезни Легга–Кальве–Пертеса. Заболевание протекает в несколько стадий. Вначале возникает субхон-

дральный некроз губчатого вещества эпифиза и тканей костномозговых пространств. Клинические симптомы скудны или отсутствуют. Раньше всего у ребенка появляются жалобы на усталость во время ходьбы, хромота, боль в коленном суставе, которая исчезает в покое или во время сна. Ряд авторов, изучая проблему возникновения боли, установили, что изменяется минеральный гомеостаз, избыток кальция обуславливает спазм гладкомышечных клеток стенок артериол, что выражается болевыми ощущениями [23]. В литературе эту стадию также называют «стадия дорентгенологических изменений» [24, 25]. При исследовании сонографических показателей отмечено увеличение объема суставной жидкости в пораженном суставе в среднем на 25% по сравнению со здоровым, а при доплерографии нарастают экстравазальная компрессия артерий, огибающих шейку бедра, до 50%, объем вен — до 30% [26]. Первая стадия заболевания обратима, и при благоприятном течении (небольшой объем очага некроза и быстрое восстановление кровотока в эпифизе), заболевание может разрешиться до начала развития деформации головки бедра. Обнаружение рентгенологических признаков деформации головки бедра означает, что наступила стадия импрессионного перелома, и начался необратимый многостадийный патологический процесс [27].

Во вторую стадию наблюдается изменение реологических свойств крови [28]. Увеличено число необратимо измененных эритроцитов, в результате гемолиза которых в кровоток поступают вещества, усиливающие агрегацию эритроцитов, как результат, нарушается трансапиллярный обмен [29]. На этом этапе заболевания клиническая симптоматика становится более выраженной: появляются боль после нагрузки, хромота; объем возможных движений в суставе уменьшается, отмечается незначительная гипотрофия мышц. Головка не выдерживает обычные нагрузки, происходит импрессионный подхрящевой перелом. При помощи рентгенографии выявляют снижение высоты эпифиза и повышение его плотности в виде мелового эпифиза. Допплерографические показатели указывают на увеличение экстравазальной компрессии артерий до 50% и ускорение кровотока по венам. Ультразвуковая картина характеризуется увеличением объема суставной жидкости свыше 50%, утолщением капсулы сустава и неровностью суставного хряща [26].

В результате проникновения в утолщенную головку соединительно-тканых и хрящевых элементов с вновь образованными сосудами нарушается непрерывность субхондральной пластинки и эпифизарного хряща, т.е. наступает стадия его фрагментации. Происходит укорочение шейки бедра. Средняя продолжительность стадии — от 1,5 до 2,5 лет, течение процесса торпидное [30]. Проявления нарастают: боль и хромота приобретают постоянный характер, гипотрофия мышц увеличивается, появляется ограничение движений в сагиттальной плоскости, развивается сгибательно-приводящая контрактура в тазобедренном суставе. Рентгенологически эта стадия наиболее показательна по степени выраженности структурных изменений. Головка бедра разрушается на несколько бесструктурных участков различной формы, с неровными краями [31].

Далее постепенно усиливаются процессы репарации с образованием костной ткани в очаге некроза. Начинается следующая (четвертая) стадия — восстановления. Клинически интенсивность болевого синдрома снижается, сохраняются атрофия мышц пораженной конечности и ограничение амплитуды движений в пораженном суставе. Структура новообразованной кости становится равномерной, приближаясь к нормальной (пятая стадия — исход).

При своевременно начатом лечении частично или полностью восстанавливается и форма кости. Пациенты перестают хромать, их не беспокоит боль. Если адекватное лечение отсутствует, в 26–80% случаев формируется вторичный деформирующий артроз [32].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Прогноз исходов заболевания напрямую зависит от срока постановки диагноза и своевременности начала лечения [33], поэтому вопросы ранней диагностики сохраняют свою актуальность. Для дифференциальной диагностики рационально использовать комплекс методов: на ранних стадиях сочетать рентгенологическое и ультразвуковое исследование с магнитно-резонансной томографией, на поздних — с компьютерной томографией [34]. При подозрении на болезнь Легга–Кальве–Пертеса проводят полипозиционную рентгенографию тазобедренных суставов в прямой проекции и положении по Лаунштейну. Типичные деформации обнаруживаются через 3–6 мес от начала заболевания, соответствуя второй-третьей его стадии [30]; диагностическая значимость исследования при первой стадии весьма незначительна, поскольку превалируют гистоморфологические изменения.

Рентгенологический метод используют и для оптимизации тактики лечения. В 1971 г. A. Catterall выделил 5 «признаков риска»:

- Gage's признак, или V-образный дефект бедренной кости;
- кальцификация латеральной части эпифиза;
- латеральный подвывих в бедренном суставе;
- горизонтальное положение ростковой пластинки головки бедра;
- кисты в метафизе проксимального отдела бедренной кости [35].

Эти признаки активно используют многие исследователи [36]. На ранних стадиях в 50% случаев можно зафиксировать не менее 3 признаков [37], что позволяет проявить осторожность в отношении пациента, своевременно изменить тактику лечения и минимизировать последствия патологии.

В случае если структурные изменения в эпифизе бедренной кости не обнаружены, выполняют сравнительную денситометрию обоих тазобедренных суставов и рентгенологическое исследование их в задней проекции в режиме, визуализирующем мягкие ткани (утолщение тени капсулы, мышц) и наличие выпота в суставе [38]. В комплексной схеме диагностики применяют компьютерную томографию, позволяющую диагностировать ранние изменения плотности костных структур, взаимоотношение суставных поверхностей, а на более поздних стадиях — участки склероза, размеры и распо-

ложение кист. Также проводят послойное исследование плотности головки бедренной кости и построение гистограмм с учетом денситометрических характеристик здорового тазобедренного сустава. Активность неспецифического воспалительного процесса оценивают по степени уплотнения периартикулярных тканей и объему внутрисуставной жидкости. Компьютерная томография позволяет точно установить необходимые варианты коррекции для прекращения нагрузки на участок некроза. Для оценки возможного исхода производят расчет соотношения между зоной склероза и площадью кистозных полостей. Благоприятным признаком является преобладание склеротических участков. Среди диагностических методов широкое распространение компьютерной томографии сдерживается относительно высокой дозой облучения, которую получает пациент [39]. Необходимо также исследовать показатели гемостаза для выявления гиперкоагуляции и повышенной агрегации тромбоцитов; нормализация показателей отмечается на четвертой — пятой стадии заболевания, что служит важным диагностическим и прогностическим признаком. Магнитно-резонансная томография дает возможность визуализировать начальные изменения в структуре головки бедренной кости и состояние мягкотканного компонента [40]. Эти изменения характеризуются расширением суставной щели, наличием в ней выпота, отеком периартикулярных мягких тканей. При проведении магнитно-резонансной томографии обнаруживают изменения интенсивности сигналов без определения четких контуров в пределах субхондральной зоны с нарушением микроциркуляции в губчатом веществе и возникновением ишемии. Во вторую стадию в суставе присутствует выпот, изменение суставной капсулы в виде ее растяжения и истончения. У многих пациентов диагностируют уменьшение высоты эпифиза. Участок некроза представлен двумя компонентами: наружным (слой оссификации) и внутренним (слой гиперваскуляризированной грануляционной ткани). Третий этап заболевания отличается грибовидной деформацией и неоднородной структурой головки, очагами воспаления и фибросклероза. На завершающей стадии заболевания при выполнении магнитно-резонансной томографии определяются вдавленный перелом эпифиза, вторичные дегенеративно-дистрофические изменения с истончением суставного хряща, субхондральный фиброз и краевые костные разрастания.

Оценить кровоснабжение возможно, используя контрастные вещества, содержащие гадолиний [41], с их помощью более четко определяют зону повреждения [42]; исследуют и репаративные процессы, которые включают усиление васкуляризации, вазодилатации, улучшение капиллярной проницаемости. Ишемические и реваскуляризационные процессы обнаруживаются уже на ранних этапах, обеспечивая возможность получения информации об особенностях кровоснабжения, как и при сцинтиграфии [43], но без лучевой нагрузки, которая ограничивает использование метода. Несмотря на предложенные диагностические схемы, «золотым стандартом» распознавания болезни Пертеса остается рентгенологическое исследование [44].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение детей с болезнью Пертеса по-прежнему представляет трудность: продолжительная реабилитация и большой процент неудовлетворительных исходов способствуют поиску более рациональных подходов к терапии. С самого начала изучения болезни Пертеса было предложено 2 основных варианта лечения: консервативное и хирургическое.

Каждый вариант включает мероприятия по эффективной разгрузке сустава с целью профилактики возникновения контрактур и различных деформаций головки бедра. Хорошие результаты по восстановлению формы головки бедра связаны с возрастом: чем младше ребенок на момент начала заболевания, тем эффективнее лечение [45].

С момента постановки диагноза пациент полностью прекращает опираться на больную ногу, ему назначают строгий постельный или полупостельный режим с возможностью ограниченной ходьбы на костылях. В начале заболевания могут быть назначены противовоспалительные препараты. Используют различные ортопедические методы: постоянное лейкопластырное и манжеточное вытяжение, специальные укладки и использование ортодеза, гипсовых повязок и шин. С целью закрепления процесса восстановления сустава в течение всего периода болезни проводят лечебную гимнастику, тонизирующий массаж и электростимуляцию мышц в области тазобедренного сустава. В результате прекращается прогрессирование гипотрофии и сохраняется функциональная активность.

Для улучшения кровообращения назначают ангиопротекторы (пентоксифиллин), а препараты хондропротективного действия (глюкозамина и хондроитина сульфат) положительно влияют на состояние хрящевого компонента [27]. С целью активации обменных процессов и ускорения ремоделирования костной ткани рекомендовано комплексное санаторно-курортное лечение, отдаленные результаты которого также показывают высокую эффективность по сравнению с консервативным лечением [46].

Продолжительность консервативного лечения составляет 1–4 года, однако быстрого и эффективного резуль-

тата достичь удается не всегда: по данным литературы, лишь в 50% случаев.

В настоящее время предложено несколько видов оперативных вмешательств. Стимулирующие направлены на улучшение кровоснабжения (тоннелизация шейки бедренной кости с пересадкой аутогетеротрансплантатов). Эта группа операций наиболее эффективна на начальных стадиях заболевания, когда отсутствуют значительные анатомические изменения. Другой вид — декомпрессионные операции с наложением эндоаппарата, разгружающего головку бедра (наиболее эффективны до возраста 7–8 лет), или комбинированное хирургическое лечение с демпферной динамической разгрузкой, рациональны в любом возрасте. Для улучшения биомеханических условий тазобедренного сустава, когда вертлужная впадина полностью обхватывает головку, оказывая положительное влияние на моделирование бедренной кости, поскольку не происходит вторичных изменений, несмотря на сильное напряжение [47], применяют различные виды корригирующих остеотомий. При нарушении анатомических соотношений в стадии исхода проводят реконструктивные операции [48]. До настоящего времени не разработано единой тактики в отношении той или иной операции на различных стадиях заболевания, остаются нерешенными вопросы об оптимальной декомпрессии измененного сустава, открыта проблема одномоментной коррекции укороченной конечности, возникшей в результате болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания заболевания прошло уже более века. Было предложено множество теорий о возможной причине развития болезни: одни из них существовали долго, другие сразу были опровергнуты. На данном этапе большинство исследователей склоняются к мысли о полиэтиологичности этой формы патологии. Открыты вопросы ранней диагностики и своевременного лечения, что предоставляет широкие возможности для дальнейшего изучения болезни Легга–Кальве–Пертеса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Perthes G. The classic: On juvenile arthritis deformans. 1910. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012; 470 (9): 2349–2368.
2. Досанов Б. А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении болезни Пертеса у детей. *Астана медицинские журналы.* 2011; 67 (5): 7–10.
3. Glueck C., Glueck H., Greenfield D., Freiberg R., Kahn A., Hamer T. et al. Protein C and S deficiency, thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologic causes of Legg–Perthes disease. *Pediatr. Res.* 1994; 35: 383–388.
4. Glueck C., Crawford A., Roy D., Freiberg R., Glueck H., Stroop D. Association of antithrombotic deficiencies and hypofibrinolysis with Legg–Perthes disease. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1996; 78-A: 3–13.
5. Arruda V., Belangero W., Ozelo M., Oliveira G., Pagnano R., Volpon J. et al. Inherited risk factor for thrombophilia among children with Legg–Calve–Perthes disease. *J. Pediatr. Orthop.* 1999; 19 (1): 84–87.
6. Szepesi K., Posan E., Harsfalvi J., Ajzner E., Szucs G., Gaspar L. et al. The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation. *J. Bone Joint Surg. Brit.* 2004; 86-B: 426–429.
7. Wansbrough R.M., Carrie A.W., Walker N.F. Coxa plana, its genetic aspects and results of treatment with the long Taylor walking caliper; a long-term follow-up study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1959; 41-A (1): 135–146.
8. Stephens F.E., Kerby J.P. Hereditary Legg–Calve–Perthes disease. *J. Hered.* 1946; 37: 153.

9. McNutt W. Inherited vascular pattern of the femoral head and neck as a predisposing factor to Legg–Calve–Perthes disease. *Rep. Bid. Med.* 1962; 20 (4): 525–531.
10. Gray I. M., Lowry R. B., Renwick D. H. Incidence and genetic of Legg–Perthes-disease (osteochondritis deformans) in British Columbia: Evidence of Polygenic Determination. *J. Med. Gen.* 1972; 9 (2): 197–202.
11. Bahmanyar S. Maternal smoking during pregnancy, other prenatal and perinatal factors, and the risk of Legg–Calve–Perthes disease. *Pediatrics.* 2008; 122 (2): 459–464.
12. Волков М. В. Остеохондропатия головки бедра у детей. *Здравоохранение (Кишинёв).* 1959; 6: 21–25.
13. Макушин В. Д. Течение и исходы остеохондропатии тазобедренного сустава у детей в стационарных условиях (клинико-рентгенологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1967. С. 19–25.
14. Kenzora J. E., Steele R. E., Yosipovitch Z. H., Glimcher M. J. Experimental osteonecrosis of the femoral head in adult rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1978; 130: 8–46.
15. Atsumi T., Yamato K., Muraki M., Yoshihara S., Kajihara T. The blood supply of the lateral epiphyseal arteries in Perthes' disease. *J. Bone Joint Surg. Brit.* 2000; 82 (3): 392–398.
16. Catterall A. Thoughts on the etiology of Perthes' disease. *Iowa Orthop. J.* 1984; 4: 34–36.
17. Барсуков Д. Б. Болезнь Пертеса. *Terra Medica Nova.* 2009; 3: 24–30.
18. Randall T., Elaine N. The Epidemiology and Demographics of Legg–Calve–Perthes disease. *IRSN Orthop.* 2011; Article ID 504393: 14.
19. Perry D. C., Hall A. J. The epidemiology and etiology of Perthes disease. *Orthop. Clin. North Am.* 2011; 42 (3): 279–283.
20. Бунин Е. А., Угриницкий Я. А., Сячина Н. И., Шварберг В. Л. Отдаленные результаты хирургического лечения болезни Пертеса у детей в условиях санатория. *Ортопедия и травма.* 1990; 2: 20–23.
21. Wynne-Davies R., Gormley I. The etiology of Perthes' disease: genetic, epidemiological and growth factors in 310 Edinburg and Glasgow patients. *J. Bone Joint Surg. Brit.* 1978; 60-B: 6–14.
22. Guille J. T., Lipton G. E., Szoke G., Bowen J., Harcke H., Glutting J. Legg–Calve–Perthes disease in girls. A comparison of the results with those seen in boys. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1998; 80 (9): 1256–1263.
23. Климовицкий В. Г., Усикова Т. Я., Кравченко А. И. К вопросу о генезе клинических симптомов болезни Пертеса у детей в зависимости от уровня остеотропных элементов. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/956> (дата обращения: 22.09.2015 г.).
24. Харламов М. И. К вопросу о прогнозировании течения болезни Пертеса. В кн.: Лечение и реабилитация детей-инвалидов с ортопедической и ортопедо-неврологической патологией на этапах медицинской помощи. СПб. 1997. С. 136–137.
25. Шеховцева Е. М. Рентгенодиагностика ранней дорентгенологической стадии болезни Пертеса. Тез. докл. Всесоюзной науч.-практ. конф. детских ортопедов-травматологов. Псков. 1991. С. 89–90.
26. Лобов И. Л., Кутырева О. И., Кошелев М. Ю., Борисов П. Е. Критерии ранней диагностики болезни Легга–Кальве–Пертеса. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2010; 5 (2): 23–27.
27. Nelitz M., Lippacher S., Krauspe R., Reichel H. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106 (31–32): 517–523.
28. Беренштейн С. С. Состояние микроциркуляции при остеохондропатии головки бедренной кости у детей. *Ортопедия, травматология.* 1993; 4: 57.
29. Львов С. Е., Назаров С. Б., Молчанов О. С., Раза Таусиф, Пахрова О. А. Реологические свойства эритроцитов у детей с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и транзиторным синовитом. *Травматология и ортопедия России.* 2005; 38 (4): 15–17.
30. Фёдоров В. Г., Шарпарь В. Д. Тазобедренный сустав и патология проксимального отдела бедренной кости. Пос. для врачей. Ижевск. 2012. 68–74 с.
31. Хисаметдинова Г. Р. Современные данные об анатомии и кровоснабжении тазобедренного сустава, клинике и диагностике его воспалительно-некротического поражения. *Вестник российского научного центра рентгенодиагностики.* 2008; 8 (1): 18.
32. Герасименко М. А. Ошибки и осложнения при проведении реконструкции проксимального отдела бедра у детей с асептическим некролизом его головки и болезнью Легга–Кальве–Пертеса. *Белорусский медицинский журнал.* 2003; 2: 27–32.
33. Terjesen T., Wiig O., Sveningsen S. The natural history of Perthes' disease. *Acta Orthopaedica.* 2010; 81 (6): 708–714.
34. Тихоненко Т. И. Оценка остеогенезстимулирующих методов в лечении болезни Легга–Кальве–Пертеса у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. С. 2–16.
35. Herring J. A. Legg–Calve–Perthes disease. Monograph series. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons. 1996; 1–66.
36. Skaggs P. L., Tolo V. T. Legg–Calve–Perthes disease. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1996; 4 (1): 9–16.
37. Деменцов А. Б., Соколовский О. А. Рентгенологические «признаки риска» при неблагоприятном течении болезни Пертеса. *Медицинские новости.* 2009; 7: 88–94.
38. Кулаженко Е. В. Диагностика болезни Пертеса у детей. *Вестник морской медицины.* 2001; 13 (1): 9–11.
39. Zucker E., Lee E., Restrepo R., Elsenbergs R. Hip disorders in children. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201 (6): 776–796.
40. Kim H. T., Oh M. H., Lee J. S. MR imaging as supplement to traditional decision-making in the treatment of LCP disease. *J. Pediatr. Orthop.* 2011; 31 (3): 246–253.
41. Merlini L., Combescurie C., De Rosa V., Anooshravani M., Hanquinet S. Diffusion-weighted imaging finding in Perthes disease with dynamic DGS MR correlation: a preliminary study. *Pediatr. Radiol.* 2010; 40 (3): 318–325.
42. Harry K., Kim W., Kaste S., Dempsey M., Wilkes. A comparison of non-contrast and contrast-enhanced MRI in the initial stage of Legg–Calve–Perthes disease. *Pediatr. Radiol.* 2013; 43 (9): 1166–1173.
43. Dimeglio A., Canavese F. Imaging in Legg–Calve–Perthes disease. *Orthop. Clin. North Am.* 2011; 42 (3): 297–302.
44. Schoenecker P. Do We Need Another Gold Standard to Assess Acute Legg–Calve–Perthes Disease? *J. Bone Joint Surg. Am.* 2014; 96 (14): 125.
45. Weinstein S. L. Legg–Calve–Perthes syndrome. In: Lowell & Winter' Pediatric Orthopaedy. R. T. Morrissey, S. L. Weinstein (eds.) Vol. 2, 4th ed. Philadelphia, etc: Lippincott-Raven Pub. 1996. P. 951–991.
46. Юмагузин У. У. Диагностика и лечение детей с болезнью Пертеса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2009.
47. Беджинский Р., Подрез-Радзиевская Р. Анализ напряженно-деформированного состояния в проксимальном эпифизе бедренной кости при болезни Легга–Кальве–Пертеса. *Российский журнал биомеханики.* 2002; 6 (3): 66–76.
48. Beaulé P. E., Antoniadis J. Patient selection and surgical technique for surface arthroplasty of the hip. *Orthop. Clin. North Am.* 2005; 36 (2): 177–185.

Ф. Савино¹, И.Н. Захарова², Т.Э. Боровик³, С. Чератто¹, Н.Г. Сугян², Ю.А. Дмитриева²¹ Детская больница «Реджина Маргарита», Турин, Италия² Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Новые данные о лечении кишечных колик у младенцев

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального ФО России

Адрес: 123480, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, тел.: +7 (495) 495-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 15.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Младенческие кишечные колики являются основной причиной обращаемости родителей к педиатру в связи с беспокойством и плачем новорожденного. Трудности ведения и лечения младенцев с кишечными коликами определяются отсутствием консенсуса и четких рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. Как правило, даются диетические рекомендации по полному исключению из рациона питания кормящих матерей белка коровьего молока, а в случае искусственного вскармливания — по применению специальных смесей на основе частично гидролизованного белка, с низким содержанием лактозы, обогащенных про- и пребиотиками. Медикаментозная терапия младенческих кишечных колик включает прием симетикона, который уменьшает вздутие живота, или циметропия бромид — при тяжелых коликах. Изучаются возможности коррекции кишечной микробиоты с применением некоторых штаммов пробиотиков. Использование альтернативных методов лечения (фито- и мануальной терапии, акупунктуры) остается недостаточно обоснованным.

Ключевые слова: младенцы, кишечные колики, вскармливание, симетикон, микробиота, пробиотики.

(Для цитирования: Савино Ф., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Серато С., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Новые данные о лечении кишечных колик у младенцев. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 553–556. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1438)

ВВЕДЕНИЕ

Младенческие кишечные колики — распространенное состояние у детей раннего возраста, от которого страдает каждый пятый ребенок младше 3 мес [1]. Младенческие колики отличаются доброкачественным течением и в большинстве случаев купируются без последствий для ребенка. Вместе с тем они служат причиной тревоги у родителей [1–3]. Впервые определение кишечных колик было предложено М.А. Wessel и соавт. в 1954 г. Согласно ему, колики представляют собой

эпизоды безутешного плача у здорового новорожденного первых 3 мес жизни по крайней мере в течение 3 ч в день и 3 дней в неделю за последние 3 нед [4]. Р.Е. Нуман в 2006 г. представил более современную концепцию, согласно которой младенческие колики — это беспокойство, плач здорового новорожденного примерно в одно и то же время (например, вечером), каждый день по крайней мере в течение 1 нед [5]. Возникают кишечные колики, как правило, на 2-й нед жизни, улучшение состояния наступает на 4-м мес жизни.

F. Savino¹, I.N. Zakharova², T.E. Borovik³, S. Ceratto¹, N.G. Sugyan², Yu.A. Dmitrieva²¹ Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation³ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Recent Data for Infantile Intestinal Colic Treatment

Infantile colic is one of the main causes of pediatric consultation for parents complaining of the anxiety and vagitus of their baby. Some pediatricians are prone to undervalue this issue mainly because of the lack of evidence based medicine guidelines. Up to now, there is no consensus concerning management and treatment. As a rule, therapy involves dietary approach, usually based on the avoidance of cow's milk proteins in breast-feeding mothers, and as for bottle-fed infants — the use of special formulas, such as partially hydrolyzed proteins, with low lactose added, with prebiotics or probiotics. Investigated pharmacological agents are simethicone and cimetropium bromide: the first is able to reduce bloating while the second could reduce fussing crying, but it has been tested only for severe infantile colic. The possibility of the intestinal microbiota correction by some strains of probiotics are being studied. The use of alternative treatment (phyto- and manual therapy, acupuncture) is still ill-founded.

Key words: infants, intestinal colic, feeding, simethicone, microbiota, probiotics.

(For citation: Savino F., Zakharova I.N., Borovik T.E., Serato S., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. Recent Data for Infantile Intestinal Colic Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 553–556. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1438)

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез кишечных колик у младенцев до сих пор остаются недостаточно изученными. Основная гипотеза возникновения младенческих колик выстроена на предположении о незрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нервной системы младенца [3]. Также кишечные колики связывают с психологическими проблемами в семье — напряженностью в семейных отношениях или ненадлежащим взаимодействием между родителями и ребенком [1]. Часто кишечные колики наблюдают у первенцев. В некоторых исследованиях показана прямая корреляция между возрастом женщины и возникновением кишечных колик у новорожденного, а также курением женщины во время беременности [6]. Кроме того, отмечено, что младенческие кишечные колики могут быть проявлением аллергии к белкам коровьего молока [6].

Также изучают связь кишечных колик с состоянием кишечной микрофлоры ребенка. Так, у младенцев с коликами отмечено более низкое содержание лактобацилл и увеличение численности общих колиформных бактерий, особенно штаммов *Escherichia coli*, что может быть причиной усиления кишечной моторики и увеличения газообразования в толстой кишке [7]. Обращает на себя внимание однообразие кишечной микрофлоры и изменчивость ее у детей с коликами по сравнению со здоровыми новорожденными в первые недели жизни [7]. При этом важно учитывать, что нормальное количество бифидо- и лактобактерий способно «защитить» новорожденного от эпизодов беспокойства и кишечных колик [7].

Значительное влияние на кишечную моторику оказывают бактериальные метаболиты, которые образуются при ферментации углеводов анаэробными бактериями и условно-патогенной флорой. При изучении спектра короткоцепочечных жирных кислот установлены значительные изменения их профилей у детей с кишечными коликами [8].

Большое значение для гуморальной регуляции пищеварительных функций имеют гастроинтестинальные гормоны — группа биологически активных пептидов, вырабатываемых эндокринными клетками и нейронами ЖКТ и поджелудочной железы. Эти гормоны обладают регуляторным влиянием на секреторные функции, всасывание, моторику, кровоснабжение ЖКТ. У детей с коликами обнаружено более высокое содержание в сыворотке крови таких гормонов, как грелин и мотилин [3]. Они являются важнейшими нейротрансмиттерами, регулирующими желудочно-кишечную моторику путем непосредственного воздействия полипептида на стимулирующие рецепторы на мышечных клетках. Мотилин увеличивает

тонус нижнепищеводного сфинктера, ускоряет опорожнение желудка и усиливает сократительную активность толстой кишки. Грелин причастен к нарушению перистальтики кишечника и повышает аппетит. Однако патогенное значение этих гормонов в возникновении младенческих колик требует дальнейшего изучения.

Вследствие отсутствия достаточного понимания причин возникновения колик исследователи предлагают все больше новых методов лечения, в частности таких, как акупунктура, мануальная терапия [1, 9, 10].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика младенческих кишечных колик базируется на тщательном сборе анамнеза и объективном обследовании пациентов. При изучении анамнеза необходимо определить связь между поведением младенца и эпизодами плача и кормлением, временем суток, а также оценить продолжительность и интенсивность кишечных колик. Необходимо помнить о «симптомах тревоги», исключающих функциональный характер колик у детей раннего возраста, таких как:

- лихорадка;
- наличие плоской весовой кривой;
- рвота с примесью крови;
- кровь в кале;
- изменения со стороны системы крови (анемия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов);
- болезненность при пальпации, пассивное напряжение брюшной стенки;
- отказ от еды;
- отсутствие самостоятельного стула.

Объективное обследование включает оценку вскармливания ребенка и его физического развития, характер стула, наличие других функциональных нарушений ЖКТ [11].

Важно оценить технику кормления ребенка, его физическое развитие, характер стула. Дополнительные признаки и симптомы, такие как дерматит или диарея, могут наблюдаться у детей с непереносимостью белка коровьего молока. Также важно исключить наличие гастроэзофагеального рефлюкса или более редких, но угрожающих жизни состояний со схожими симптомами (табл.). Недостаточная прибавка в массе, приступообразный и безутешный плач указывают на необходимость лабораторного (анализ крови, мочи, копрология, углеводы кала) и рентгенологического (обзорная рентгенограмма для исключения кишечной непроходимости) обследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по питанию

Содержание рекомендаций по диете определяется типом вскармливания ребенка [12]. При грудном вскармливании рекомендуется исключить молоко и все молочные продукты из рациона матери с назначением адекватного количества витаминов и минералов. Эффективность подобной диетотерапии оценивается через 2 нед. При снижении интенсивности и продолжительности кишечных колик рекомендуется продолжать безмолочную диету матери [1, 13]. Исследование А. Cohen Engler и соавт. показывает, что ночное кормление младенцев грудью полезно, поскольку ночное грудное молоко имеет отно-

Таблица. Дифференциальная диагностика: частые и редкие состояния, сопровождающиеся беспокойством ребенка

Частые	Редкие
Младенческие колики Отит Гастроэзофагеальный рефлюкс Запор Инфекция мочевых путей Пилоростеноз	Инвагинация Паховая грыжа Переломы

сительно высокую концентрацию мелатонина, который положительно влияет на сон ребенка и снижает интенсивность колик [14].

При искусственном вскармливании показаны смеси на основе частично гидролизованного молочного белка, обогащенные олигосахаридами, эффективность которых ранее была доказана [13, 15]. Для подтверждения эффективности формул, содержащих пробиотики, необходимо проведение дополнительных исследований [16]. Смеси на основе полностью гидролизованного белка рекомендуются детям с выраженными кишечными коликами или в случаях, если у ребенка присутствуют симптомы атопии. Важно, что любые изменения в рационе питания или схеме лечения должны происходить только под контролем педиатра [17].

Фармакологические методы лечения

Симетикон, уменьшающий газообразование, может быть эффективным у детей с младенческими коликами [1, 10].

Результаты рандомизированных клинических исследований показали эффективность антихолинергических средств, в частности влияние циметропия бромида на продолжительность плача при грудном вскармливании. Однако мы не рекомендуем прием препаратов этой группы в связи с частыми нежелательными явлениями [1].

Пробиотики

Обоснованность применения пробиотиков при младенческих коликах основана на гипотезе о том, что нарушенная кишечная микрофлора может вызвать дисфункцию толстой кишки и повышенное газообразование. В исследованиях показано, что введение *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (а именно штамм *L. reuteri* DSM 17938) при грудном вскармливании уменьшает продолжительность и выраженность кишечных колик по сравнению с плацебо и симетиконом [18]. Возможный механизм действия *L. reuteri* связывают с влиянием бутирата на моторную функцию толстой кишки, воздействием на висцеральную боль. Все больше данных свидетельствуют о роли пробиотиков в сокращении продолжительности колик [19]. Данные метаанализа свидетельствуют, что прием *L. reuteri* приводит к сокращению продолжительности плача и беспокойства исключительно у детей, находящихся на грудном вскармливании, но все еще не имеется достаточно доказательств эффективности пробиотиков в лечении кишечных колик при искусственном вскармливании [16].

Исследование V. Sung и соавт. не выявило статистически значимого эффекта от применения пробиотиков при кишечных коликах по сравнению с плацебо ни при грудном, ни при искусственном вскармливании. Неоднозначность этого результата определяется неоднородностью групп пациентов, включенных в исследование [20]. С другой стороны, исследования, проведенные в Канаде и Китае, показали высокую эффективность *L. reuteri* в лечении кишечных младенческих колик по сравнению с плацебо при грудном вскармливании [21, 22]. F. Savino и соавт. сообщили, что раннее введение

L. reuteri DSM 17398 может значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома у младенцев, а также уменьшить необходимость вскармливания специальными смесями [19]. Кроме того, раннее использование пробиотика положительно влияет на формирование кишечной микрофлоры, уменьшая колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами [19].

Дополнительные и альтернативные методы лечения

В связи с отсутствием безопасных и эффективных фармакологических средств лечения кишечных колик у младенцев распространение получили дополнительные методы терапии младенческих колик. В их числе фито- и мануальная терапия, акупунктура, поведенческие вмешательства.

Фитотерапия. Прием лекарственных трав, таких как фенхель (*Foeniculum vulgare*, или фенхель обыкновенный), ромашка аптечная (*Matricariae recutita*) и мелисса (*Melissa officinalis*), сокращает продолжительность беспокойства и уменьшает вздутие живота [23]. Тем не менее фитотерапия у детей с коликами вызывает некоторые опасения в связи с отсутствием стандартных дозировок, содержанием в препаратах сахара, спирта, а также ввиду возможных последствий в плане «успешности» грудного вскармливания (поскольку процедуры, предусмотренные в течение длительного периода времени, могут привести к снижению потребления молока).

Мануальная терапия. Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности мануальной терапии при кишечных коликах, в частности об уменьшении продолжительности плача (в ч/сут) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [24]. Однако по результатам проведения мануальной терапии зарегистрировано только краткосрочное облегчение. Рекомендуется проведение дальнейших исследований в этом направлении, учитывая противоречивый характер этих мер, их высокую популярность среди родителей и наличие слабой доказательной базы [24].

Акупунктура. Стандартизированная световая стимуляция точки акупунктуры Li 4 2 раза/нед в течение 3 нед показала снижение продолжительности и интенсивности плача, уменьшение степени беспокойства у детей с кишечными коликами [25]. Тем не менее в другом исследовании зафиксировано отсутствие значительной эффективности акупунктуры в лечении кишечных колик. В заключении авторы предлагают использовать акупунктуру только с научной целью [26].

Поведенческие вмешательства. Необходимо успокоить родителей, внушив им, что кишечные колики встречаются у большинства младенцев, что они не представляют угрозы для жизни ребенка и в ближайшее время должны купироваться. К снижению интенсивности кишечных колик приводит ношение ребенка на руках, прижав его к животу, или положение на животе с согнутыми в коленях ножками. Целесообразно проведение курса общего массажа и массажа живота:

- легкое поглаживание живота по часовой стрелке (около 10 оборотов);
- поочередное сгибание-разгибание ножек, прижимая их к животу ребенка (по 6–8 повторений);

- выкладывание малыша на животик и выполнение поглаживающих движений по спинке, по направлению от живота к пояснице;
- для достижения лучших результатов необходимо проведение массажа после пятиминутного согревания сухой грелкой (заполненной сухим наполнителем — вишневыми косточками или рисом, который разогревают в духовке в течение 5 мин, в микроволновке на протяжении 3 мин или на батарее).

Кокрейновский систематический обзор, включивший данные 33 исследований, в которых оценивали влияние массажа на физическое и психологическое состояние детей до 6 мес, показал, что общий массаж не оказывает никакого влияния на рост ребенка, одна-

ко улучшает сон и уменьшает продолжительность плача ребенка. Результаты обзора показали отсутствие влияния массажа на когнитивное и поведенческое развитие ребенка [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по ведению детей с младенческими кишечными коликами во многом сводятся к успокоению родителей с разъяснением самокупирующейся природы этого состояния. В то же время желателен многофакторный и персонализированный терапевтический подход. Исследования, касающиеся необходимости назначения пробиотиков, обезболивающих препаратов или диетической коррекции, продолжаются.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Берлин-Хеми».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savino F., Tarasco V. New treatments for infant colic. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22 (6): 791–797.
2. Radesky J.S., Zuckerman B., Silverstein M., Rivara F.P., Barr M., Taylor J.A., Lengua L.J., Barr R.G. Inconsolable infant crying and maternal postpartum depressive symptoms. *Pediatrics.* 2013; 131 (6): 1857–1864.
3. Захарова И.Н., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова Н.Г., Звонкова Н.Г., Сугян Н.Г., Андрюхина Е.Н. Младенческие кишечные колики: лечить или не лечить? М. 2011. 63 с.
4. Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S., Detwiler B.A. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called «colic». *Pediatrics.* 1954; 14 (5): 421–433.
5. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A., Davidson G.P., Fleisher D.F., Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1519–1526.
6. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013; 131 (2): 550–558.
7. Partty A., Kalliomaki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional Development of Bifidobacterium and Lactobacillus Microbiota Is Linked with Crying and Fussing in Early Infancy. *PLoS ONE.* 2012; 7 (3): 32495.
8. Сугян Н.Г. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010. 25 с.
9. Drug and Therapeutics Bulletin. Management of infantile colic. *BMJ.* 2013; 347: 4102.
10. Croteau C.A., Wright S.T., Eglash A. Clinical inquiries. What is the best treatment for infants with colic? *J. Fam. Pract.* 2006; 55 (7): 634–636.
11. Savino F., Benetti S., Ceratto S. Infantile colic: from symptoms to diagnosis — A practical approach. *J. Sympt. Signs.* 2013; 2 (4): 248–252.
12. Perry R., Hunt K., Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics.* 2011; 127 (4): 720–733.
13. Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J. Fam. Health Care.* 2010; 20 (6): 206–209.
14. Cohen Engler A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breast-feeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171 (4): 729–732.
15. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при младенческих коликах. *Русский медицинский журнал.* 2010; 18 (1): 11–15.
16. Sung V., Collett S., de Gooyer T., Hiscock H., Tang M., Wake M. Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167 (12): 1150–1157. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2572.
17. Gupta S.K. Update on infantile colic and management options. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2007; 8 (11): 921–926.
18. Savino F., Ceratto S. Advances in Infantile colic and the use of Probiotics. *Funct. Food Rev.* 2012; 4 (4): 152–157.
19. Szajewska H., Gyrzduk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2013; 162: 257–262.
20. Sung V., Hiscock H., Tang M.L., Mensah F.K., Nation M.L., Satzke C., Heine R.G., Stock A., Barr R.G., Wake M. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014; 348: 2107.
21. Chau K., Lau E., Greenberg S., Jacobson S., Yazdani-Brojeni P., Verma N., Koren G. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J. Pediatr.* 2014; 166 (1): 74–78. Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.020.
22. Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D., Kang W.Q., Tang M.Q., Xu J.K. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015; [Epub ahead of print].
23. Alexandrovich I., Rakovitskaya O., Kolmo E., Sidorova T., Shushunov S. The effect of fennel (Foeniculum vulgare) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern. Ther. Health Med.* 2003; 9: 58–61.
24. Dobson D., Lucassen P.L.B.J., Miller J.J., Vlieger A.M., Prescott P., Lewith G. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD004796.
25. Landgren K., Kvorning N., Hallstrom I. Acupuncture reduces crying in infants with infantile colic: a randomised, controlled, blind clinical study. *Acupunct. Med.* 2010; 28: 174–179.
26. Skjeie H., Skonnord T., Fetveit A., Brekke M. Acupuncture for infantile colic: a blinding validated, randomized controlled multicentre trial in general practice. *Scand. J. Prim. Health Care.* 2013; 31 (4): 190–196.
27. Underdown A., Barlow J., Chung V., Stewart-Brown S. Massage intervention for promoting mental and physical health in infants aged under six months. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2006; 18: CD005038.

В.П. Вавилова, А.М. Вавилов, А.Х. Черкаева

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Российская Федерация

Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования

Контактная информация:

Вавилова Вера Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения Кемеровской государственной медицинской академии

Адрес: 650059, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А, тел.: +7 (3842) 73-48-56, e-mail: vavilovavp@mail.ru

Статья поступила: 08.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

557

Перспективным подходом к решению проблемы широкого распространения инфекций респираторного тракта у детей является специфическая профилактика против пневмококка. **Цель исследования:** изучить клиническую эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины (ПКВ13) у детей с хроническими заболеваниями носоглотки и оценить влияние вакцинации на местные факторы защиты верхних дыхательных путей. **Методы:** в проспективном сравнительном исследовании в течение года изучали уровень заболеваемости респираторными и ЛОР-инфекциями у детей с хроническими заболеваниями носоглотки. Период проведения исследования — с января 2011 по январь 2015 г. Дополнительно анализировали общее содержание клеточных элементов и соотношение основных их популяций, а также активность лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) в назальном секрете. **Результаты:** в исследовании участвовали 876 детей в возрасте 2–5 лет. Из них в группу ПКВ13 включены 448 пациентов, в группу контроля (невакцинированные) — 428. Показано, что в группе ПКВ13 в течение года случаев острой респираторной инфекции было вдвое ($p < 0,001$), пневмонии — в 2,4 раза ($p = 0,042$), острых бронхитов — в 2,5 раза ($p = 0,008$), острых средних отитов и обострений хронических гайморитов — в 2,2 ($p = 0,001$) и 2,3 раза ($p = 0,004$) меньше, чем в группе контроля. Отмечено положительное влияние вакцинации на содержание таких местных факторов защиты верхних дыхательных путей, как лизоцим, sIgA, клеточные элементы назального секрета. **Заключение:** вакцинация ПКВ13 снижает риск развития острых респираторных и ЛОР-инфекций у детей с хроническими болезнями носоглотки. Это происходит на фоне восстановления уровня факторов местного иммунитета.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, хронические заболевания, носоглотка, вакцинация, пневмококковая конъюгированная вакцина, местный иммунитет.

(Для цитирования): Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14 (5): 557–563. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время ведущее место в структуре заболеваемости детского населения занимают инфекции респираторного тракта, при этом в возрасте от 2 до 10 лет наиболее распространены хронические болезни верхнего отдела дыхательных путей [1]. В формировании хронических очагов инфекции в носоглотке у детей особая роль отводится лимфоидному кольцу и аденоидным вегетациям, наличием постоянно рецидивирующего воспаления. Известно, что хроническое воспаление лимфоидного кольца отмечается более чем у 70% детей дошкольного и младшего школьного возраста, хронические аденоидиты — у 50–75% детей

всех возрастных групп [2, 3]. Именно эти категории детей подвержены высокому риску развития частых инфекций как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

По современным представлениям, воспаление с вовлечением ткани лимфоидного кольца (глоточной и небных миндалин) возникает в результате вирусных (вирус Эпштейна–Барр, аденовирусы, герпесвирусы 1, 2, 4 и 7-го типа, энтеровирусы) и бактериальных инфекций, вовлечения грибковой флоры [4, 5]. Существенная роль в этиологии хронического воспаления в носоглотке отводится аллергии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6, 7].

Маркером хронической бактериальной инфекции является бактериальная биопленка, которая представляет собой полимикробное сообщество, состоящее из различных бактерий, вирусов, грибов [8, 9]. Гетерогенная структура биопленки покрыта гликокаликсом — экзополисахаридным матриксом, вырабатываемым самими микробами, который выполняет функцию защиты микроорганизмов данного сообщества от воздействия эндо- или экзогенных факторов. Изучение роли таких бактериальных сообществ в развитии заболеваний верхних дыхательных путей показало, что именно они служат источником хронического воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей [10–12].

Наиболее типичные представители бактериальных ассоциаций биопленок — *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [13, 14]. В исследованиях показано, что ассоциация этих бактерий играет одну из ключевых ролей в персистенции воспаления в носоглотке [15, 16]. Имеются сведения о доминирующей роли *S. pneumoniae* в патогенезе гипертрофии и воспалительных изменений аденоидных вегетаций у детей [17, 18]. Особое внимание к пневмококку обусловлено тяжестью возникающих мукоnazальных форм пневмококковой инфекции — острых средних отитов, синуситов, гайморитов, пневмонии [19–21].

В последние годы достигнуты значительные успехи в консервативном и хирургическом лечении больных с патологией лимфоглottочного кольца [22–24]. Вместе с тем считается, что органы лимфоглottочного кольца сохраняют свои функции даже при наличии постоянно рецидивирующего воспаления [25–27]. Именно поэтому с учетом важной роли глоточной и небных миндалин в иммуногенезе и местной защите слизистой оболочки верхних дыхательных путей от инфекций целесообразно использовать органосохраняющие, нежели хирургические методы лечения [28].

Целью настоящего исследования было изучить профилактическую эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины (ПКВ13) и влияние вакцинации на местные факторы защиты верхних дыхательных путей у детей с хроническими заболеваниями носоглотки.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст 2–5 лет;
- наличие хронических заболеваний носоглотки (аденоидит, фарингит, тонзиллит, рецидивирующий средний отит);
- рецидивирующие острые респираторные инфекции (более 5 раз в год);
- добровольное согласие родителей на проведение вакцинации и участие в исследовании.

Критерий не включения: наличие признаков острых и/или обострения хронических заболеваний.

Группа условно здоровых детей

Динамику значений параметров местного иммунитета у детей с хроническими заболеваниями носоглотки сравнивали с аналогичными показателями у практически здоровых детей. Группа была сформирована из детей, посещающих детские дошкольные учреждения. В качестве дополнительных критериев включения (помимо возраста и согласия родителей) учитывали отсутствие:

- хронической патологии в носоглотке;
- рецидивирующих острых респираторных инфекций (< 4 раз в год).

V.P. Vavilova, A.M. Vavilov, A.H. Chercaeva

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation

Prevention of Pneumococcal Infection in Children with Chronic Diseases of the Nasopharynx Reduces the Incidence of Other Respiratory Tract Infections: Results of a Comparative Prospective Study

Background: A promising approach to solving the problem of widespread infections of the respiratory tract in children is the use of specific prophylaxis against the pneumococcus. **Objective:** Our aim was to examine the clinical efficacy of PCV13 of children with chronic foci of infection in the nasopharynx and the changes of local factors of protection of the upper respiratory tract. **Methods:** We have evaluated the incidence of respiratory tract and ENT infections in children with chronic diseases of the nasopharynx. Research period: January 2011 — January 2015. Upper airway function examination included cytologic analysis — counting the main cell populations ratio in the common cytoplasm, lysozym activity and secretory immunoglobulin of class A (sIgA) in nasal secretions. **Results:** The study involved 876 children 2–5 years old. Main group (PCV13) amounted to 448 patients, and the control group (unvaccinated) 428. Annual dynamic observation showed a significant reduction of acute morbidity by 2 times ($p < 0.001$), pneumonia by 2.4 times ($p = 0.042$), acute bronchitis by 2.5 times ($p = 0.008$), concomitant ENT pathology (acute otitis media and acute exacerbations of chronic sinusitis) by 2.2 times ($p = 0.001$) and 2.3 times ($p = 0.004$), respectively. There was a positive effect of vaccination on the level of local factors of protection of the upper respiratory tract (lysozyme, sIgA, the somatic cell count in nasal secretions). **Conclusion:** PCV13 vaccination reduces the risk of developing acute respiratory infections and ENT infections in children with chronic diseases of the nasopharynx. This is against the background of recovery in the levels of factors of local immunity.

Key words: chronic diseases of the nasopharynx, vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, local immunity, child of pre-school age.

(For citation: Vavilova V.P., Vavilov A.M., Chercaeva A.H. Prevention of Pneumococcal Infection in Children with Chronic Diseases of the Nasopharynx Reduces the Incidence of Other Respiratory Tract Infections: Results of a Comparative Prospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 557–563. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1439)

Условия проведения

Исследование проведено в центрах вакцинации г. Кемерово:

- ООО «Клиника современных медицинских технологий»;
- МБУЗ «Детская клиническая больница № 7».

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с января 2011 по январь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

Проводилась моновакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной Превенар-13 (Pfizer Inc., США). Вакцина представлена капсулярными полисахаридами 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F.

Вакцину вводили однократно внутримышечно в разовой дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу плеча. До и после вакцинации против пневмококковой инфекции дети не получали дополнительно вакцин, влияющих на заболеваемость респираторной инфекцией (противогриппозной или гемофильной).

Методы регистрации исходов

Заболеваемость

Контроль состояния привитого ребенка осуществлялся в течение 3–4 сут после иммунизации. Клинико-эпидемиологическую эффективность применения специфической профилактики против пневмококка оценивали по числу эпизодов острой респираторной инфекции (ОРИ), острого бронхита, острого среднего отита, гайморита и неинвазивной пневмонии за предыдущий год и через 1 год после вакцинации по данным результатов анализа медицинской документации (медицинская карта, форма № 112/у).

Заболеваемость детей изучали по частоте обращаемости в поликлинические учреждения города. Показатель заболеваемости ОРИ рассчитывали на 1000 детей как отношение числа (N) зарегистрированных больных ОРИ в данной группе детей к общей численности (n) группы по формуле:

$$N \times 1000/n.$$

Лабораторные исследования

Лабораторный контроль результатов вакцинации проводили в период клинического благополучия при отсутствии признаков острых и обострения хронических заболеваний. Исследования выполнены в лаборатории МБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (Кемерово).

Назоцитограмму выполняли путем взятия мазка ватным тампоном со слизистой оболочки носа. Далее делали отпечаток с ватного тампона на предметное стекло. После просушивания мазка-отпечатка проводили его фиксацию с помощью 96% этанола в течение 15 мин. Затем мазки окрашивали по Романовскому–Гимзе. Микроскопию мазков осуществляли с использованием иммерсии при увеличении 1000 (окуляр $\times 10$, объектив $\times 100$).

Цитологический анализ выполняли в динамике: до вакцинации, затем через 1, 3, 6 и 12 мес после нее.

Подсчет содержания основных популяций клеток в назоцитограммах проводили по общепринятым правилам при исследовании 100 клеток; полученные результаты выражали в относительных величинах (%). В общих цитограммах назального секрета оценивали число клеток цилиндрического и плоского эпителия, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. Адсорбционную способность клеток плоского эпителия определяли по индексу адсорбции плоского эпителия (АПЭ), оцениваемого в % [29]:

$$\text{АПЭ} = P_a/P_0 + P_a \times 100,$$

где P_a — число клеток плоского эпителия с адсорбированной микрофлорой; P_0 — число неадсорбирующих клеток.

Для количественной оценки процессов фагоцитоза рассчитывали индекс фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) [29]:

$$\text{ФАН} = n_{ph}/(n_{ph} + n_0),$$

где n_{ph} — число фагоцитирующих клеток, n_0 — число нефагоцитирующих клеток; результат выражали в условных единицах.

Изучали активность лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) в назальном секрете. Оценку активности лизоцима осуществляли нефелометрически по методу В.Г. Дорофейчук (1968), содержания sIgA — методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Г. Манчини (1965).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США). Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлена с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений (стандартное отклонение). Средние показатели в независимых группах сравнивали с использованием соответствующего t -критерия Стьюдента. Сравнение долей осуществляли с использованием теста χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 876 детей с хроническими заболеваниями носоглотки в возрасте от 2 до 5 лет, из них в группу ПКВ13 вошли 448, в контрольную (не вакцинировались) — 428 детей. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, структуре заболеваний носоглотки, пневмонии и аденоидитам в анамнезе (табл. 1).

Основные результаты исследования

В течение года до включения в исследование заболеваемость ОРИ в группе вакцинированных детей составила 2104 случая (4696,4 на 1000), в группе невакцинированных — 2116 (4943,9 на 1000; $p = 0,489$). В течение

Таблица 1. Общая характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	ПКВ13 (n = 448), абс. (%)	Контроль (n = 428), абс. (%)	p
Возраст			
< 3 лет;	197 (44,0)	201 (47,0)	0,374
3–4 года;	159 (35,5)	155 (36,2)	0,823
> 4 лет	92 (20,5)	72 (16,8)	0,159
Девочки	220 (49,1)	231 (53,9)	0,150
В анамнезе			
Хронический аденоидит	102 (22,8)	91 (21,3)	0,591
Хронический фарингит	18 (4,1)	17 (4,0)	0,974
Хронический тонзиллит	82 (18,3)	65 (15,2)	0,217
Хронический рецидивирующий отит	33 (7,4)	29 (6,8)	0,733
Хроническая носоглоточная инфекция*	33 (7,4)	36 (8,4)	0,566
Пневмония	14 (3,1)	15 (3,5)	0,753
Аденотомия	34 (7,6)	25 (5,8)	0,302

Примечание. * — сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции.

Таблица 2. Динамика частоты осложненного течения острых респираторных инфекций и патологии ЛОР-органов, абс. (%)

Показатели	До вакцинации, абс. (%)		p	После вакцинации, абс. (%)		p
	ПКВ13 (n = 448)	Контроль (n = 428)		ПКВ13 (n = 448)	Контроль (n = 428)	
Острый бронхит	47 (10,5)	43 (10,1)	0,828	19 (4,2)	37 (8,6)	0,008
Неинвазивная пневмония	29 (6,5)	32 (7,5)	0,559	12 (2,7)	23 (5,4)	0,042
Хронический гайморит (обострения)	27 (6,0)	31 (7,2)	0,469	12 (2,7)	29 (6,8)	0,004
Острый средний отит	35 (7,8)	37 (8,6)	0,654	16 (3,6)	38 (8,9)	0,001
Гипертрофия глоточной миндалины 2-й ст.	319 (71,2)	320 (74,8)	0,236	148 (33,0)	343 (80,1)	0,001

1 года после вакцинации ПКВ13 уровень заболеваемости составил 1005 случаев (2243,3 на 1000), в группе невакцинированных — 1917 (4478,9 на 1000; $p < 0,001$).

Структура заболеваемости в течение года до и после включения в исследование представлена в табл. 2.

Дополнительные результаты исследования

Содержание лизоцима, sIgA и морфологическая картина слизистой оболочки верхних дыхательных путей у 50 практически здоровых детей представлены в табл. 3.

Изучение исходной морфологической картины в назоцитограммах показало, что у детей с хроническими заболеваниями носоглотки (как вакцинированных, так и группы контроля) доля клеток цилиндрического и плоского эпителия была существенно ниже, чем у здоровых детей ($p = 0,006/0,003$ и $0,107/0,015$, соответственно). Вместе с этим доля клеток плоского эпителия, адсорбирующих на поверхности микрофлору (АПЭ), оказалась втрое выше ($p < 0,001/0,001$). Отмечено наличие большого числа эозинофилов (в сравнении со здоровыми детьми, $p < 0,001/0,001$), повышенное содержание нейтрофилов ($p < 0,001/0,001$) и выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001/0,001$).

Таблица 3. Характеристика показателей общей назоцитогаммы и неспецифических факторов защиты у практически здоровых детей (n = 50)

Показатели назоцитогаммы	Значения
Цилиндрический эпителий, %	$30,5 \pm 17,7$
Плоский эпителий, %	$52,8 \pm 22,6$
Нейтрофилы, %	$16,3 \pm 17,7$
Эозинофилы, %	$4,5 \pm 0,6$
Лимфоциты, %	$1,0 \pm 0,6$
ФАН, ед.	$0,04 \pm 0,01$
АПЭ, %	$4,95 \pm 8,48$
Неспецифические факторы защиты	
sIgA назального секрета, г/л	$0,22 \pm 0,07$
Лизоцим назального секрета, %	65 ± 17

Примечание. ФАН — фагоцитарная активность нейтрофилов, АПЭ — адсорбция плоского эпителия.

После вакцинации (сравнение с группой контроля и условно здоровыми детьми) происходило уменьшение значений АПЭ ($p = 0,001/0,397$), увеличение доли клеток плоского и цилиндрического эпителия ($p = 0,099/0,035$;

Таблица 4. Характеристика показателей назоцитограмм у детей с хронической носоглоточной инфекцией (исходно и в течение года после включения в исследование)

Показатели назоцитограммы	Группы	Период исследования				
		Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Цилиндрический эпителий, %	ПКВ13	21,1 ± 14,9	30,2 ± 15,2	29,3 ± 15,6	28,3 ± 13,5	27,1 ± 15,4
	Контроль	20,1 ± 15,1	20,3 ± 15,5	21,2 ± 15,2	20,3 ± 15,6	20,4 ± 15,4
	<i>p</i>	0,733	0,002	0,011	0,008	0,035
Плоский эпителий, %	ПКВ13	45,8 ± 19,8	49,9 ± 24,8	49,9 ± 22,8	48,4 ± 24,8	47,3 ± 20,9
	Контроль	41,5 ± 22,3	40,4 ± 22,1	41,7 ± 22,8	41,9 ± 22,7	40,1 ± 22,0
	<i>p</i>	0,308	0,047	0,079	0,178	0,099
Нейтрофилы, %	ПКВ13	31,9 ± 17,7	18,2 ± 12,4	19,4 ± 15,0	21,3 ± 20,5	18,9 ± 18,0
	Контроль	31,1 ± 19,9	30,4 ± 19,3	31,9 ± 18,6	30,1 ± 17,1	31,7 ± 19,7
	<i>p</i>	0,837	0,001	0,001	0,023	0,001
Эозинофилы, %	ПКВ13	7,45 ± 1,41	0,95 ± 0,56	0,97 ± 0,56	2,30 ± 0,56	4,21 ± 0,98
	Контроль	6,92 ± 0,63	6,35 ± 0,63	6,25 ± 5,16	6,10 ± 0,63	6,54 ± 6,08
	<i>p</i>	0,019	0,001	0,001	0,001	0,01
Лимфоциты, %	ПКВ13	1,00 ± 0,63	0,91 ± 0,70	0,86 ± 0,71	0,95 ± 0,71	0,99 ± 0,63
	Контроль	1,20 ± 1,76	1,10 ± 1,06	1,10 ± 0,71	1,20 ± 1,41	1,19 ± 1,83
	<i>p</i>	0,455	0,296	0,095	0,268	0,470
Фагоцитарная активность нейтрофилов, ед.	ПКВ13	0,01 ± 0,04	0,05 ± 0,04	0,05 ± 0,04	0,05 ± 0,04	0,05 ± 0,04
	Контроль	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
	<i>p</i>	0,069	0,001	0,001	0,001	0,001
Адсорбция плоского эпителия, %	ПКВ13	13,8 ± 10,7	5,1 ± 2,3	5,1 ± 2,5	6,6 ± 10,7	6,2 ± 6,1
	Контроль	12,6 ± 8,5	11,8 ± 5,6	12,1 ± 8,0	12,1 ± 7,7	12,3 ± 8,1
	<i>p</i>	0,545	0,001	0,001	0,005	0,001

Таблица 5. Содержание секреторного IgA и лизоцима в назальном секрете у детей с хроническими заболеваниями носоглотки (исходно и в течение года после включения в исследование)

Показатели	Группы	Период исследования				
		Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
sIgA назального секрета, г/л	ПКВ13	0,13 ± 0,56	0,20 ± 0,56	0,21 ± 0,14	0,21 ± 0,14	0,21 ± 0,14
	Контроль	0,13 ± 0,07	0,15 ± 0,07	0,14 ± 0,07	0,15 ± 0,07	0,14 ± 0,07
	<i>p</i>	1,000	0,538	0,003	0,009	0,003
Лизоцим назального секрета, %	ПКВ13	51,6 ± 17,8	60,7 ± 17,8	64,7 ± 14,8	65,2 ± 14,8	64,7 ± 14,8
	Контроль	52,1 ± 14,2	52,1 ± 14,2	53,1 ± 15,2	52,1 ± 14,8	52,1 ± 14,8
	<i>p</i>	0,884	0,01	0,001	0,001	0,001

$p = 0,216/0,312$), уменьшение содержания сегментоядерных нейтрофилов ($p = 0,001/0,474$), увеличение значений ФАН ($p = 0,001/0,055$). Значительно сократилась доля эозинофилов ($p = 0,01/0,087$), число лимфоцитов осталось неизменным ($p = 0,470/0,937$; табл. 4).

У невакцинированных детей прослеживалась отчетливая отрицательная динамика изучаемых показателей. Значения показателей морфологической картины назоцитограмм отличались как от аналогичных показателей условно здоровых детей, так и от группы ПКВ13. Так,

при повторных исследованиях в течение года значения АПЭ ($p < 0,001$), ФАН ($p < 0,001$), доли клеток плоского и цилиндрического эпителия ($p = 0,006/0,004$), нейтрофилов ($p < 0,001$), эозинофилов ($p = 0,022$) и лимфоцитов ($p = 0,493$) существенно не отличались от первоначальных данных; положительной динамики вышеперечисленных показателей не зафиксировано (см. табл. 4).

Исходно было зарегистрировано существенное снижение концентрации sIgA у детей обеих групп (табл. 5). Повторные исследования в течение года показали

отчетливую положительную динамику содержания *slgA* в назальном секрете. После вакцинации ПКВ13 концентрация *slgA* увеличилась более чем на 50%, достигнув нормальных значений к 3-му мес исследования и сохраняясь на этом высоком уровне в течение всего года. У невакцинированных детей уровень *slgA* в назальном секрете в течение года оставался минимальным и отличался от значений показателя в группе практически здоровых детей ($p < 0,001$).

Исходная активность лизоцима в назальном секрете у детей с хроническими заболеваниями носоглотки была заметно ниже, чем у здоровых ($p < 0,001/0,001$). При повторных исследованиях в течение года у вакцинированных отмечено значительное увеличение его значений. Так, в сравнении с исходным значением активность лизоцима в назальном секрете увеличилась в 1,3 раза ($p < 0,001$) и приблизилась к таковой в назальном секрете у здоровых детей ($p = 0,912$). У невакцинированных детей динамика концентрации лизоцима оставалась минимальной и к моменту окончания исследования существенно отличалась от группы практически здоровых детей ($p < 0,001$).

Нежелательные явления

Анализ течения поствакцинального периода показал, что 432 (96,4%) ребенка перенесли вакцинацию бессимптомно. Общие поствакцинальные реакции слабой силы в виде повышения температуры тела до 37,5°C имели место у 15 (3,4%) детей, развивались в 1-е сут после введения вакцины и купировались в течение 1–2 дней. Поствакцинальная реакция в виде фебрильной лихорадки в течение 4 сут зарегистрирована только у 1 (0,2%) ребенка, имеющего хронический аденоидит и рецидивирующий средний отит в анамнезе. Местные реакции на введение вакцины не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Специфическая профилактика инфекционных заболеваний, вызванных пневмококком, направлена на восстановление оптимального функционирования иммунной системы, а влияние этой системы на местные механизмы защиты респираторного тракта позволяет регулировать процессы локального иммунитета. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения пневмококковых конъюгированных вакцин в педиатрической практике как в России, так и за рубежом. Иммунизация ПКВ13 существенно снижает уровень носительства возбудителя пневмококковой инфекции в популяции, тем самым сокращая заболе-

ваемость, обусловленную пневмококком [30–32]. Так, у детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья в результате применения иммунизации ПКВ уменьшилось число случаев внебольничных пневмоний разной этиологии в 6,8 раза, острых средних отитов — в 3,5 раза, ОРИ — в 1,3 раза [33]. Эффективность вакцинации ПКВ13 отмечена у детей, страдающих заболеваниями почек [34, 35]. Проведено исследование по оценке эффективности вакцинации у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы [36]. Установлено, что частота обострений заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в т.ч. хронических заболеваний бронхолегочной системы, после вакцинации снижается в среднем в 2,3 раза. У детей с рецидивирующими средними отитами имеет место нормализация клинико-эндоскопического состояния структур носоглотки, объем глоточной миндалины приближается к возрастным нормам [37, 38]. Опыт применения ПКВ в разных странах мира продемонстрировал высокую клиническую эффективность в предупреждении пневмоний, отитов и носительства вакцинальных серотипов в носоглотке [39, 40].

В настоящем исследовании после применения ПКВ13 у детей с хроническими заболеваниями носоглотки активация механизмов местной защиты подтверждена фактом снижения кратности и частоты осложнений ОРИ, уменьшением обострений сопутствующей патологии ЛОР-органов по сравнению с предшествующим годом. Через 1 год после проведения специфической профилактики прослеживалась положительная динамика по показателям острой заболеваемости. В группе вакцинированных детей она снизилась в 2 раза (с 4–8 до 2–3 эпизодов в год). В течение 1 года наблюдения после вакцинации ПКВ13 заболеваемость острыми средними отитами в группе привитых детей снизилась в 2,2 раза. В 2,3 раза снизилась частота случаев обострений хронических гайморитов. Число случаев острой пневмонии у привитых детей снизилось в 2,4 раза, острых бронхитов — в 2,5 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована эффективность вакцинации против пневмококка у детей с хронической патологией носоглотки. В связи с широкой распространенностью этих болезней данная категория пациентов относится к числу приоритетных групп, подлежащих вакцинации против пневмококка, независимо от возраста и наличия хронических очагов воспаления.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Вакцинация дошкольников осуществлялась за счет средств родителей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герцен А.В., Васина Т.А., Белопольский А.А. Лазероантибиотикотерапия. М. 2002. 230 с.
2. Хмельницкая Л.М., Ланцов А.А., Тимофеева Г.Н. Морфофункциональное состояние глоточной и небных миндалин у детей с регионарным лимфаденитом. *Вестник оториноларингологии*. 2000; 3: 31–36.
3. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоиды Уч. пос. для врачей. М.: ПМАПО. 2013. 51 с.
4. Sato M., Li H., Ikizler M.R., Werkhaven J.A., Williams J.V., Chappell J.D., Tang Y.W., Wright P.F. Detection of Viruses in Human Adenoid Tissues by Use of Multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (3): 771–773.
5. Мачунин А.И., Купельская В.Я. Влияние распространенности микробиоты у детей с хроническим аденоидитом. 13-я кн.: Успехи медицинской микологии. Т. 10. М.: Национальная академия микологии. 2007. С. 179–181.
6. Абдулхаджиева Л.Р. Диагностика и лечение аденоидита у детей с атопией. *Российская оториноларингология*. 2008; 1: 43–48.
7. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Вагина Е.Е., Солдатский Ю.Л., Захарова И.Н. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислотозависимой патологией желудка. *Вестник оториноларингологии*. 2009; 2: 64.
8. Русецкий Ю.Ю. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоаденоидного глоточного кольца. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (2): 52–56.
9. Lin C.-D., Tsai M.H., Lin C.W., Ho M.W., Wang C.Y., Tsou Y.A., Kao M.C., Tsai M.H., Lai C.H. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012; 269: 503–511.
10. Вознесенский Н.А. Биопленки — терапевтическая мишень при хронических инфекциях. *Пульмонология и аллергология*. 2008; 3: 43–44.
11. Козлов Р.С. Проблема биопленок при ЛОР-патологиях. *Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Оториноларингология»*. 2011; 6–7.
12. Al-Mazrou K.A., Al-Khattaf A.S. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 134 (1): 20–23.
13. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Coticchia J.M., Burrows A., Khampang P., Liu Y., Kerschner J.E., Post J.C., Lonergan S., Sampath R., Hu F.Z., Ehrlich G.D., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 47 (4): 1411–1420.
14. Щеплягина Л.А., Чернов В.М., Круглова И.В., Делягин В.М. Возрастные особенности иммунитета у детей: лекция для врачей. М.: Анита Пресс. 2008. 34 с.
15. Ушкалова Е.А. Проблемы рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у амбулаторных больных. *Фарматека*. 2005; 19: 22–30.
16. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284: 1318–1322.
17. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Друй А.Е., Панина Е.Ю., Кочнева Н.А., Водовоз Н.Ю., Мурунова Н.В., Груздев А.И., Лахно Т.И. Распространенность серотипов *Streptococcus pneumoniae* при инфекциях ЛОР-органов и носоглоточном бактерионосительстве у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 5: 54–58.
18. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 172–175.
19. Харит С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика. Пос. для практикующих врачей. СПб. 2009. 48 с.
20. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 5 (1): 107–112.
21. Федосеенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2009; 17 (1): 36–42.
22. Вавилова В.П., Вайман О.А., Чернюк О.С., Караульнова Т.А. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоидного кольца и аллергии. *Детская оториноларингология*. 2011; 1: 64–68.
23. Халамзиева Р.Б., Товмасын А.С. Консервативная терапия и хирургическое лечение хронического тонзиллита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 4: 15–20.
24. Пухлик С.М., Нейверт Э.Г. Новый подход к лечению детей с гипертрофией глоточной миндалины. *Журнал ушных, горловых и носовых болезней*. 2000; 2: 37.
25. Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Перевощикова Н.К., Богомильский М.Р., Грабовщинер А.Я. Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом. М.: МИЛТА2 ПКП ГИТ. 2009. 151 с.
26. Гаращенко Т.И. Лимфоидноглоточное кольцо в инфекции и иммунном ответе у детей. *Детские инфекции*. 2004; 1: 65–67.
27. Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1595–1604.
28. Быкова В.П. Новые аргументы в поддержку органосохраняющего направления при лечении аденоидов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013; 2: 18–22.
29. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск. 1993. 276 с.
30. Ильина С.В., Белецкая О.А., Сабитов А.У., Черная Н.Л., Снегова Н.Ф., Салкина О.А., Джумагазиев А.А., Бахарева Н.В., Бровкина А.А., Саввина Н.В. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; 6: 55–59.
31. Бровкина А.А., Балыкова Л.А., Кулагина Н.Б. Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины в интернатном учреждении республики Мордовия. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (6): 120–124.
32. Макинтош Д.Д. Международный опыт применения 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (2): 8–11.
33. Салкина О.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей групп риска. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2012. 130 с.
34. Вакцинация детей с заболеваниями почек: пос. для врачей. Под ред. М.П. Костиной. М.: МДВ. 2012. 96 с.
35. Гречуха Т.А., Маянский Н.А. Оценка уровня специфических антител против пневмококка класса IgG у детей с заболеваниями почек до и после вакцинации. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (1): 105.
36. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 4: 18–23.
37. Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В., Фошина Е.П. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 18–22.
38. Кытько О.В. Вакцинопрофилактика рецидивирующих средних отитов и рецидивирующих и хронических риносинуситов у часто и длительно болеющих детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007. 23 с.
39. Райнерт Р.Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (3): 8–18.
40. Ковтун О.П., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 18–25.

Т.А. Кузнецова, Н.Ю. Широкова, С.Н. Бугров, М.В. Ерзутова, Д.В. Давыденко

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, Нижний Новгород, Российская Федерация

Маркеры регенераторного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии

Контактная информация:

Кузнецова Татьяна Алексеевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник патологоанатомического отделения Приволжского федерального медицинского исследовательского центра

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Верхневолжская набережная, д. 18/1, тел.: +7 (831) 436-01-60, e-mail: 118tak@mail.ru

Статья поступила: 11.06.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Цель исследования: объективизировать структурные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки у больных целиакией с определением морфометрических показателей регенераторного процесса. **Методы:** проведено ретроспективное сплошное исследование результатов гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и морфометрического анализа слизистой оболочки тонкой кишки детей с установленным диагнозом «Целиакия» до и после соблюдения аглютеновой диеты. Изучены количественные характеристики основных клеточных форм, обеспечивающих структурный гомеостаз слизистой оболочки, и их связь с ремоделированием гистоархитектоники при гиперрегенераторной форме атрофии слизистой оболочки. **Результаты** у детей с полным восстановлением слизистой оболочки тонкой кишки ($n = 10$) и стойким нарушением гистоархитектоники ($n = 7$): восстановление гистоархитектоники на фоне соблюдения диеты сопровождается уменьшением доли межэпителиальных лимфоцитов до 12% ($p = 0,002$), эозинофильных гранулоцитов — до 0,36 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$), плазматических клеток — до 1,9 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$), а также увеличением числа фибробластов до 1,64 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,003$) и лейомиоцитов — до 6 клеток на ворсинку ($p = 0,002$). При стойких структурных нарушениях положительная динамика на фоне диеты сводится к уменьшению числа эозинофильных гранулоцитов до 0,41 ($p = 0,009$), плазматических клеток — до 2,9 тыс. на 1 мм^2 ($p = 0,009$).

Заключение: стойкое рассогласование эпителиально-соединительнотканых и миоцито-стромальных соотношений в слизистой оболочке тонкой кишки, определяемое до начала соблюдения аглютеновой диеты, препятствует репаративному процессу и увеличивает срок восстановления структуры слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

Ключевые слова: дети, целиакия, слизистая оболочка, регенерация, плазмоциты, лейомиоциты.

(Для цитирования: Кузнецова Т.А., Широкова Н.Ю., Бугров С.Н., Ерзутова М.В., Давыденко Д.В. Маркеры регенераторного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 564–568. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1440)

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно современным представлениям, целиакия — это иммунное аутоагрессивное заболевание, характеризующееся развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, обуслов-

ленное непереносимостью белка пшеницы (глютина) и родственных ему белков ржи, ячменя, овса у генетически предрасположенных индивидуумов [1]. Успешное лечение целиакии в настоящее время определяет пожизненное соблюдение аглютеновой диеты, которая

T.A. Kuznetsova, N.Yu. Shirokova, S.N. Bugrov, M.V. Erzutova, D.V. Davydenko

Privolzhsky Federal Research Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Regeneration Process Markers in Hyperregenerative Type of Small Intestinal Mucosal Atrophy

Objective: Our aim was to objectify structural changes in small intestinal mucosa in patients with celiac disease, with defining criteria of regeneration process forecast. **Methods:** We conducted an observational, retrospective, analytical study of «case-control». The research presents results of histologic, histochemical, immunohistochemical and morphometric analyses of the small intestinal mucosa in children with proven cases of celiac disease before/after a gluten-free diet. The state of main cell types providing a structural mucosa homeostasis and their impact on the remodelling of hystoarchitectonics of the small intestinal mucosa in a hyperregenerative type of atrophy was studied. Two clinical groups were formed: group I — with a complete recovery of the small intestinal mucosa ($n = 10$), and group II — with a permanent hystoarchitectonics disturbance ($n = 7$), which were put to a comparative morphometric test. **Results:** Installs: cytoarchitectonics recovery against the background of diet accompanied by a decrease of between epithelial lymphocytes to 12% ($p = 0.002$), eosinophilic granulocytes to 0.36 cells per mm^2 ($p = 0.003$), plasma cells — up to 1.9 cells per mm^2 ($p = 0.003$), increase in the number of fibroblasts to 1.64 cells per mm^2 ($p = 0.003$), and leiomyotitsiv — up to 6 cells on villi ($p = 0.002$). If persistent structural violations against the background of positive dynamics of the diet was to reduce the number of eosinophilic granulocytes to 0.41 cells per mm^2 ($p = 0.009$) and plasma cells per 2.9 mm^2 ($p = 0.009$). **Conclusion:** Persistent mismatch between the cell elements — epithelial, stromal cells and smooth muscle cells in the lining of the small intestine — initially hinders the successful course of the reparative process and prolongs recovery structure of small intestinal mucosa of celiac disease.

Key words: regeneration, cells with structure-forming function, highly-specialized cells, proliferative activity, leiomyocytus.

(For citation: Kuznetsova T.A., Shirokova N.Yu., Bugrov S.N., Erzutova M.V., Davydenko D.V. Regeneration Process Markers in Hyperregenerative Type of Small Intestinal Mucosal Atrophy. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 564–568. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1440)

позволяет добиться регрессии клинических симптомов энтеропатии и приводит к восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки тонкой кишки, предотвращая развитие тяжелых осложнений и ассоциированных с целиакией заболеваний [2–4]. Важно, что на фоне аглутеновой диеты «отклик» на проводимое лечение у больных неодинаков: у одних пациентов происходит полное восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки, тогда как у других атрофический процесс сохраняется на протяжении длительного времени [5, 6].

Постоянно ведутся поиски оптимальных соотношений клеточных популяций, отвечающих за реализацию полноценной регенерации слизистой оболочки тонкой кишки. Несмотря на достигнутые результаты, в полной мере раскрыть механизмы восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки до сих пор не удается. Существенным недостатком большинства проведенных исследований является видение проблемы регенерации ткани в основном через призму иммунологических и иммуноморфологических аспектов [7, 8]. Лишь в единичных работах по изучению регенерации слизистой оболочки тонкой кишки упомянуто о наличии кооперации клеточных популяций, способных формировать полноценные эпителиально-миоцито-стромальные взаимодействия, обеспечивая, таким образом, структурную целостность и функциональную состоятельность органа в целом. Известно, что участниками этих процессов являются фибробласты, продуцирующие коллагены разного типа, гликозаминогликаны [9, 10], тучные клетки, секретирующие гепарансульфатный протеогликан [11], высокоспециализированные бокаловидные экзокриноциты как факторы неспецифической защиты слизистой оболочки, а также лейомиоциты, обеспечивающие не только тургор и рост кишечных ворсинок, но и отражающие их регенераторный потенциал [12, 13].

Особый интерес представляет изучение распределения вышеперечисленных клеточных популяций в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки при гиперрегенераторной форме атрофии, характеризующейся резким снижением высоты ворсинок на фоне углубленных крипт. Исследование морфометрических показателей исходного уровня и в динамике восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии позволит точнее определять направленность регенерационного процесса при данном заболевании.

Целью исследования было объективизировать структурные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки у больных целиакией с определением морфометрических показателей регенераторного процесса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сплошное исследование.

Объект исследования

Учтены результаты обследования всех впервые госпитализированных детей в возрасте от 1 до 18 лет с установленным диагнозом «Целиакия» (стадия Marsh III) до и после (через 1,5–2 года) назначения им строгой аглутеновой диеты.

Условия проведения

Наблюдение осуществляли в отделении патологии тонкой кишки НИИ детской гастроэнтерологии Нижнего Новгорода.

Продолжительность исследования

Период ретроспекции — 2010–2014 гг.

Морфометрическое исследование

Биопсийный материал, полученный при проведении эзофагогастродуоденоскопии, фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 7,2–7,4) и подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, реактивом Шиффа, по методу Романовского–Гимзы, основным коричневым по Шубичу с последующим выявлением и подсчетом числа тучных клеток. Принимали во внимание зрелость клеток, степень дегрануляции и локализацию с периваскулярным, параэпителиальным расположением и нахождением в экстрацеллюлярном матриксе.

Морфофункциональную оценку биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки осуществляли в соответствии с классификацией M. N. Marsh, модифицированной G. Oberhuber [14, 15], согласно которой изменения, соответствующие гиперрегенераторной форме атрофии, определяются как стадия целиакии Marsh III.

Измерение высоты ворсинок и глубины крипт производили в микрометрах, подсчет клеточной плотности инфильтрата в строме ворсинок и межкрипально выполняли с вычислением абсолютного числа клеток в 1 мм² при помощи программного обеспечения NIS-Elements Basic Research. Просмотр и фотографирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе Nikon Eclipse E400 (Япония) с использованием камеры Nikon DS-Fi2.

Иммуногистохимическое исследование

Интенсивность процессов обновления эпителия слизистой оболочки тонкой кишки исследовали с помощью антител к Ki-67-антигену MIB-1 (Novocastra, Великобритания), экспрессируемому во всех фазах клеточного цикла. Наличие гладкомышечных клеток определяли с помощью первичных антител к миозину (Novocastra, Великобритания). Демаскировку антигенов осуществляли в цитратном буфере (pH 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 30 мин. Для выявления экспрессии маркеров применяли систему визуализации Novo Link Polymer Detection System. В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. При 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки в 10 случайно выбранных полях зрения.

Этическая экспертиза

Эндоскопическое и морфологическое исследование пациентам выполнялось строго в соответствии с алгоритмом ведения больных целиакией [16] при наличии добровольного информированного согласия пациента или лица, представляющего его интересы, на проведение медицинских манипуляций.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии (выписка из протокола заседания Ученого совета № 21 от 17.04.13 г.; протокол заседания Этического комитета № 6 от 21.05.13 г.).

Статистический анализ

Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение значений всех количественных признаков не соответствовало критериям нормального, при сравнении независимых выборок применяли крите-

рий Манна–Уитни, для парных сравнений использовали критерий Вилкоксона. Критическим уровнем значимости различий при проверке статистических гипотез принимали уровень $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и (25-го; 75-го) процентилей. Для расчетов использовали пакет программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

В исследование включены результаты обследования 36 пациентов с установленным диагнозом «Целиакия» (22 девочки и 14 мальчиков), ранее не соблюдавших аглутеновую диету. Медиана возраста составила 7,6 лет (4; 13). По результатам обследования у 10 пациентов была определена стадия болезни Marsh IIIA, у 18 — Marsh IIIB, у 8 — Marsh IIIC.

Результаты морфологического исследования

Морфологическое исследование биоптатов тонкой кишки до и после периода соблюдения аглутеновой диеты показало полное восстановление гистоархитектоники (Marsh 0) у 10, частичное восстановление (Marsh I, IIIA) — у 19, отсутствие положительной динамики или минимальное ее проявление (Marsh IIIB, IIIC) — у 7 пациентов (табл. 1).

Группа детей с восстановлением гистоархитектоники (благоприятное течение; $n = 10$) была представлена 6 девочками и 4 мальчиками, медиана возраста 7 (4; 9) лет. Группу со стойкими нарушениями гистоархитектоники (неблагоприятное течение; $n = 7$) составили 5 девочек и 2 мальчика, медиана возраста 8 (4; 13) лет.

Сравнительный анализ морфометрических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки в результате

соблюдения диеты показал, что у пациентов с благоприятным течением болезни высота ворсинок увеличилась в 3,6 раза, глубина крипт уменьшилась в 1,8 раза (табл. 2). Эпителиальный пласт детей этой группы характеризовался снижением инфильтрации лимфоцитами в 2,8 раза, увеличением числа бокаловидных экзокриноцитов в 1,8 раза, в т.ч. с характерной для них в норме ШИК-позитивной реакцией на 19% (рис. 1А). В собственной пластинке слизистой оболочки изменялось численное соотношение основных клеток инфильтрата: если до соблюдения диеты соотношение лимфоцитов и плазмочитов было приблизительно одинаковым, то на фоне диеты число плазмочитов уменьшилось на 43%, лимфоцитов — на 5%. Это привело к преобладанию лимфоцитарной инфильтрации. Изначально высокое содержание эозинофильных гранулоцитов уменьшилось на 42%. Произошло это на фоне снижения (на 27%) клеточной плотности. Установлено увеличение численности клеток фибробластического ряда на 49%, зрелых тучных клеток — на 80%. Существенное сокращение клеточной плотности, числа межэпителиальных лимфоцитов с параллельным увеличением содержания клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса способствовало снижению пролиферативной активности эпителия крипт (на 32%; рис. 2). Вместе с этим отмечалось появление в основании ворсинок и их строме гладкомышечных клеток, располагающихся плотно и способных к формированию продольных тяжей, обеспечивающих тонус ворсинок и способствующих восстановлению их гистоархитектоники.

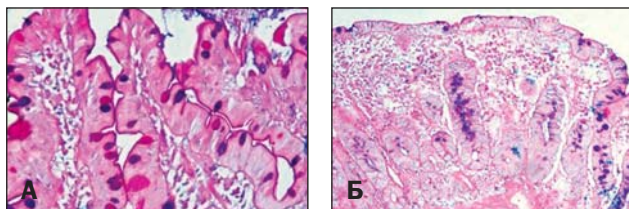
Анализ морфометрических изменений у детей с неблагоприятным течением болезни показал незначительную положительную динамику на фоне соблюдения диеты. Высота ворсинок в слизистой оболочке пациентов

Таблица 1. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки до и после соблюдения аглутеновой диеты

Исходно	После аглутеновой диеты, абс.					
	Marsh 0	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIA	Marsh IIIB	Marsh IIIC
Marsh IIIA ($n = 10$)	7	3	-	-	-	-
Marsh IIIB ($n = 18$)	3	6	-	9	-	-
Marsh IIIC ($n = 8$)	-	-	-	1	2	5

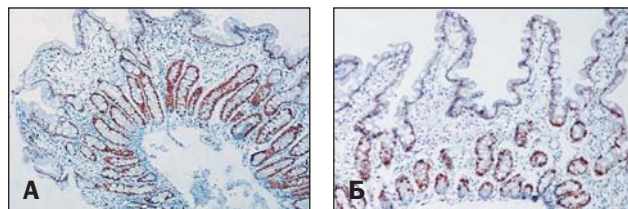
Примечание. Marsh 0 — нормальная слизистая оболочка; Marsh I — нормальная слизистая оболочка с увеличенным содержанием межэпителиальных лимфоцитов; Marsh II — слизистая оболочка с высокими ворсинками, удлиненными криптами и повышенным содержанием межэпителиальных лимфоцитов; Marsh IIIA — слизистая оболочка с частичной атрофией ворсинок и удлиненными гиперплазированными криптами; Marsh IIIB — слизистая оболочка с субтотальной атрофией ворсинок, удлиненными криптами и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией; Marsh IIIC — слизистая оболочка с полной утратой ворсинок, резко выраженной гиперплазией крипт и выраженной воспалительной инфильтрацией.

Рис. 1. Бокаловидные экзокриноциты эпителия ворсинок и крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии после применения аглутеновой диеты



Примечание. А — у детей с благоприятным течением болезни, Б — у детей с неблагоприятным течением. Комбинированная окраска альциановым синим и реактивом Шиффа. $\times 100$.

Рис. 2. Проллиферативная активность эпителия крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей с благоприятным течением болезни



Примечание. А — до лечения, Б — после лечения. Иммуногистохимический метод с использованием антител к Ki-антигену. $\times 100$.

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки у детей с целиакией до и после соблюдения аглютеновой диеты

Показатели	Благоприятное течение целиакии (n = 10)		p	Неблагоприятное течение целиакии (n = 7)		p
	Исходно	После лечения		Исходно	После лечения	
Высота ворсинок, мкм	120 (96; 148)	433 (402; 462)	0,002	89 (48; 89)	114 (80; 114)	0,102
Глубина крипт, мкм	303 (290; 314)	168 (146; 192)	0,003	360 (290; 360)	302 (262; 302)	0,045
Общая клеточная плотность, тыс. на 1 мм ²	12,4 (11,9; 12,4)	9,1 (8,8; 9,2)	0,004	13,1 (12,3; 13,1)	11,3 (10,0; 11,3)	0,064
Бокаловидные клетки ворсинок, на 100 эпителиоцитов	5 (3; 5)	9 (8; 10)	0,002	3 (2; 3)	6 (4; 6)	0,031
Бокаловидные клетки крипт, на 100 эпителиоцитов	10 (9; 10)	13 (10; 15)	0,003	8 (7; 8)	10 (7; 10)	0,176
ШИК-позитивные бокаловидные клетки, %	75 (71; 80)	94 (92; 100)	0,002	6 (4; 9)	14 (9; 18)	0,013
Смешанные бокаловидные клетки, %	20 (18; 26)	6 (4; 8)	0,002	19 (16; 23)	30 (23; 36)	0,002
Альцианофильные бокаловидные клетки, %	5 (0; 2)	2 (0; 1)	0,003	75 (62; 83)	56 (43; 68)	0,005
Межэпителиальные лимфоциты, на 100 эпителиоцитов	34 (29; 37)	12 (11; 13)	0,002	36 (32; 36)	31 (28; 31)	0,009
Пролиферативная активность, %	67 (64; 69)	52 (46; 56)	0,002	69 (66; 69)	64 (60; 64)	0,017
Лейомиоциты, на ворсинку	2,5 (2; 3)	6 (5; 7)	0,002	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,190
Фибробласты, тыс. на 1 мм ²	1,11 (0,99; 1,25)	1,64 (1,49; 1,81)	0,003	0,90 (0,87; 0,94)	1,02 (0,91; 1,05)	0,032
Тучные клетки, тыс. на 1 мм ²	0,13 (0,13; 0,15)	0,23 (0,19; 0,24)	0,003	0,08 (0,08; 0,08)	0,12 (0,07; 0,12)	0,064
Эозинофильные гранулоциты, на 1 мм ²	0,57 (0,55; 0,58)	0,36 (0,35; 0,38)	0,003	0,67 (0,62; 0,67)	0,41 (0,4; 0,42)	0,009
Плазмциты, тыс. на 1 мм ²	4,4 (4,0; 4,6)	1,9 (1,7; 2,3)	0,003	5,2 (4,6; 5,2)	2,9 (2,4; 2,9)	0,009
Лимфоциты, на 1 мм ²	4,0 (4,0; 4,2)	3,9 (3,6; 4,2)	0,193	4,2 (3,9; 4,2)	3,6 (3,3; 3,6)	0,014

этой группы увеличилась на 30%, глубина крипт уменьшилась на 20%, число межэпителиальных лимфоцитов снизилось на 16%, число бокаловидных энтероцитов увеличилось на 25%, среди них доля альцианофильных клеток и клеток смешанного типа оставалась преобладающей и составила 86% (рис. 1Б). Снижение клеточной плотности у детей данной группы составило лишь 14%, при этом сохранялся дефицит клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса: число фибробластов практически не изменилось (1%); пролиферативная активность снизилась на 7%. В собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки детей с неблагоприятным течением целиакии лейомиоциты в строме ворсинок были представлены единичными клетками, а в их основании не определялись (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что восстановление структуры и функции тонкой кишки у пациентов с целиакией возможно только при соблюдении строгой аглютеновой диеты [17], но даже в этих условиях восстановление гистоархитектоники может иметь разнонаправленный характер. По данным отечественных и зарубежных исследователей, в основе таких неоднородных по результатам процессов регенерации лежат молекулярные механизмы регулирования репарации тканей [18, 19], развитие иммунологических реакций с резким увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов [20], плазматических клеток [21], концентрации провоспалительных цитокинов [22].

В настоящем исследовании результаты анализа биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки детей с целиакией продемонстрировали значительную положительную динамику морфометрических показателей на фоне соблюдения диеты при благоприятном течении заболевания. Восстановление гистоархитектоники сопровождалось уменьшением числа межэпителиальных лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, плазматических клеток, увеличением содержания фибробластов и лейомиоцитов. Положительная динамика на фоне диеты у детей со стойкими изменениями гистоархитектоники сводилась к уменьшению числа эозинофильных гранулоцитов и плазматических клеток. Стойкие структурные нарушения, провоцируемые длительно персистирующим воспалительным процессом при целиакии [23], усугублялись острым дефицитом клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса и влияли на скорость регенерации эпителиального пласта.

Результаты исследований пролиферативной активности эпителиоцитов при целиакии до настоящего времени остаются неоднозначными и зачастую противоречивыми [24, 25]. Полученные нами данные свидетельствуют об исходно высоком митотическом индексе регенераторной зоны крипт слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии у детей. У пациентов с неблагоприятным течением заболевания как при первичной госпитализации, так и на фоне соблюдения диеты лейомиоциты в основании ворсинок не определялись. С учетом ранее установленной зависимости высоты и тургора ворсинок

от числа лейомиоцитов в их строме, а также роста ворсинок от наличия гладкомышечных клеток в их основании [26, 27] полученные данные позволяют говорить о сниженном потенциале восстановления гистоархитектоники слизистой оболочки тонкой кишки у детей с подобной морфологической картиной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходно максимально выраженные проявления воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии у детей (высокая клеточная плотность инфильтрата с преобладанием плазматических

клеток, тканевая эозинофилия, дефицит клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса, отсутствие лейомиоцитов в основании ворсинок) свидетельствуют о стойком рассогласовании эпителиально-соединительнотканых и миоцито-стромальных соотношений, что замедляет репаративные процессы и увеличивает срок восстановления структуры слизистой оболочки. Обнаруженные изменения морфологической картины могут служить не только показанием к строгому соблюдению аглютеновой диеты, но и основанием для выбора особой долгосрочной тактики ведения данного контингента больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящая работа проводилась в рамках Государственного заказа (№ 1234/2 от 24.10.14 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сабельникова Е. А. Непереносимость глютена: новая болезнь или недиагностированная целиакия? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 3: 87–89.
2. Lebowitz B., Granath F., Ekblom A., Montgomery S. M., Murray J. A., Rubio-Tapia A., Green P. H., Ludvigsson J. F. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37 (3): 332–339.
3. Brown I. S., Smith J., Rosty C. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 138 (1): 42–49.
4. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Дзедисова Ф. С. Целиакия и ассоциированные заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 44–49.
5. Uspenskaya I. D., Shirokova N. Y. A morphometric study of the state of duodenal mucosa in children with coeliac disease in catamnesis and varying compliance with the gluten-free diet. *Bratislava Lec. Listy*. 2014; 115 (3): 150–156.
6. Maxim R., Plesu A., Ciortescu I., Gileanu I., Stoica O., Trifan A. V. Celiac disease: 10-year experience in a Romanian tertiary center. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2014; 118 (4): 986–991.
7. Klapp G., Masip E., Bolonio M., Donat E., Polo B., Ramos D., Ribes-Koninckx C. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56 (3): 251–256.
8. Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A. J., Camargo C. A., Jr. Predictors of duodenal bulb biopsy performance in the evaluation of coeliac disease in children. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (9): 791–794.
9. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М.: Медицина. 1981. 312 с.
10. Потапова В. Б., Гудкова Р. Б. Изменения соединительнотканых структур слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 1: 237.
11. Ruger B., Dunbar P. R., Hasan Q., Sawada H., Kittelberger R., Greenhill N., Neale T. J. Human mast cells produce type VIII collagen *in vivo*. *Int. J. Exp. Pathol.* 1994; 75: 397–404.
12. Кузнецова Т. А., Потехин П. П. Особенности гистоархитектоники и состояние эпителиального пласта лимфоидноассоциированных участков слизистой оболочки подвздошной кишки. *Морфологические ведомости*. 2007; 1–2: 73–76.
13. Yachha S. K., Srivastava A., Mohindra S., Krishnani N., Aggarwal R., Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (8): 1300–1305.
14. Баринов Э. Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 20 (3): 9–18.
15. Marsh M. N., Growe P. T. Morphology of the mucosal lesion in gluten Sensitivity. *Clin. Gastroenterol.* 1995; 9: 273–293.
16. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (10): 1185–1194.
17. Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Гасилина Т. В. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2004; 2 (1): 92–99.
18. Yachha S. K., Srivastava A., Mohindra S., Krishnani N., Aggarwal R., Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (8): 1300–1305.
19. Bel'mer S. V., Gasilina T. V., Usacheva Alu. Modern concepts pathogenesis of celiac disease. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2010; 1: 86–92.
20. Watson R. G. P., Johnston S. D. Intra-epithelial T cells in celiac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 957–962.
21. Tosco A., Maglio M., Paparo F., Rapacciuolo L., Sannino A., Miele E., Barone M. V., Auricchio R., Troncone R. Immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (3): 293–298.
22. La Scaleia R., Barba M., Di Nardo G., Bonamico M., Oliva S., Nenna R., Valitutti F., Mennini M., Barbato M., Montuori M., Porzia A., Petrarca L., Battella S., Cucchiara S., Piccoli M., Santoni A., Mainiero F., Palmieri G. Size and dynamics of mucosal and peripheral IL-17A+ T-cell pools in pediatric age, and their disturbance in celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (5): 513–523.
23. Lahdeaho M. L., Kaukinen K., Collin P., Ruuska T., Partanen J., Haapala A. M., Maki M. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (1): 44–48.
24. Килесса А. В., Загорюлько А. К., Филоненко Т. Г. Новые подходы к дифференциальной диагностике глютенной энтеропатии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011; 14 (1): 53: 73–76.
25. Lisova S., Ehrmann J., Kolek A., Sedlakova E., Kolar Z. Immunohistochemical study of the apoptotic and proliferative mechanisms in the intestinal mucosa during coeliac disease. *Cesk. Patol.* 2005; 41 (3): 85.
26. Потехин П. П., Плетнева Н. Б., Широкова Н. Ю., Соколова И. Л., Кузнецова Т. А. Способ определения состояния регенерации слизистой оболочки тонкой кишки. Патент на изобретение № 2267999 от 20.01.2006 г.
27. Широкова Н. Ю., Кузнецова Т. А., Успенская И. Д., Жукова Е. А. Роль лейомиоцитов в регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. *Педиатрия*. 2014; 6: 48–53.

Ю.Л. Солдатский^{1, 2}, О.А. Денисова²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Возможности ирригационной терапии в профилактике и лечении ринитов

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий оториноларингологическим отделением Морозовской ДГКБ, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, тел.: +7 (495) 959-88-01, e-mail: ysoldatsky@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Ирригационная терапия, направленная на эффективное очищение полости носа и элиминацию возбудителей инфекции и аллергенов, входит в стандарты комплексного лечения болезней верхних дыхательных путей, сопровождающихся различными формами ринита или его симптомами. Применяемые для ирригационной терапии изотонические солевые растворы увлажняют слизистую оболочку полости носа, поддерживая ее нормальное физиологическое состояние. Гипертонические солевые растворы уменьшают отек носовых раковин, снижая назальную обструкцию, и существенно улучшают мукоцилиарный клиренс по сравнению с изотоническими, однако могут обладать цилитоксическим эффектом. В статье обсуждаются результаты применения препаратов с различной концентрацией солей для ирригационной терапии полости носа.

Ключевые слова: ринит, ирригационная терапия, изотонический раствор, гипертонический раствор, декспантенол.

(Для цитирования: Солдатский Ю.Л., Денисова О.А. Возможности ирригационной терапии в профилактике и лечении ринитов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 569–572. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441)

Вдыхаемый воздух механически очищается, согревается и увлажняется преимущественно в носовой полости, т.е. именно она выполняет важнейшую функцию защиты организма от неблагоприятных факторов окружающей среды. Практически все крупные (свыше 8 мкм в диаметре) вдыхаемые частицы, 1/2 всех поступающих частиц диаметром более 2 мкм, более 50% микроорганизмов вдыхаемого воздуха задерживаются в полости носа [1]. Удаление и инактивация инородных частиц, содержащихся в воздухе, обеспечиваются за счет нейрорефлекторных механизмов защиты (чихание, слезотечение, отек носовых раковин), защитных свойств слизи, покрывающей слизистую оболочку, и мукоцилиарного клирен-

са. Основным компонентом последнего является мукоцилиарный транспорт — синхронное однонаправленное движение ресничек мерцательного эпителия, расположенных на апикальных концах реснитчатых клеток слизистой оболочки носа, обеспечивающих транспорт слизи. Мерцательный эпителий выстилает практически всю поверхность дыхательных путей; на поверхности каждой клетки имеется от 50 до 200 ресничек, совершающих колебательные движения.

Носовая слизь обеспечивает нормальное функционирование реснитчатого эпителия слизистой оболочки, увлажнение и кондиционирование вдыхаемого воздуха, удаление осевших в полости носа поллютантов.

Yu.L. Soldatsky^{1, 2}, O.A. Denisova²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Options of Irrigation Therapy in the Prevention and Treatment of Rhinitis

Irrigation therapy aimed at effective cleansing of the nasal cavity and elimination of pathogens and allergens is included in the standard combined treatment of diseases of the upper respiratory tract accompanied by various forms of rhinitis or its symptoms. Isotonic saline solutions used for irrigation therapy moisturize the nasal mucosa and maintain its normal physiological state. Hypertonic saline solutions reduce swelling of the nasal turbinates by reducing the nasal obstruction and greatly improve mucociliary clearance as compared to isotonic solutions, but may have a ciliotoxic effect. The article discusses the results of using the drugs with different concentrations of salts for irrigation therapy of the nasal cavity.

Key words: rhinitis, irrigation therapy, isotonic solution, hypertonic solution, dexpanthenol.

(For citation: Soldatsky Yu.L., Denisova O.A. Options of Irrigation Therapy in the Prevention and Treatment of Rhinitis. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 569–572. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441)

Компоненты носовой слизи — секреторный IgA в составе слизи муцина, а также лактоферрин, лактопероксидаза и лизоцим — обеспечивают специфическую и неспецифическую иммунную защиту. Источником жидкости для слизи являются не только различные слизистые железы, но и слезная жидкость, поступающая через носослезный проток, а также транссудат компонентов плазмы крови из субэпителиальных капилляров [1]. В результате синхронных «гребковых» движений ресничек слой слизи вместе с осевшими на нем инородными частицами перемещается в заданном направлении (в полости носа в сторону носоглотки) и проглатывается. Активность этого транспорта зависит не только от работы ресничек цилиарного аппарата эпителия, но и от состояния носовой слизи.

Носовой секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз, которые в норме не перемешиваются. В более жидкой части (золь, находящийся на апикальной поверхности мерцательного эпителия) содержатся электролиты, сывороточные элементы, белки, ферменты, биологически активные вещества. Реснички совершают свои колебательные движения, будучи погруженными в зольную фазу слизи. Более густая нерастворимая фаза слизи — гель — образуется за счет макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками, и находится на поверхности золь. На гелевой фазе слизи адсорбируются инородные частицы. При снижении или повышении вязкости носовой слизи, уменьшении или увеличении ее количества нарушается как синхронность колебания ресничек, так и подвижность слизи.

Развитие воспаления приводит к изменению физико-химических свойств слизи, нарушению работы цилиарного аппарата, что в свою очередь ухудшает эвакуацию слизи и влечет за собой задержку различных патогенов в полости носа и околоносовых пазухах и способствует распространению патологии на соседние анатомические области. Клинически это выражается нарушением носового дыхания, чувством жжения в носу, гиперсекрецией слизи либо скоплением вязкой слизи в полости носа или образованием корок, т.е. ринитом.

Этиопатогенетическая классификация ринита, предложенная А.С. Лопатиным (2010), включает следующие его виды:

- инфекционный, который может быть острым (вирусный или бактериальный) или хроническим (неспецифический или специфический);
- аллергический — сезонный, круглогодичный (интермиттирующий или персистирующий) и профессиональный;
- неаллергический с эозинофильными симптомами;
- вазомоторный (медикаментозный, гормональный, пищевой, холодовой, психогенный и идиопатический);
- гипертрофический;
- атрофический.

Симптомами ринита сопровождается множество заболеваний разнообразной этиологии, в т.ч. риносинусит, искривление перегородки носа, муковисцидоз и др. [2].

Применение ирригационной терапии в лечении ринитов практически любой этиологии ускоряет нормализацию функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [3, 4]. За счет содержа-

щихся в растворах микроэлементов происходит улучшение реологических свойств слизи, повышается двигательная активность ресничек и нормализуется функция желез мерцательного эпителия. Многочисленные исследования по оценке эффективности ирригационной терапии в комплексном лечении заболеваний верхних дыхательных путей показали клинически и статистически значимый эффект при использовании изотонических растворов для лечения аллергических и инфекционных ринитов, риносинуситов. Это позволило включить методику в общепринятые согласительные документы, такие как ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma; Аллергический ринит и его влияние на астму) [5] и EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; Европейский позиционный документ по риносинуситам и полипам носа) [6].

Основными задачами ирригационной терапии являются элиминация аллергенов, поллютантов, разнообразных инфекционных агентов и механическое очищение полости носа [4, 7, 8]. Благодаря быстрому разжижению слизи, размягчению и отделению корок использование изотонических растворов ускоряет мукоцилиарный транспорт и позволяет сохранять физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа даже при неблагоприятных условиях внешней среды, поддерживая ее резистентность к инфекционным агентам [9]. В частности, ирригационная терапия играет важную роль в профилактике и лечении острых респираторных инфекций (ОРИ), ведущим симптомом которых является ринит. Промывание полости носа приводит к механическому удалению либо значительному уменьшению влияния действующих на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух триггеров.

По данным литературы, в организованных коллективах детей применение ирригационной терапии, направленной на превентивное активное снижение количества вирусных и бактериальных патогенов на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, более чем втрое снижало заболеваемость ОРВИ и гриппом и более чем вдвое уменьшало число тяжелых форм заболевания [10]. Применение ирригационной терапии для лечения назальной симптоматики ОРВИ ускоряло разрешение симптомов; использование солевых растворов снижало потребность в назначении системных антибиотиков, применении назальных деконгестантов и улучшало качество жизни по сравнению с контрольной группой [11]. Более того, регулярное использование препаратов для ирригационной терапии снижало частоту носительства значимых бактериальных возбудителей в носоглотке [12].

Острый риносинусит является одним из наиболее распространенных заболеваний как в детском возрасте, так и у взрослых. Согласно Европейским клиническим рекомендациям (EPOS, 2012), эффективность применения ирригационной терапии в комплексном лечении пациентов с риносинуситом считается доказанной. В частности, солевые промывания эффективно облегчают симптоматику и уменьшают выраженность эндоскопических признаков острых и хронических риносинуситов (как в сочетании с полипами, так и без них) как у взрослых, так и у детей (уровень доказательности А). Острый риносинусит у детей и послеоперационный период у больных

с хроническим риносинуситом также служат показанием к назначению ирригационной терапии (уровень доказательности D) [6]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, ирригационная терапия изотоническими растворами также должна быть назначена и при лечении пациентов с риносинуситами. Кроме того, в остром периоде заболевания дополнительно возможно кратковременное (в течение 5–7 сут) применение слабых гипертонических растворов, которые, благодаря явлению осмоса, уменьшают отек слизистой оболочки, блокирующий естественные соустья пазух [13].

Аллергический ринит — глобальная проблема здравоохранения в связи с его широкой распространенностью, значительным ухудшением качества жизни, существенным влиянием на социальную и физическую активность пациентов. Современная стратегия лечения аллергического ринита направлена в первую очередь на предупреждение и купирование его острых проявлений [14]. В связи с этим сложно переоценить важность ирригационной терапии, поскольку основным условием достижения стойкой ремиссии является элиминация аллергена. С этой целью целесообразно использовать изотонические солевые растворы, позволяющие в значительной степени устранять клиническую симптоматику аллергического ринита, восстанавливать носовое дыхание и улучшать качество жизни больного [1].

Гипертрофия аденоидов и хронический аденоидит — одни из наиболее распространенных заболеваний детского возраста. По результатам профилактических осмотров, патология глоточной миндалины обнаруживается у 35,3% дошкольников [15]. В связи с активным участием глоточной миндалины в онтогенетическом становлении иммунитета в настоящее время считается целесообразным даже при хроническом аденоидите, сопровождающемся затруднением носового дыхания, использовать консервативное лечение, включающее изотонические растворы для ирригационной терапии. По данным многочисленных исследований, регулярное промывание полости носа достоверно улучшает носовое дыхание, позволяет сократить частоту носительства β -гемолитического стрептококка группы A, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, а у значительного числа пациентов дает возможность избежать хирургического лечения в связи с уменьшением размера аденоидных вегетаций до возрастной нормы [16].

Как известно, комплаентность к лечению снижается при увеличении числа назначаемых препаратов. Это обстоятельство необходимо учитывать в педиатрической практике и по возможности назначать препараты, оказывающие комплексное воздействие. Одним из таких средств, предназначенных для ирригационной терапии, является дозированный изотонический назальный спрей Ринорин (Орион Фарма, Финляндия). Помимо солей натрия, калия и кальция хлорида, необходимых для нормального функционирования клеток мерцательного эпителия, в состав препарата входит бензалкония хлорид, который нарушает целостность клеточных мембран микроорганизмов, обладает широким спектром антимикробной и противогрибковой активности, а также замед-

ляет размножение вирусов [17]. Антисептик не влияет на нормальную микрофлору и не проникает в слизистую оболочку, не угнетает мукоцилиарный клиренс, не вызывает привыкания, нетоксичен. Отсутствие возрастных ограничений, возможность применения, в том числе неограниченно длительного, как у детей первых дней жизни, так и у беременных и кормящих матерей являются несомненным преимуществом гигиенического спрея. Эффективность препарата неоднократно подтверждена в многочисленных исследованиях [16–18].

Помимо изотонического раствора, относительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат Ринорин ПЛЮС. Дозированный спрей содержит изотонический (0,9%) раствор воды с солями Мертвого моря и декспантенол. Изотонический раствор позволяет поддерживать физиологическое состояние слизистой оболочки полости носа, эффективно смывает и удаляет с нее вирусы, бактерии, аллергены, пылевые частицы, разжижает густую слизь, размягчает корки, нормализует продукцию слизи. Декспантенол (витамин группы B₅ — производное пантотеновой кислоты) эффективно дополняет солевой раствор, стимулируя регенерацию слизистой оболочки полости носа и восстанавливая ее нормальное функционирование за счет активизации защитной функции реснитчатого эпителия и роста его клеток, нормализации клеточного метаболизма, дополнительного увлажнения слизистой оболочки носа, разжижения слизи и нормализации ее выработки, способствуя устранению корок. Топическое применение декспантенола позволяет эффективнее, по сравнению с традиционными методами лечения, устранять основные симптомы атрофического ринита — сухие корки и сопутствующие им рецидивирующие носовые кровотечения [19]. Принимаемые при различных заболеваниях лекарственные препараты, например назальные деконгестанты, в качестве нежелательного явления часто дают субатрофию слизистой оболочки полости носа. В этом случае также целесообразно назначение изотонического солевого раствора с декспантенолом как для профилактики подобных состояний, так и в качестве самостоятельного метода лечения.

Гипертонические солевые растворы более существенно улучшают мукоцилиарный клиренс по сравнению с изотоническими, что, вероятно, связано с изменением реологических свойств слизи [20]. Также одним из преимуществ гипертонических солевых растворов является снижение назальной обструкции за счет выраженного противоотечного эффекта. Однако имеются данные о возможном негативном цилиотоксическом эффекте гипертонических растворов, причем степень его выраженности коррелирует с концентрацией раствора. Так, на примере гипертонического раствора хлорида натрия установлено, что при концентрации 3–7% возникают обратимые, а при 14% — необратимые цилиостатические эффекты [21, 22].

Назальный дозированный аэрозоль Ринорин ФОРТЕ содержит слабый (2,5%) раствор хлорида натрия в сочетании с 1% раствором экстракта ромашки аптечной. Благодаря слабой концентрации соли препарат не ока-

зывает цилиотоксического эффекта и хорошо переносится пациентами. Помимо хорошего санирующего эффекта, препарат быстро и естественно снимает отек слизистой оболочки носа, а экстракт ромашки аптечной усиливает противовоспалительное действие гипертонического раствора. Таким образом, благодаря осмотическому действию гипертонического раствора достигается не только очищение всех отделов полости носа и носоглотки, но и восстанавливается носовое дыхание, что позволяет значительно уменьшить кратность использования топических деконгестантов вплоть до полной их отмены.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Орион Фарма».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: МИА. 2006. 560 с.
2. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерра. 2010. 432 с.
3. Лопатин А.С. Ирригационная терапия в ринологии. *Российская ринология*. 2004; 3: 25–30.
4. Hauptman G., Ryan M.W. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 137 (5): 815–821.
5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Allergy*. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012; 50 (Suppl. 23): 298.
7. Носуля Е.В., Винников А.К., Ким И.А. Ирригационная терапия: актуальность и эффективность. *РМЖ*. 2011; 8: 490–493.
8. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Ирригационная терапия в педиатрической ринологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 5: 115–119.
9. Кунельская Н.Л., Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н., Красникова Д.И. Терапевтические и профилактические возможности средств на основе морской воды. *Медицинский совет*. 2014; 3: 61–63.
10. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 5: 58–59.
11. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD006821. Doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
12. Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В., Гаращенко М.В. Топическая интраназальная элиминационная терапия как метод лечения и профилактики аденоидитов и ОРВИ у детей. *Российская оториноларингология*. 2004; 5 (12): 217–220.
13. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов: клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М. — СПб. 2014. 20 с.
14. Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита. *Вестник оториноларингологии*. 2007; 5: 54–57.
15. Борзов Е.В. Распространенность патологии ЛОР-органов у детей. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 2001; 1 (29): 3–5.
16. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Стеклов А.М., Щепин Н.В., Попова С.Н. Эффективность препарата Ринорин в комплексном лечении хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 2: 65–68.
17. Гаращенко Т.И., Гаращенко М.В. Аденоиды у детей и пути профилактики гиперплазии глоточной миндалины. *Детская оториноларингология*. 2014; 1: 52–55.
18. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Местная терапия инфекционных осложнений аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 5: 73–76.
19. Kehrl W., Sonnemann U. Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie*. 1998; 77 (9): 506–512.
20. Homer J.J., Dowley A.C., Condon L., El-Jassar P., Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2000; 25 (6): 558–560.
21. Boek W.M., Keles N., Graamans K., Huizing E.H. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope*. 1999; 109 (3): 396–399.
22. Min Y.G., Lee K.S., Yun J.B., Rhee C.S., Rhyoo C., Koh Y.Y., Yi W.J., Park K.S. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 124 (3): 313–316.

С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение

Контактная информация:

Мальцев Станислав Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: maltc@mail.ru

Статья поступила: 18.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Остеопороз у детей является актуальной проблемой, поскольку встречается в различные возрастные периоды. Среди основных факторов риска и причин развития первичного и вторичного остеопороза у детей выделяют экзо- и эндогенные, модифицируемые и немодифицируемые. Отмечены возрастные критические периоды детства, которые характеризуются высоким риском снижения минеральной плотности кости и переломов. В статье описаны биологические эффекты кальция, витамина D и остеотропных микроэлементов, показана их роль в процессе остеогенеза и ремоделирования кости. Представлены результаты изучения снижения минеральной плотности кости в детском возрасте, данные по обеспеченности детей витамином D в различные возрастные периоды; даны рекомендации по лечению.

Ключевые слова: дети, остеопороз, факторы риска, частота развития, лечение.

(Для цитирования: Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442)

573**ВВЕДЕНИЕ****Факторы риска и причины развития остеопороза**

При изучении остеопороза особое внимание уделяют детскому и подростковому возрасту, т.к. принято считать, что в эти возрастные периоды жизни человека идет формирование большей части (более 80%) генетически детерминированной пиковой костной массы [1]. Динамика ее у человека характеризуется нарастанием в пубертатном возрасте с достижением максимума к 20 годам, затем стабилизацией и прогрессирующей потерей после 35 лет, приводящей в итоге к развитию сенильного остеопороза [1, 2]. В связи с этим накопленная в детском возрасте пиковая костная масса является основой прочности и устойчивости костей

скелета в последующие годы жизни. Изучение этой проблемы показало, что к моменту завершения формирования скелета у подростков часто отмечается нарушение накопления пиковой костной массы на фоне ухудшения параметров здоровья в целом. По данным многочисленных исследований, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) часто выявляется и у новорожденных, в особенности у маловесных и недоношенных детей [2–4].

По современным представлениям, снижение МПК может сопровождать естественные процессы роста ребенка. Существуют 3 типа клеток костной ткани — остеобласты, остециты и остеокласты, участвующие в резорбции матрикса. Костная ткань постоянно

S.V. Maltsev, G.Sh. Mansurova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Reduced Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment

Osteoporosis in children is an urgent problem, since it occurs at different ages. The main risk factors and causes of primary and secondary osteoporosis in children include exogenous and endogenous, modifiable and non-modifiable factors. Critical age periods of childhood characterized by a high risk of reduced bone mineral density and fractures are specified. The article describes the biological effects of calcium, vitamin D and osteotropic trace elements and shows their role in osteogenesis and bone remodeling. It also presents the results of the study of reduced bone mineral density in children, the data on the availability of vitamin D for children at different ages, and provides recommendations for treatment.

Key words: children, osteoporosis, risk factors, incidence, treatment.

(For citation: Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Reduces Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442)

обновляется за счет процесса костного ремоделирования, наиболее активного в детском возрасте. Однако рост скелета происходит неравномерно, и темпы роста детей в различные возрастные периоды неодинаковы. В критические периоды развития детей (в первый год жизни, 5–7 и 12–17 лет) на фоне высоких темпов роста скелета происходит ускоренное ремоделирование кости (ее образование и резорбция). Следует отметить, что при изучении частоты переломов у детей отмечаются 2 пика: максимумы приходятся на возраст 5–7 и 13–14 лет [3]. Этот феномен объясняется значительным увеличением в эти периоды жизни длины тела при недостаточном накоплении возрастной костной массы.

Важно знать о существовании гендерных различий в формировании пиковой костной массы. Так, у мальчиков ее накопление продолжается и после пубертата, и в целом после 15 лет показатели МПК у них выше, чем у девочек. У подростков женского пола максимальное накопление костной массы наступает раньше (± 1 –2 года от менархе) [5, 6].

Для остеопороза характерно снижение костной массы и ее микроструктурная перестройка, что приводит к повышенному риску переломов. Распространенность сниженной МПК среди детей составляет 16–38% [2, 3]. Клинически она выражается склонностью к развитию искривлений позвоночника, нарушений осанки, деформациям костной системы [6]. Возможно замедление

скорости или прекращение роста ребенка, а иногда и уменьшение уже достигнутой длины тела [5].

Наличие остеопороза устанавливают на основании результатов денситометрического исследования. При этом снижение костной плотности на 1–2,5 стандартных отклонений (Z-критерий) от нормативных показателей расценивают как остеопению, более чем на 2,5 стандартных отклонений — как остеопороз [7, 8].

Среди причин снижения МПК и развития остеопороза выделяют генетические, эндогенные, экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые факторы (табл. 1), причем генетические факторы определяют костную плотность на 70–80% [6].

К первичному остеопорозу относят идиопатический ювенильный остеопороз. Одним из основных клинических критериев ювенильного остеопороза является низкоэнергетический перелом, т.е. перелом, произошедший при обстоятельствах, не соответствующих возможности перелома. Эта немногочисленная группа детей, вместе с тем, требует особого внимания специалистов ввиду тяжести состояния и высокого риска инвалидизации. У детей чаще встречается вторичный остеопороз, развивающийся на фоне различных хронических заболеваний и их терапии.

Среди наследственных факторов выделяют низкую пиковую массу кости у родителей и такие заболевания, как муковисцидоз, несовершенный остеогенез, глютенная энтеропатия (целиакия), некоторые первичные тубулопатии (фосфатный диабет, болезнь и синдром де Тони–Дебре–Фанкони).

Снижение МПК ниже возрастных значений возникает при заболеваниях многих органов и систем, врожденной и приобретенной патологии, в особенности при болезнях костно-мышечной системы. Остеопороз может существенно осложнять течение различной сопутствующей соматической патологии или быть предвестником каких-либо нарушений. С риском развития остеопороза ассоциирован широкий спектр эндокринных, почечных, желудочно-кишечных, ревматических, онкогематологических заболеваний, длительный прием лекарственных препаратов (стероиды, тиреоидные гормоны, антиконвульсанты, цитостатики и др.), а также ятрогенные воздействия (гемодиализ, трансплантация тканей и др.). При сочетании нескольких факторов риска возникает кумулятивный эффект, и риск развития остеопороза существенно возрастает [5–7].

Одной из наиболее частых причин, обуславливающих развитие вторичного остеопороза у детей, является длительная гормональная терапия [8]. Особенностью стероидного остеопороза у детей является его длительное бессимптомное течение. Переломы костей могут иметь место уже на ранних стадиях глюкокортикоидной терапии, вместе с тем существует прямая корреляция между риском переломов и длительностью и дозой приема стероидных гормонов [8, 9].

Снижению МПК способствуют нарушения питания, низкая физическая активность и вредные привычки [6–8]. Устранение этих факторов у детей оказывает как профилактическое [9, 10], так терапевтическое действие [11, 12].

Таблица 1. Факторы риска развития остеопороза у детей и подростков [9]

Факторы риска	Описание
Генетические и антропометрические	- Пол - Возраст - Этническая принадлежность - Генетическая (семейная) предрасположенность - Низкая масса тела при рождении - Недоношенность - Низкая костная масса при рождении
Гормональные	- Заболевания эндокринной системы - Дисгармоничное становление пубертата
Образ жизни	- Вредные привычки (курение, алкоголизм, злоупотребление кофе и содержащими кофеин напитками) - Недостаточное питание - Малоподвижный образ жизни - Повышенные физические нагрузки - Недостаточность инсоляции
Хронические соматические заболевания	- Органы пищеварения - Мочевыделительная система
Рахит, перенесенный в раннем детстве	- Остеомаляция - Остеоидная гиперплазия
Длительное применение некоторых лекарственных препаратов	- Глюкокортикоиды - Антиконвульсанты - Гормоны щитовидной железы - Гепарин - Антацидные препараты и др.

Роль кальция в развитии остеопороза

Кальций является важнейшим регулятором костеобразования. Его биологические эффекты заключаются в снижении скорости резорбции кости, активизации пролиферации и дифференцировки остеобластов, в запуске каскада процессов костного моделирования, вовлечении в него кальцитриола и ростовых факторов, оптимизации фосфорного метаболизма [5, 8, 13]. В организме взрослого человека содержится 1–2 кг кальция, у детей его содержание меньше и колеблется в зависимости от возраста. И у детей, и у взрослых 99% кальция локализовано в костях и зубах, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие структурный компонент скелета [13].

Дефицит кальция является одним из наиболее распространенных факторов риска снижения МПК [12]. Дефицит кальция в организме ребенка может длительно оставаться бессимптомным. Адаптация организма к недостатку кальция происходит путем увеличения его кишечного всасывания и одновременного увеличения реабсорбции ионов Ca^{2+} в почечных канальцах [13]. Однако при длительном дефиците кальция и развитии гипокальциемии увеличивается секреция паратиреоидного гормона, и остеокласты усиливают резорбцию кости [9, 10]. Таким образом, баланс кальция в крови восстанавливается путем поступления кальция из кости, усиливая, таким образом, снижение ее минеральной плотности [13].

Потребность в кальции для развития и поддержания плотности костной ткани различна в отдельные возрастные периоды (табл. 2). Кальций особенно необходим детям на этапах быстрого и интенсивного роста костей, соответствующих периодам ростовых скачков. Вместе с тем, по имеющимся данным, большинство детей и подростков, особенно школьного возраста, не получают рекомендуемой ежедневной нормы потребления кальция. В разных возрастных группах рацион питания содержит от 30 до 60% нормы кальция [5, 7].

Роль витамина D в развитии остеопороза

В последние годы внимание исследователей привлечено к внекостным эффектам витамина D, поскольку они разнообразны и чрезвычайно важны для сохранения здоровья человека. При этом значимым, особенно в детском возрасте, остается остеотропное влияние витамина D, учитывая высокие темпы развития костной ткани в этот период жизни. Витамин D активно участвует в обеспечении минерального гомеостаза, он необходим для синтеза кальцийсвязывающих белков, ответственных за всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбции в почках [15, 18]. Основные процессы метаболизма витамина D до образования активных соединений осуществляются в коже, печени и почках. Холе- и эргокальциферол (витамины D_3 и D_2), образуемые в коже или поступающие с пищей, в клетках печени гидроксилируются в 25(OH)-витамин D (25-гидроксивитамин D — кальцидиол) [13, 14].

25(OH)D — основной циркулирующий метаболит витамина D. Его содержание является надежным и специфичным показателем обеспеченности организма витамином D [13, 18, 19]. Концентрация этого метаболита у здоровых детей находится в пределах 25–40 нг/мл, благодаря инсоляции повышается летом до 40–50 нг/мл и снижается зимой и ранней весной до 10–20 нг/мл [19, 20]. Снижение содержания метаболита ниже 20 нг/мл — признак недостаточности, падение до 10 нг/мл свидетельствует о дефиците. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза [11–13]. Нарушение синтеза 25(OH)-витамина D происходит при патологии печени, наследственно обусловленном снижении или блокировании активности фермента α -гидроксилазы. Способствуют этому и лекарственные препараты (глюкокортикоиды, противосудорожные препараты, которые способны нарушать активность фермента [14, 17, 18]). В результате возникают условия для эндогенного дефицита витамина D при его достаточном поступлении в орга-

Таблица 2. Рекомендуемые нормы потребления кальция (мг/сут) в Российской Федерации (РФ), странах Европейского союза (ЕС) и США

Возраст	РФ [14]	Страны ЕС [15]	США [16, 17]
0–3 мес	400	250–600	400
4–6 мес	500	250–600	400
7–9 мес	600	400–650	600
10–12 мес	600	400–650	600
1–3 года	800	400–800	800
4–6 лет	900–1000	400–800	800
7–10 лет	1100	600–1200	800
11–17 лет	1200	700–1200	1200
25–50 лет	1000	500–1200	800
Беременные	1100–1500	800–1450	1200
Кормящие женщины	1200	900–1550	1200

низм и, как следствие, развитие первичных и вторичных форм остеопороза [14].

На следующем этапе метаболизма в почках 25(OH)-витамин D гидроксилируется митохондриальным ферментом 1- α -гидроксилазой (CYP27B1) до основного высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)₂-витамин D) [13, 18]. Образование 1,25(OH)₂D в почечной ткани определяется сниженным содержанием Ca²⁺ в сыворотке крови, что стимулирует продукцию паратиреоидного гормона. Последний свою очередь индуцирует экспрессию CYP27B1 в клетках почечных канальцев и тем самым увеличивает абсорбцию ионов Ca²⁺ в тонком кишечнике. Достаточный уровень концентрации ионов Ca²⁺ и HPO₄²⁻ в сыворотке крови обеспечивает адекватную минерализацию костной ткани [13]. В остеобластах 1,25(OH)₂D индуцирует экспрессию трансмембранного лиганда рецептора активатора ядерного фактора (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL), который, взаимодействуя с рецептором RANK преостеокластов, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты [18, 19]. Остеокласты вызывают резорбцию кости с перемещением Ca²⁺ и фосфатов из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови. Таким образом, в периоды активного роста и формирования скелета абсорбция кальция возрастает до 80%, а без активной формы витамина D тонкий кишечник абсорбирует не более 10–15% кальция [20]. Именно поэтому дефицит витамина D в период интенсивного развития костей приводит к снижению их минеральной плотности, прекращению роста, остеопорозу, повышая таким образом риск переломов [18].

Как и все стероидные гормоны, кальцитриол оказывает свое биологическое действие после связывания его со специфическими рецепторами-мишенями. К настоящему времени показано, что мишенями активных метаболитов витамина D являются рецепторы (vitamin D receptor, VDR), которые выявлены более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [18]. В течение последнего десятилетия изучают роль гена, кодирующего рецептор VDR. Так, установлено, что VDR является медиатором действия 1,25(OH)₂D₃ путем модуляции транскрипции генов-мишеней и рассматривается как один из основных генов, необходимых для поддержания достаточной костной массы [19, 20]. Показана связь аллелей VDR с процессом ремоделирования кости и степенью ее минеральной плотности [18].

Значение других нутриентов в развитии остеопороза

Реализация всех эффектов витамина D возможна лишь при достаточной обеспеченности организма другими витаминами (А, группы В, С, фолиевой кислотой) [18]. Необходимо отметить также важность остеотропных микроэлементов для формирования костной ткани, поскольку дефицит или избыток каждого из них может приводить к структурно-функциональным нарушениям клеток кости. Так, к примеру, магний регулирует реализацию многообразных функций кальция, поскольку костная ткань является одним из главных депо маг-

ния в организме [13]. Оптимальное соотношение кальция и магния в пищевом рационе составляет 2:1 [13]. Дефицит магния снижает биодоступность кальция, может привести к развитию гипокальциемии и нарушению минерализации кости.

Тесно связан с кальциевым обменом и метаболизм фосфатов. Известно, что фосфаты так же, как кальций, участвуют в формировании минерального компонента костной ткани, накапливаясь преимущественно в участках активного остеогенеза и ремоделирования [13]. В развитии остеопороза значение имеет не только наличие дефицита фосфатов, но и нарушение их оптимального соотношения (1:0,8 в возрасте до года, 1:1 — после года) [19].

Высокой тропностью к костной ткани обладает стронций, который в физиологических дозах оказывает разнонаправленное действие на процессы костеобразования: уменьшает костную резорбцию и усиливает костеобразование, повышая МПК и ее прочность [13, 18]. При повышенном поступлении его в организм с пищей и водой он вытесняет кальций из кости, приводя к развитию «стронциевого рахита» или «уровской болезни» (болезнь Кашина–Бека) [13, 21].

Алюминий в небольших количествах необходим для организма, он участвует в процессах регенерации костной, соединительной ткани [13, 18]. Обладая остеотропным действием, избыток металла может привести к развитию остеопороза и повышению риска переломов [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Нами проведено исследование по изучению частоты снижения МПК у детей с помощью рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) и количественной ультразвуковой денситометрии. Показатель Z-score рассматривали как величину стандартного отклонения фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю. Значения Z-score до -1SD принимали за норму, от -1SD до -2,5SD рассматривали как остеопению (снижение МПК), более -2,5SD — как остеопороз.

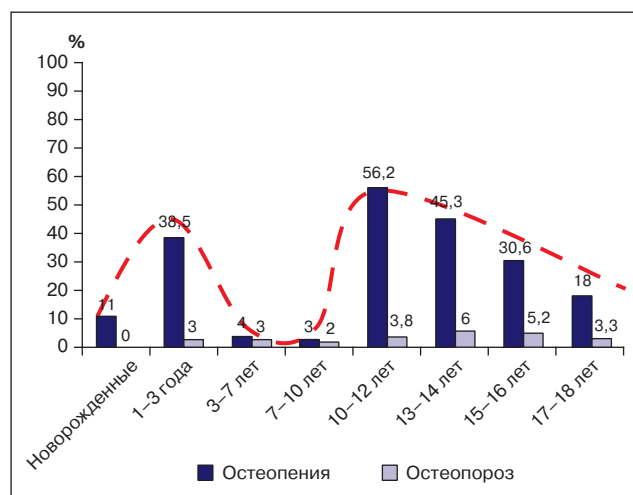
Обследованы 1510 детей и подростков групп здоровья I и II. Из них 100 детей в возрасте от 1 до 3 лет, 90 детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет), 70 детей раннего школьного возраста (от 7 до 10 лет) и 1250 школьников-подростков в возрасте 11–18 лет.

Все использованные методы основаны на сравнении результатов исследования со средним значением измеряемого параметра для данной возрастной, половой и расовой группы.

По результатам исследования, снижение МПК и остеопороз были установлены у детей всех возрастных групп (рис. 1).

Анализ гендерных различий среди подростков (623 мальчика и 627 девочек) показал, что общая частота остеопении у подростков 10–18 лет составила 28,7% ($n = 179$) у мальчиков и 32,2% ($n = 202$) у девочек, частота остеопороза — 2,9% ($n = 18$) и 1,7% ($n = 11$), соответственно. Дефицит содержания минеральных веществ в кости у девочек характеризовался наибольшими отклонениями Z-критерия в возрастных группах 12 и 14 лет,

Рис. 1. Частота нарушений минеральной плотности костной ткани у детей в разные возрастные периоды



а также старше 16 лет. Остеопения у мальчиков в возрасте 10–12 лет диагностирована в 34,6% ($n = 52$), остеопороз — в 3,8% ($n = 6$) случаев. Среди мальчиков-подростков 13–14 лет частота обнаружения остеопении составила 43,7% ($n = 65$), остеопороза — 6% ($n = 9$).

Среди юношей-подростков в возрасте 15–16 лет остеопения выявлена у 30,6% ($n = 46$), остеопороз — у 5,2% ($n = 8$). В группе старших юношей-подростков в возрасте 17–18 лет остеопения зарегистрирована у 18% ($n = 31$), остеопороз — у 3,3% ($n = 6$) человек. Таким образом, у мальчиков снижение МПК выявлялось в 18–43,7% случаев с максимальными значениями в возрасте 13–14 лет, что совпадает с периодом интенсивного роста.

Нами также было проведено изучение обеспеченности витамином D детей в Казани в зимнее время года. Всего обследовано 138 детей раннего возраста и 100 детей от 3 до 18 лет. Определяли 25(OH)D в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия) в ООО «Научный центр ЭФИС» (Москва).

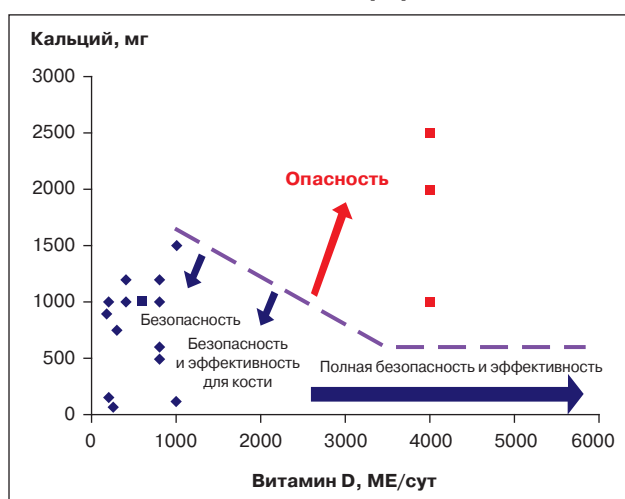
Тяжелый дефицит витамина D определяли как содержание 25(OH)D менее 10 нг/мл, недостаточность витамина D — ниже 20 нг/мл, пограничную недостаточность — при 21–29 нг/мл, а достаточное содержание — при 30–100 нг/мл.

Результаты показали, что подавляющее большинство детей ($n = 89$; 89%) в возрасте от 3 до 18 лет в зимнее время имеют гиповитаминоз D, причем у 24% из них обеспеченность соответствует дефициту. Частота гиповитаминоза D у детей первых 3 лет жизни в Казани в зимнее время года составила 61,6% ($n = 85$), и у 25,4% ($n = 35$) содержание витамина находилось на уровне дефицита. Наиболее выраженной недостаточная обеспеченность витамином D была у детей в возрасте 2 и 3 лет жизни — 66,6 ($n = 30$) и 90,9% ($n = 39$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приоритетом в питании ребенка со сниженной МПК является обеспечение его физиологической потребности в витамине D, а также в кальции, белке и других

Рис. 2. Поступление в организм кальция и витамина D при их безопасном и опасном соотношении [19]



остеотропных микронутриентах [1–3]. В этих целях питание обогащают разнообразными молочными продуктами с высоким содержанием кальция. При невозможности достаточного обеспечения кальцием и витамином D за счет рациона питания (элиминационная диета, недостаточная инсоляция и др.) показано их назначение в виде лекарственных средств [4–6].

Из монопрепаратов витамина D наиболее часто назначают Аквадетрим (водный раствор витамина D₃; ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия): 1 капля содержит 500 МЕ холекальциферола. Препарат быстрее всасывается в кишечнике (по сравнению с масляным раствором) с минимальной зависимостью от состава диеты и приема других лекарств, имеет более продолжительное действие. Доказана клиническая эффективность и безопасность применения препарата, отсутствие нежелательных явлений [5, 6, 12]. Однако для реализации скелетных и внескелетных эффектов препарата доза витамина D должна быть не минимальной, а оптимальной.

В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции» рекомендованы следующие профилактические дозы витамина D:

- детям в возрасте до 4 мес для ежедневного приема необходим витамин D в дозе 500 МЕ/сут;
- в возрасте от 4 мес до 4 лет — 1000 МЕ/сут;
- 4–10 лет — 1500 МЕ/сут;
- 10–16 лет — 2000 МЕ/сут [19].

У недоношенных детей (28–34 нед гестации) препарат предпочтительно использовать в дозе 800 МЕ/сут [19]. Эти рекомендации относятся только к препаратам моноформам витамина D.

При лечении остеопороза у детей обоснованно совместное применение витамина D и препаратов кальция. При этом доза витамина D должна достигать 4000–6000 МЕ/сут в течение 4–6 мес с последующим ее снижением до профилактической. Кальций должен поступать преимущественно с молочными продуктами (молоко, творог, сыр) с увеличением его содержания за счет препаратов кальция до 800–1000 мг/сут с учетом возраста ребенка.

Длительное избыточное поступление кальция на фоне приема витамина D в лечебных дозах может оказывать неблагоприятное воздействие в виде изменений кислотно-основного состояния, гиперкальциурии с развитием нефрокальциноза, кальциноза органов и тканей, замедления роста [2, 3]. Соотношение принимаемого кальция и витамина D во избежание неблагоприятных последствий должно быть оптимальным и сбалансированным (рис. 2) [19]. При длительном применении витамина D и препаратов кальция необходим контроль их содержания в биологических средах — определение концентрации кальция в сыворотке крови (норма — не выше 12 мг%) и моче (норма — не более 2 мг/кг массы тела в сут); желателен контроль концен-

трации 25(OH)D в сыворотке крови (норма — не выше 70–80 нг/мл) [2, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль кальция и витамина D в развитии остеопении и остеопороза у детей и подростков несомненна. Частота остеопении в периоды интенсивного роста детского организма достигает 40–55%, остеопороза — 3–5%. Профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D, а также лечение основного заболевания при вторичных формах остеопороза оказывают положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани у детей и подростков в период формирования максимальной костной массы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Струков В. И., Сергеева-Кондраченко М. Ю. Актуальные проблемы остеопороза. Под ред. В. И. Струкова. Пенза: Ростра. 2009. 342 с.
2. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М., Колесниченко Т. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей. *Практическая медицина*. 2009; 7 (39): 9–13.
3. Щеплягина И. А., Моисеева Т. Ю., Коваленко Т. В. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей. М. 2005. 40 с.
4. Коровина Н. А., Свиницкая В. И. Варианты остеопений при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. *Педиатрия*. 2010; 6: 12–16.
5. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань. 2012. 120 с.
6. Научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика». Под ред. Н. А. Коровиной, В. А. Петерковой. М.: Международный фонд охраны матери и ребенка. 2006. 46 с.
7. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш., Колесниченко Т. В., Зотов Н. А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. *Практическая медицина*. 2013; 6 (75): 106–108.
8. Canalis E., Mazzotti G., Giustina A., Bilezikian J. P. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007; 18 (10): 1319–1328.
9. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. Под ред. О. Лесняк, Л. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 272 с.
10. Hogler W., Shaw N. Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence. *Clin. Endocrinol*. 2010; 72 (3): 281–289.
11. Cannell J. J., Hollis B. W. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Alt. Med. Rev*. 2008; 13 (1): 6–20.
12. Коровина Н. А., Творогова Т. Н. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза. *Лечащий врач*. 2006; 07/06: 21–29. URL: <http://www.lvrach.ru/2006/07/4534208/> (дата обращения: 22.07.2015).
13. Чиркин А. А. Биохимия. Рук-во. Под ред. А. А. Чиркина, Е. О. Данченко. М.: Мед. лит. 2010. С. 497–498.
14. Реушева С. В., Паничева Е. А., Пастухова С. Ю., Реушев М. Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*. 2013; 11: 27–31.
15. Wacker M., Holick M. F. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111–148.
16. Nieves J. W. Supplement: women and micronutrients: addressing the gap throughout the life cycle. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 81 (5): 1232–1239.
17. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly. *Clin. Endocrinol*. 2005; 62(3): 265–281.
18. Спиричев В. Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011; 90 (6): 113–119.
19. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М. 2015. 112 с.
20. Natarajan C. R., Sankar M. J., Agarwal R., Pratar O. T., Jain V., Gupta N., Gupta A. K., Deorari A. K., Paul V. K., Sreenivas V. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133 (3): 628–634.
21. Hedges T. Sun safety: what are the health messages? *J. Royal Soc. Promot. Health*. 2008; 128 (4): 164–169.

А.В. Краснополянская¹, О.Н. Солдатова¹, Е.С. Самошкина¹, Н.В. Щёкина², Л.А. Балыкова¹¹ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация² Мордовская детская республиканская клиническая больница, Саранск, Российская Федерация

Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита

Контактная информация:

Краснополянская Анна Валерьевна, ассистент кафедры педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430005, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15, тел.: +7 (8342) 35-30-02, e-mail: abalykova@mail.ru

Статья поступила: 20.10.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

В статье приводятся сведения о неблагоприятном течении системного варианта ювенильного артрита, резистентного к иммуносупрессивной терапии метотрексатом в комбинации с циклоспорином, пульс-терапии метотрексатом и метилпреднизолоном. Описано успешное применение генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаба у пациента с ювенильным артритом с системным началом. Уже после первой инфузии препарата существенно уменьшился болевой синдром, после второй — купировалась лихорадка, отменены нестероидные противовоспалительные средства, после третьей — купировались лимфаденопатия и спленомегалия, существенно увеличилась функциональная активность ребенка. К 12-му мес лечения достигнута неактивная фаза болезни, практически полностью восстановились движения в суставах (за исключением правого тазобедренного), существенно улучшилось качество жизни больного. Приведенный пример свидетельствует о высокой эффективности антагониста интерлейкина 6 тоцилизумаба при системном артрите, которая позволила купировать не только суставные, но и экстраартикулярные проявления болезни, что обеспечило ребенку адекватное течение периода пубертата и восстановление темпов роста.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

(Для цитирования: Краснополянская А.В., Солдатова О.Н., Самошкина Е.С., Щёкина Н.В., Балыкова Л.А. Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (5): 579–585. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1443)

ВВЕДЕНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) — заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся генерализованным поражением суставов с вовлечением в иммунопатологический процесс внутренних органов. Это наиболее тяжелый вариант течения ЮИА, при котором часто развиваются

угрожающие жизни полиорганные нарушения и осложнения в виде синдрома активации макрофагов, выраженной функциональной недостаточности и амилоидоза [1–3]. Установлено, что развитие полиартрита в течение первых 6 мес болезни, вовлечение в процесс тазобедренных суставов и наличие тромбоцитоза являются прогностически неблагоприятными факторами и указы-

A.V. Krasnopol'skaja¹, O.N. Soldatova¹, E.S. Samoshkina¹, N.V. Shekina², L.A. Balykova¹¹ Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation² Republican Pediatric Hospital, Saransk, Russian Federation

Experience of the Tocilizumab Application in Systemic Onset Juvenile Arthritis

The article provides information on the unfavourable course of systemic onset juvenile arthritis, resistant to immunosuppressive therapy with methotrexate in combination with cyclosporine, and pulse therapy with methylprednisolone and methotrexate. We describe the successful use of genetically engineered biological drug tocilizumab in the patient with systemic onset juvenile arthritis. After the first injection, pain was already significantly reduced; after the second, fever was relieved and non-steroid anti-inflammatory drugs were cancelled; after the third, lymphadenopathy and splenomegaly disappeared and the child's functional activity improved significantly. After 12 months of treatment, an inactive phase of the disease was achieved, the joints' kinetics (with the exception of the right hip) were almost entirely restored and the patient's quality of life had significantly improved. At the same time, metabolic disorders and changes in the cardiovascular system were reversed. This example demonstrated the high effectiveness of interleukin-6 antagonist tocilizumab in systemic arthritis, which allowed arresting joint affection as well as extra-articular manifestations of the disease, providing normal puberty, the restoration of growth and sexual development.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, combined basis immunosuppressive therapy, tocilizumab.

(For citation: Krasnopol'skaja A.V., Soldatova O.N., Samoshkina E.S., Shekina N.V., Balykova L.A. Experience of the Tocilizumab Application in Systemic Onset Juvenile Arthritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 579–585. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1443)

вают на высокий риск развития тяжелых деструктивных изменений в суставах в течение 2 лет [4, 5].

Системный артрит — патогенетически неоднородное заболевание, многие клинические и лабораторные признаки которого обусловлены не только аутоиммунными механизмами, но и активацией системы врожденного иммунитета, в частности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 18 [6–8]. С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие суставной деструкции (вследствие прямой активации остеокластов) и внесуставных проявлений болезни — лихорадки, слабости, тромбоцитоза. ИЛ 6 стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления (фибриногена; С-реактивного белка, СРБ), экспрессию молекул адгезии, ингибирует синтез альбумина и стимулирует секрецию гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и подавляет его высвобождение из макрофагов, что является причиной анемии [9, 10]. Активно обсуждается роль ИЛ 6 в развитии эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений ревматоидного артрита (в т.ч. артериальной гипертензии) [11].

Лечение сЮИА — одна из наиболее сложных проблем, поскольку традиционные противоревматические средства у половины пациентов не способны остановить прогрессирование деструктивных изменений в суставах, рецидивирование экстраартикулярных проявлений, нарастание степени инвалидизации [1, 4, 12]. Следует отметить, что глюкокортикоиды, до недавнего времени служившие препаратами первого выбора для больных сЮИА, не всегда контролируют течение заболевания, не предотвращают костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых, последствий (задержке роста и полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, синдрому Кушинга и др.) [13].

Значительный прогресс в лечении больных сЮИА связан с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первым препаратом данной группы, использованным в отечественной педиатрической ревматологии для лечения этой когорты пациентов, стал ингибитор CD20+ В лимфоцитов ритуксимаб [14]. В США средствами выбора были ингибиторы ИЛ 1 [15]. Однако реальным прорывом в терапии сЮИА стала разработка и внедрение в практику препаратов, блокирующих эффекты ИЛ 6. В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность и безопасность антител к рецептору ИЛ 6 — препарата тоцилизумаб — в лечении суставных и системных форм ЮИА [16–19].

Ниже представлено описание терапевтических эффектов тоцилизумаба у больного сЮИА и активным полиартритом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Р., 15 лет, наблюдается в Мордовской республиканской детской клинической больнице (МРДКБ) с 2004 г. с диагнозом «Ювенильный артрит с системным началом».

Из анамнеза известно, что ребенок из неполной, социально неблагополучной семьи (воспитывает с рождения только мама), родился от первой физиологической беременности и родов. Вес при рождении составил 3350 г, закричал сразу. Период новорожденности протекал без осложнений. Находился на естественном вскарм-

ливании. Из перенесенных заболеваний мать отмечала острые респираторные инфекции, обструктивный бронхит. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Привит согласно календарю прививок, без реакций и осложнений.

Заболел остро в возрасте 4 лет после эпизода кишечной инфекции. В дебюте заболевания отмечались повышение температуры тела, явления интоксикации, лимфаденопатия, небольшое (+1,5 см) увеличение печени, боль при движении и припухлость в правом голеностопном суставе. Мальчик был госпитализирован в городскую инфекционную больницу с диагнозом «Острый энтерит. Реактивный артрит». В клиническом анализе крови: гемоглобин 92 г/л (норма 115–145), СОЭ 59 мм/ч (норма 2–15), лейкоциты $14,2 \times 10^9$ /л (норма 4,0–8,8), эозинофилы 2% (норма 0,5–5,0), палочкоядерные лейкоциты 8% (норма до 6), сегментоядерные лейкоциты 69% (норма 47–72), лимфоциты 20% (норма 19–37), моноциты 1% (норма до 11). Получал антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), дезинтоксикационную, симптоматическую терапию. Выписан из стационара на 5-е сут по настоянию матери. Консультирован ревматологом МДРКБ. От комплексного обследования и лечения в условиях профильного стационара мать категорически отказалась.

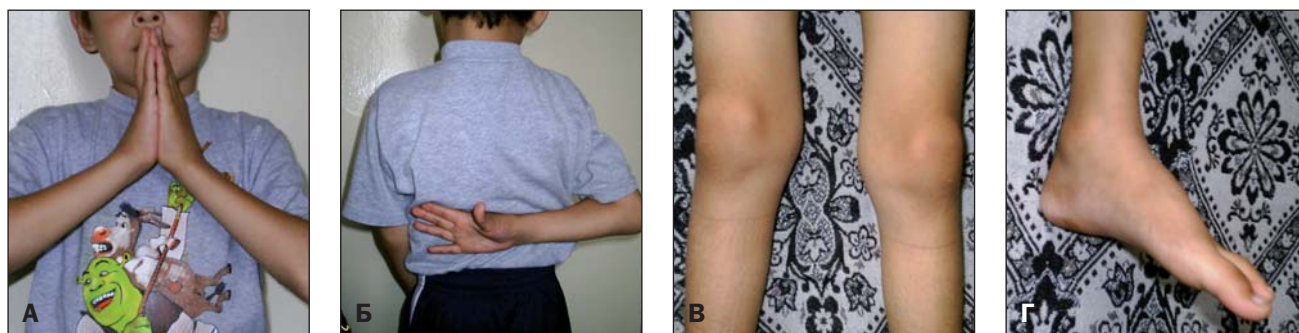
В течение месяца у ребенка отмечалось нарастание симптомов интоксикации, слабости, увеличились размеры печени и селезенки (печень +2,5 см, селезенка +0,5–1 см), прогрессировал суставной синдром. Появилась припухлость, ограничение функции и боль в правом коленном суставе и мелких суставах правой кисти, утренняя скованность. В клиническом анализе крови: гипохромная анемия — гемоглобин 76 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ /л (норма 3,7–4,7), тромбоциты 230×10^9 /л (норма 180–320), лейкоциты $9,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты 10%, сегментоядерные лейкоциты 56%, эозинофилы 10%, лимфоциты 15%, моноциты 7%, базофилы 2% (норма 0–1), СОЭ 62 мм/ч.

С октября 2004 по май 2006 г. мама с ребенком проживали в Московской обл. Со слов матери, ребенок был осмотрен ревматологом г. Москвы, диагностирован ЮИА. Назначены НПВП, метотрексат, однако в итоге лекарственных препараты ребенок не получал.

В октябре 2006 г. после перенесенной бронхопневмонии (по поводу которой лечился в Центральной районной больнице Ельниковского района Республики Мордовия) пациент впервые находился на стационарном обследовании и лечении в профильном отделении МДРКБ с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит, вариант Стилла, полиартрит, полисерозит, активная фаза, активность 3-й ст., нарушение функции суставов (НФС) 2-й ст., рентгенологическая стадия II, ассоциация с хламидийной, цитомегаловирусной инфекцией».

Состояние при поступлении в стационар расценено как средней тяжести за счет дефицита веса, выраженных симптомов интоксикации, слабости, лихорадки до 38,5–39,3°C, суставного синдрома с поражением коленных, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставов, мелких суставов кистей рук и стоп с утренней скованностью, выраженной болезненностью, небольшой припухлостью (больше в левом коленном суставе) и нарушением функции (рис. 1), амиотрофией мышц. Также имели место гепатоспленомегалия (печень +4,0 см, селезенка +1,5 см), лимфаденопатия (умеренное увеличение заднешейных, подчелюстных, надключичных, подмышечных, паховых, мезентериальных лимфатических узлов и узлов ворот печени), небольшой выпот в полость перикарда

Рис. 1. Полиартикулярный характер суставного синдрома с поражением лучезапястных (А), плечевых (Б), коленных (В) и суставов свода стопы (Г) у пациента Р. до назначения базисной терапии



(сепарация листков до 4 мм в систолу) и подпеченочное пространство.

По данным рентгенологического исследования голеностопных суставов диагностирован остеопороз эпифизов. В процессе клинко-лабораторного обследования мальчику исключались инфекционные заболевания, остеомиелит, туберкулез, онкогематологическая патология. Получал антибиотики, внутривенный человеческий иммуноглобулин, НПВП, препараты для дезинтоксикационной и симптоматической терапии. Ребенку проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1850 мг/курс, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, также назначен метотрексат для подкожного введения в дозе 10 мг/м² в нед. Мальчик выписан домой по настоянию мамы.

В дальнейшем инъекции метотрексата пропускал, от плановых госпитализаций и консультаций (в т.ч. в федеральных медицинских центрах) мама периодически отказывалась. Заболевание неуклонно прогрессировало. Отмечалось постепенное развитие кахексии, соматогенного субнизма (рис. 2, 3). В процесс вовлекались новые суставы (плечевые, локтевые, тазобедренные, шейный отдел позвоночника), нарастала длительность утренней скованности (до 2–3 ч), функциональная недостаточность и анатомические изменения в суставах. На рентгенограмме лучезапястных суставов (от 15.04.08 г.): суставные щели сужены, костная структура диффузно изменена за счет остеопороза, замыкательные пластинки истончены.

На рентгенограмме тазобедренных суставов (от 25.09.09 г.): соотношение костей в правом тазобе-

дренном суставе нарушено за счет подвывиха головки. Головка уплощена, деформирована, костная структура изменена за счет остеопороза, замыкательная пластинка неровная, нечеткая за счет субхондральных эрозий. В крыше вертлужной впадины кистовидные просветления, суставная щель сужена. В проксимальных отделах правой бедренной кости — явления остеопороза.

Обострения заболевания сопровождались повышением температуры тела до фебрильных значений, выраженными симптомами интоксикации, увеличением периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. В июне 2007 г. зарегистрировано развитие гепатита (гипопротеинемия до 42 г/л при норме 66–87,0, общий билирубин 39 мкмоль/л при норме 3,0–17,0, общий холестерин 3,3 ммоль/л при норме 2,8–5,2, АЛТ 193 Ед/л при норме до 42, АСТ 150 Ед/л при норме до 37). В сентябре 2009 г. было зафиксировано развитие миокардита (с появлением одышки при нагрузке); по данным эхокардиографии отмечались дилатация левых отделов сердца (конечный диастолический размер левого желудочка 37 мм при норме до 35), снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса 50% при норме выше 55%), выпот в полость перикарда (с сепарацией листков до 7 мм в систолу); в биохимическом анализе крови — повышение активности креатинфосфокиназы до 351 Ед/л (при норме 24–170), лактатдегидрогеназы — до 1790 Ед/л (при норме 225–450), концентрации тропонина — до 2,9 нг/мл (при норме до 0,2 нг/мл).

Сохранялись высокие значения лабораторных показателей активности болезни (СОЭ 55–60 мм/ч, сыровоточный уровень СРБ 40–80 мг/л), анемия (гемо-

Рис. 2. Динамика роста пациента Р. в сравнении с кривыми перцентильного распределения

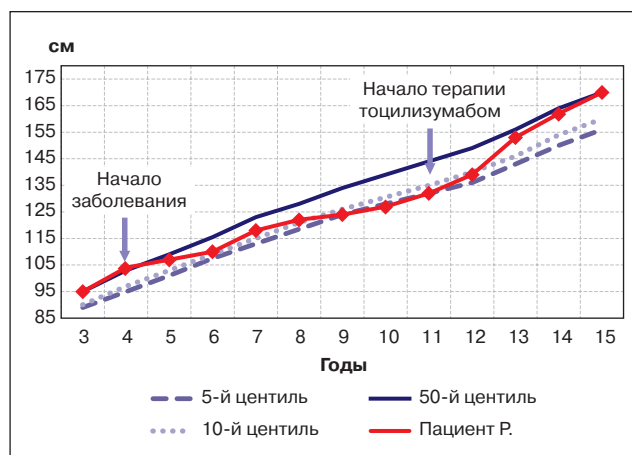
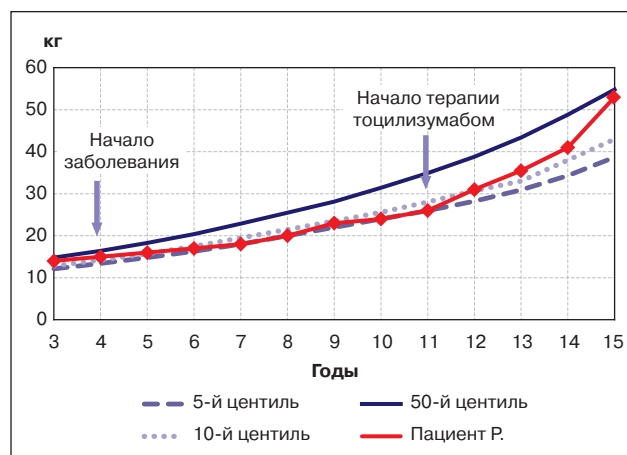


Рис. 3. Динамика веса пациента Р. в сравнении с кривыми перцентильного распределения



глобин 72–80 г/л), тромбоцитоз ($450\text{--}560 \times 10^9/\text{л}$), выраженные метаболические нарушения (α -холестерин 0,78–0,69 при норме 0,9–1,9 ммоль/л; β -холестерин 3,8–4,2 при норме 1,5–3,5 ммоль/л; коэффициент атерогенности 2,9–3,8 при норме < 2,5).

В период обострений на базе МРДКБ ребенок получал глюкокортикоиды внутрисуставно (по показаниям — внутривенно), метотрексат (с 2008 г. — в сочетании с циклоспорином А), НПВП, внутривенный человеческий иммуноглобулин. На фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии состояние стабилизировалось, однако участились случаи присоединения инфекционных заболеваний (синуситы, отиты и др.), с чем были связаны перемены в лечении.

В сентябре 2010 г. мальчик госпитализирован в МРДКБ в тяжелом состоянии с диагнозом «Системный ювенильный артрит (лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия, генерализованный суставной синдром, кардит), активность 3-й ст., рентгенологическая стадия III, НФС 3-й ст., ассоциация с хламидийной, цитомегаловирусной, герпетической, токсоплазменной и микоплазменной инфекцией. Вторичная артериальная гипертензия I–II ст. Дислипидемия. НПВП-гастропатия. Хронический гастроэнтерит, обострение. Реактивный гепатит. Реактивный панкреатит. Анемия тяжелой степени. Соматогенный субанизм».

Со слов мамы, ухудшение состояния отмечалось в течение месяца. При осмотре: ребенок истощен, зафиксированы подъемы температуры тела до $40,5^\circ\text{C}$, увеличение печени (+4 см) и лимфатических узлов, повышение артериального давления (АД) до 130/85 мм рт. ст., длительная (до 6 ч) утренняя скованность. Мальчик был практически обездвижен, нуждался в посторонней помощи. В клиническом анализе крови: значительное (до 50 г/л) снижение концентрации гемоглобина, СОЭ 68 мм/ч, тромбоциты $650 \times 10^9/\text{л}$.

По результатам суточного мониторирования АД диагностирована стойкая артериальная гипертензия I ст., недостаточное снижение систолического АД в ночные часы. На электрокардиограмме: предсердный ритм, замедление атриовентрикулярной проводимости, частота сердечных сокращений 68–98/мин, выраженные признаки обменных нарушений в миокарде. По данным эхокардиографии: дилатация камер сердца — конечный диастолический размер левого желудочка 46 мм (при

норме 38), левое предсердие — 28 мм (при норме 24), правый желудочек — 21 мм (при норме 15), сепарация листов перикарда до 5 мм в систолу, 7 — в диастолу. При ультразвуковом доплеровском сканировании толщина комплекса интима-медиа сонных артерий составила 0,55 мм (при норме до 0,5) с нарушением структуры. Отмечены выраженные метаболические сдвиги (общий холестерин 6,8 ммоль/л при норме 2,8–5,5, триглицериды 1,82 ммоль/л при норме 0,14–1,7, индекс атерогенности 4 при норме до 2,5, индекс HOMA-IR 2,7 при норме до 2,4).

Вновь исключали гемобластоз, туберкулез, инфекции. Проводили трансфузии эритроцитарной массы, пульс-терапию метилпреднизолоном и метотрексатом ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед в/в № 8 с переходом на в/м введение из расчета $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в нед) в сочетании с циклоспорином ($4,0 \text{ мг}/\text{кг}$ в сут). Ребенок получал антибиотики, препараты железа, антигипертензивные средства — эналаприл в сочетании с β -блокаторами и/или антагонистами кальция), внутривенный человеческий иммуноглобулин. Учитывая вариант артрита и неуклонно прогрессирующее течение заболевания, имелись основания для назначения преднизолона *per os*. Однако высокий риск развития гормонозависимости (учитывая кратковременность эффекта пульс-терапии глюкокортикоидами) и низкорослости (учитывая имеющуюся задержку роста, начало болезни в раннем возрасте, системный вариант ЮИА с высокой активностью и генерализованным поражением суставов, непрерывно рецидивирующее течение болезни) побудили отказаться от назначения глюкокортикоидов внутрь и предложить матери инициировать терапию ритуксимабом, от чего она категорически отказалась. Выписан с улучшением, но лекарственные препараты получал нерегулярно (из-за проблем с обеспечением).

В июле 2011 г. ребенок был вновь госпитализирован в профильное отделение. Состояние мальчика расценено как тяжелое, он был эмоционально подавлен, плаксив, себя не обслуживал, лихорадка имела субфебрильно-фебрильный характер. Обращали на себя внимание дефицит роста и массы тела (см. рис. 2, 3), мышечная слабость, гепатомегалия, лимфаденопатия, признаки инсулинорезистентности (*acanthosis nigricans*), стойкая артериальная гипертензия (АД 138/83 мм рт. ст.). Суставной синдром носил генерализованный характер (рис. 4) с выраженными экссудативно-пролиферативными изменениями в

Рис. 4. Отрицательная динамика общего состояния и функциональной активности пациента Р. с развитием кахексии (А), ухудшением функции лучезапястных (Б), локтевых, плечевых (В) и вовлечением в патологический процесс тазобедренных суставов (Г)



суставах кистей рук и стоп (пробу «домики» не выполнял, пальцы в кулак не собирал), коленных суставах, ограничением подвижности и болезненностью в плечевых суставах, шейном и грудном отделе позвоночника (поворот всем туловищем, проба Томайера — 25 см). При ходьбе ребенок хромал на правую ногу, правая нижняя конечность была короче левой на 2 см, не приседал, согнутые ноги к животу приводил не полностью, разведение в тазобедренных суставах составляло около 90° при норме 120 (за счет ограничения в правом тазобедренном суставе), ограничены и болезненны ротация и разгибание. При лабораторном обследовании: СОЭ 79 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 95 мг/л, тромбоциты 550×10^9 /л, гемоглобин 68 г/л, сывороточный уровень АЛТ 99 Ед/л, общий холестерин 6,4 ммоль/л, β -холестерин 3,9 ммоль/л, индекс атерогенности 4,1.

В связи с неэффективностью стандартной противоревматической терапии после беседы с родственниками ребенка и получения письменного информированного согласия от матери было решено начать терапию ГИБП. Учитывая системный вариант ЮИА, предпочтение было отдано тоцилизумабу из расчета 12 мг/кг массы тела в/в 1 раз/мес. Первое введение тоцилизумаба было проведено в декабре 2011 г. Инфузию ребенок перенес хорошо, реакции на введение не было. Продолжено лечение метотрексатом, циклоспорином и НПВП.

После второго введения тоцилизумаба зафиксирована положительная динамика: перестала повышаться температура тела, улучшилось эмоциональное состояние, уменьшились слабость, интенсивность болевого синдрома, сократились размеры печени (до +1 см), нормализовались размеры лимфатических узлов, вырос объем активных движений в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей рук. Отмечена положительная динамика значений лабораторных показателей: сывороточная концентрация СРБ снизилась до 15 мг/л, СОЭ — до 53 мм/ч (табл.). Улучшилась способность к самообслуживанию. Значительно сократилась потребность в НПВП и антигипертензивных средствах (перешел на монотерапию

аналаприлом), зарегистрирована прибавка в массе тела. Нормализовался индекс инсулинорезистентности.

К 3-му мес лечения доза тоцилизумаба уменьшена до 8 мг/кг в соответствии с инструкцией с учетом веса ребенка. Через 3 мес практически нормализовался объем движений локтевых, плечевых, голеностопных суставов, значительно увеличилась подвижность в шейном и грудном отделах позвоночника и коленных суставах, но сохранялись хромота, ограничение движений в тазобедренных суставах (преимущественно в правом). С улучшением функциональной активности ребенка был прекращен прием НПВП, нормализовался уровень АД, констатировано 50% улучшение по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}). Учитывая положительную динамику состояния ребенка и периодическое повышение активности печеночных трансаминаз, было решено уменьшить дозу циклоспорина до 3 мг/кг в сут, метотрексата — до 15 мг/м² в нед. Антигипертензивные средства отменены.

К 6-му мес терапии зарегистрировано 70% улучшение по критериям АКР_{педи}: значительно увеличился объем активных движений в коленных, лучезапястных суставах; сохранялась сглаженность контуров левого коленного сустава, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника и правом тазобедренном суставе. Мальчик вырос за год на 3 см, прибавил в весе 2,5 кг. Отмечена нормализация значений лабораторных показателей: гемоглобин 117 г/л, тромбоциты 220×10^9 /л, СОЭ 4 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ 1 мг/л. Циклоспорин был отменен.

Через 1 год лечения в соответствии с критериями С. Wallace (отсутствие суставов с активным артритом; отсутствие лихорадки, сыпи, серозитов, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ; отсутствие активности болезни при оценке врачом по визуальной аналоговой шкале; длительность утренней скованности менее 15 мин) у пациента констатирован статус неактивной болезни (рис. 5), а через 1,5 года — стадия лекарственной ремиссии.

Таблица. Динамика активности болезни у пациента Р. на фоне лечения тоцилизумабом

Показатели	Исходно	0 мес (1-я инъекция)	2 мес (2-я инъекция)	6 мес (6-я инъекция)	12 мес (12-я инъекция)	24 мес (24-я инъекция)	48 мес (48-я инъекция)	58 мес (58-я инъекция)
Число активных суставов, абс.	32	32	12	6	4	2	1	0
Гемоглобин, г/л	73	77	107	110	119	122	124	133
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	21,9	12,6	6,6	5,9	5,4	5,2	4,8	4,1
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	510	450	362	233	236	229	187	199
СОЭ, мм/ч	79	74	53	15	10	6	8	6
СРБ, мг/л	95	80	15	0	0	0,3	0,7	1,5
Серомукоид, Ед.	1,77	0,8	0,4	0,61	1,2	0,97	0,47	0,2
Общий холестерин, ммоль/л	6,54	5,4	4,7	4,5	4,4	4,5	4,2	3,8
Индекс атерогенности	5,4	4,8	3,7	3,4	2,5	2,6	2,3	2,4
Индекс НОМА-IR	2,8	2,7	2,4	2,0	1,6	1,5	1,8	1,7
АД, мм рт.ст.	133/82*	135/80*	120/70*	110/65	110/70	110/70	115/73	120/75
Улучшение по критериям АКР _{педи} , %	-	-	30	70	90	90	90	90

Примечание. * — на фоне антигипертензивных средств. СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АД — артериальное давление.

Рис. 5. Положительная динамика суставного синдрома у пациента Р. с восстановлением функции лучезапястных (А, Б), коленных, голеностопных и тазобедренных суставов (В), а также суставов позвоночника (Г) через 6 мес лечения тоцилизумабом



Доза метотрексата уменьшена до 12,5–10 мг/м² в нед. Через 4 года от начала лечения достигнутая ремиссия сохраняется, побочных реакций не зарегистрировано. Существенно улучшилось качество жизни пациента (рис. 6). Половое развитие и антропометрические показатели соответствуют норме для данного пола и возраста (см. рис. 2, 3). В настоящее время обсуждается вопрос об отмене тоцилизумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует неуклонно прогрессирующее течение системного варианта ЮИА, рефрактерного к лечению традиционными противоревматическими средствами, в т.ч. к комбинированной иммуносупрессивной терапии. Слабая приверженность матери к лечению ребенка привела к достаточно быстрому (в течение 7 лет болезни) развитию тяжелой функциональной недостаточности суставов и практически полной инвалидизации ребенка. Кроме того, у мальчика имелись серьезные сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, кардит) и выраженные метаболические (атерогенная дислипидемия) нарушения, которые в сочетании с увеличением окружности талии (выше 90-го центиля для соответствующего роста) и высокими значениями индекса HOMA-IR свидетельствовали о развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома, являющихся предикторами раннего атеросклероза у таких больных. Ранее мы показали, что признаки доклинического атеросклеротического поражения сосудов (в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий) имеют около 20% пациентов с ЮИА, главным образом

с серопозитивным полиартритом и системным артритом [20]. Эффективная базисная противоревматическая терапия снижает активность воспаления и способствует регрессу указанных изменений.

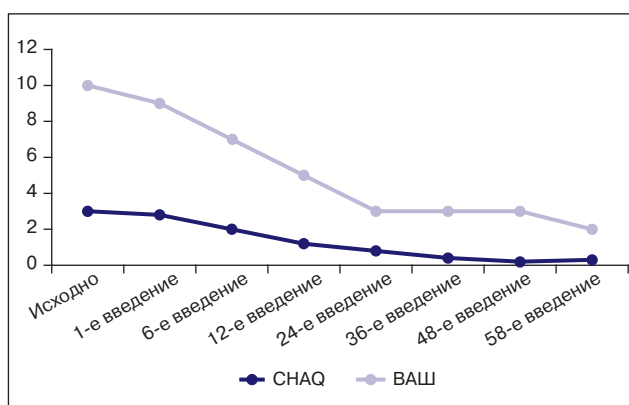
Однако пульс-терапия метотрексатом в сочетании с циклоспорином (предложенная в начале XXI в. отечественными ревматологами в качестве единственной альтернативы пероральным гормонам при лечении сЮИА в отсутствии эффективных ГИБП) у нашего пациента не привела к заметному улучшению состояния ребенка и оказала, как и пульс-терапия глюкокортикоидами, лишь кратковременный терапевтический эффект. Глюкокортикоиды к тому же способствовали прогрессированию кардиальных и метаболических нарушений. От назначения гормонов внутрь мы отказались также в связи с высокой вероятностью развития низкорослости. В связи с этим из 4 рекомендованных с точки зрения доказательной медицины стратегий лечения сЮИА (системные глюкокортикоиды, метотрексат, ингибиторы ИЛ 1 и 6) [21] мы выбрали применение ГИБП, более раннее назначение которых было невозможным в связи с низкой заинтересованностью матери.

Мы остановили свой выбор на зарегистрированном в России по данному показанию препарате тоцилизумаб — рекомбинантном гуманизированном моноклональном антителе, которое связывается с рецепторами ИЛ 6 и подавляет каскад воспалительных реакций, вызванных цитокином. Таким образом, действие препарата распространяется не только на сустав, но и на организм в целом, блокируя основные клинические эффекты ИЛ 6 — лихорадку, воспаление, анемию, остеопороз, атеросклероз и опосредованные им расстройства (в т.ч. артериальную гипертензию). Эти эффекты и продемонстрированы в нашем наблюдении.

В целом описанный пример согласуется с данными некоторых клинических исследований (например, TENDER), согласно которым через 12 нед лечения 30% улучшение по критериям АКР_{педи} и отсутствие лихорадки отмечалось у 85% детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 24%, получавших плацебо. 50, 70 и 90% улучшение по критериям АКР_{педи} зарегистрировано у 85, 71 и 37% детей, лечившихся тоцилизумабом, и лишь у 11, 8 и 5%, получавших плацебо, соответственно ($p < 0,001$). Через 52 нед 70 и 90% улучшение зарегистрировано у 89 и 65% детей, соответственно [22].

Переносимость лечения тоцилизумабом в нашем случае была хорошей. В исследовании TENDER с препаратом были связаны лишь 13 из 33 зафиксированных нежелательных явлений. Отмеченное нами положительное влияние тоцилизумаба на рост ребенка согласуется с результатами работы Е.И. Алексеевой и соавт. [23],

Рис. 6. Динамика функциональной активности по опроснику CHAQ и общего состояния по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в оценке врача пациента Р. в процессе лечения тоцилизумабом



а вот влияние препарата на регресс артериальной гипертензии, метаболических нарушений и признаков доклинического атеросклероза описано впервые и требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность тоцилизумаба у пациента с тяжелым

системным ЮИА, рефрактерным к пульс-терапии метилпреднизолоном и лечению метотрексатом (в т.ч. в виде высокодозной терапии и в комбинации с циклоспорином). Тоцилизумаб способствовал быстрому купированию артрита и системных проявлений болезни, восстановлению функциональной активности ребенка, а также темпов роста и коррекции метаболических и сосудистых расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012; 70 (3): 152–166.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров. *Детская ревматология. М.: ПедиатрЪ.* 2013. 120 с.
3. Gurion R.R., Lehman T.J.A., Moorthy L.N. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int. J. Inflam.* 2012; Article ID 271569-16.
4. Woerner A., von Scheven-Gete A., Cimaz R., Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (5): 575–588.
5. Mellins E.D., MacAubas A., Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat. Rev. Rheum.* 2011; 7 (7): 416–426.
6. Sikora K.A., Grom A.A. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23 (6): 640–646.
7. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin. Immunol.* 2015; 159 (1): 72–83.
8. Shimizu M., Nakagishi Y., Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 345–348.
9. Cazzola M., Ponchio L., De Benedetti F., Ravelli A., Rosti V., Beguin Y. et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood.* 1996; 87: 4824–4830.
10. De Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G.R., Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1158–1163.
11. Hartman J., Frishman W.H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol. Rev.* 2014; 22 (3): 147–151.
12. Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Care & Res.* 2013; 65 (10): 1551–1563.
13. Vannucci G., Cantarini L., Giani T., Marrani E., Moretti D., Pagnini I., Simonini G., Cimaz R. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2013; 15 (5): 343–349.
14. Валиева С.И., Алексеева Е.И., Акулова С.С., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Фетисова А.Н., Семикина Е.Л. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (2): 89–100.
15. Pardeo M., Pires Marafon D., Insalaco A., Bracaglia C., Nicolai R., Messia V., De Benedetti F. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J. Rheumatol.* 2015; 42 (8): 1523–1527.
16. Yokota S., Tanaka T., Kishimoto T. Efficacy, safety and tolerability of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012; 4 (6): 387–397.
17. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Mitenko E. Safety and efficacy of tocilizumab treatment in children with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2011; 9 (Suppl. 1): 202.
18. Каледа М.И., Никишина И.П. Лечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике. *Педиатрия.* 2015; 2: 116–124.
19. Brunner H.I., Ruperto N., Zuber Z., Keane C., Harari O., Kenwright A., Lu P., Cuttica R., Keltsev V., Xavier R.M., Calvo I., Nikishina I., Rubio-Perez N., Alexeeva E., Chasnyk V., Horneff G., Opoka-Winiarska V., Quartier P., Silva C.A., Silverman E., Spindler A., Baildam E., Gamir M.L., Martini A., Rietschel C., Siri D., Smolewska E., Lovell D., Martini A., De Benedetti F. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1110–1117.
20. Балыкова Л.А., Краснопольская А.В., Корнилова Т.И., Широкова А.А. Проблема метаболических нарушений при ювенильных артритах у детей, проживающих на территории Республики Мордовия. *Научно-практическая ревматология.* 2014; (52) 5: 572–577.
21. DeWitt E.M., Kimura Y., Beukelman T., Nigrovic P.A., Onel K., Prahalad S., Schneider R., Stoll M.L., Angeles-Han S., Milojevic D., Schikler K.N., Vehe R.K., Weiss J.E., Weiss P., Ilowite N.T., Wallace C.A. Juvenile Idiopathic Arthritis Disease-specific Research Committee of Childhood Arthritis Rheumatology and Research Alliance. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (7): 1001–1010.
22. De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I., Cuttica R., Ravelli A., Schneider R., Woo P., Wouters C., Xavier R., Zemel L., Baildam E., Burgos-Vargas R., Dolezalova P., Garay S.M., Merino R., Joos R., Grom A., Wulffraat N., Zuber Z., Zulian F., Lovell D., Martini A. PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2385–2395.
23. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S., Bzarova T., Isayeva K., Sleptsova T., Chistyakova E., Fetisova A., Lomakina O. Effects of antirheumatic treatment with tocilizumab on longitudinal growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2014; 12 (Suppl. 1): 62.

Т.М. Прыгунова¹, Т.М. Радаева², Е.Ю. Степанова², Е.Е. Береснева¹, И.А. Азовцева¹¹ Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация² Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Российская Федерация

Синдром «вялого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы

Контактная информация:

Прыгунова Татьяна Михайловна, врач-невролог отделения для детей с поражением ЦНС и нарушением психики НОДКБ

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211, тел.: +7 (831) 467-14-31, e-mail: P-tanchita@yandex.ru

Статья поступила: 05.07.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Проблема клинического полиморфизма особо значима при диагностике состояний, проявляющихся симптомокомплексом «вялый ребенок». Он не имеет нозологической самостоятельности, его основные клинические маркеры неспецифичны, а течение и исходы вариабельны. Диффузная мышечная гипотония может быть признаком большинства соматических и неврологических заболеваний младенчества, в частности наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы. Топически ее можно классифицировать по уровням поражения на гипотонию центрального и периферического генеза, а также выделить ряд критериев, позволяющих их различить. В статье приведен собственный опыт наблюдения детей с симптомокомплексом «вялый ребенок», иллюстрирующий гипотонию центрального и периферического уровня поражения. Описаны возможности и трудности проведения дифференциальной диагностики с учетом семейного анамнеза, пре- и перинатальных факторов, времени манифестации клинической картины. Различная тактика лечения и прогноз возможностей при проведении реабилитации определяют важность установления топического уровня поражения. В связи с клинической значимостью симптомокомплекса «вялый ребенок» необходимо привлечь внимание педиатров, неврологов и родителей к вопросу определения у ребенка данного синдрома, чтобы своевременно приступить к поиску причины состояния и комплексному лечению.

Ключевые слова: синдром «вялого ребенка», синдром Ли, спинальная амиотрофия Верднига–Гоффмана.

(Для цитирования: Прыгунова Т. М., Радаева Т. М., Степанова Е. Ю., Береснева Е. Е., Азовцева И. А. Синдром «вялого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 586–590. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1444)

ВВЕДЕНИЕ

Термин «вялый ребенок» (англ. floppy baby) был предложен в 1958 г. J. G. Greenfield и соавт. для обозначения врожденной мышечной гипотонии независимо от ее

генеза. В настоящее время известно более 80 заболеваний, проявляющихся в раннем детском возрасте диффузной мышечной гипотонией, неспецифичность клинических симптомов которой, различные варианты

Т.М. Prygunova¹, Т.М. Radaeva², Е.Yu. Stepanova², Е.Е. Beresneva¹, I.A. Azovceva¹¹ Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation² Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Floppy Infant Syndrome: the Importance for the Differential Diagnosis of Hereditary Metabolic Diseases, and Degenerative Diseases of the Nervous System

The problem of clinical polymorphism rises sharply in the diagnosis of the conditions which are manifested by a floppy infant syndrome. It hasn't nosological independence, its main clinical markers are nonspecific, and the course and outcome are variable. Diffuse muscular hypotonia can be a symptom of the majority of somatic and neurological diseases of infants, for example, genetic metabolic diseases, and degenerative diseases of the nervous system. Topically it is possible to classify it by levels of lesions to hypotonia of the central and peripheral origin, as well as to identify a number of criteria for their differences. This article describes the clinical cases of children with a floppy infant syndrome illustrating hypotonia of the central and peripheral lesion levels. It is described the opportunities and difficulties of the differential diagnosis, given the family history, prenatal and perinatal factors, the time the clinical picture manifestation. Different treatment strategy and prognosis of the opportunities in conducting habilitation determine the importance of the establishment of the topical level of the lesion. Due to the clinical significance of the floppy infant syndrome we should attract the attention of pediatricians, neurologists and parents to the question of determination of this syndrome in a child in order to promptly begin searching the causes of the condition and the complex therapy.

Key words: floppy infant syndrome, Lee syndrome, Werdnig–Hoffmann spinal amyotrophy.

(For citation: Prygunova T. M., Radaeva T. M., Stepanova E. Yu., Beresneva E. E., Azovceva I. A. Floppy Infant Syndrome: the Importance for the Differential Diagnosis of Hereditary Metabolic Diseases, and Degenerative Diseases of the Nervous System. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 586–590. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1444)

течения и исходы затрудняют проведение дифференциальной диагностики [1]. В числе причин мышечной гипотонии выделяют неврологические (врожденные пороки развития нервной системы, наследственные болезни обмена веществ, перинатальные энцефаломиелопатии различного генеза, наследственные болезни нервной системы, нейроинфекции) и соматические (сепсис, врожденные пороки сердца, заболевания эндокринной системы, нарушения питания, метаболические нарушения, патологии соединительной ткани, медикаментозные интоксикации матери) [2, 3].

Регуляция мышечного тонуса обеспечивается разными отделами коры больших полушарий, структурами ствола головного мозга, стриопаллидарной системой, мозжечком. В конечном итоге реализация тонических реакций осуществляется с участием образований сегментарного рефлекторного аппарата: α - и γ -нейронами передних рогов спинного мозга, двигательными и чувствительными волокнами нервных стволов, моторными бляшками, афферентами нервно-мышечных веретен [1]. Нарушение этих механизмов на фоне становления основных моторных навыков у детей раннего возраста и приводит к развитию мышечной гипотонии.

Клиническая картина симптомокомплекса весьма характерна: распластанная поза («поза лягушки»), снижение мышечного тонуса, увеличение амплитуды движений в суставах, неспособность приобретения возрастных двигательных навыков, часто поверхностное дыхание без возможности осуществления двух глубоких вдохов подряд, трудности сосания [1, 2]. Сильно отличаются у здоровых и «гипотоничных» младенцев результаты функциональных проб, таких как тракция за ручки, вертикальное и горизонтальное подвешивание, результаты которых позволяют заподозрить отклонения в нормальном развитии ребенка [2, 3].

Мышечную гипотонию топически можно классифицировать по уровням поражения на гипотонию центрального и периферического генеза (уровень двигательной единицы и миопатический уровень поражения) [2, 3]. Отдельно выделяют доброкачественную мышечную гипотонию, характеризующуюся кратковременной гипотонией с рождения, затем переходящей в физиологический мышечный тонус. Она сопутствует множеству патологических факторов, повреждающих головной мозг и/или двигательные единицы. Чаще доброкачественная мышечная гипотония является гипотонией центрального генеза, при которой одновременно выявляются симптомы умственной отсталости и недостаточной способности к обучению — признаки церебрального неблагополучия в неонатальный период [2].

Различение гипотонии центрального и периферического генеза обычно не вызывает трудностей, поскольку каждая из них имеет свои характерные черты. Диагностическими критериями центральной гипотонии служат наличие таких проявлений церебрального неблагополучия, как изменение сознания в виде его угнетения или возбуждения, судорожные пароксизмы, пороки внутренних органов, дисморфичные черты развития, асимметричность гипотонии, гиперрефлексия, задержка редукции примитивных рефлексов и становления постуральных, «скрытая» спастичность (кулачковая поза рук и поза «ножниц» при вертикальном подвешивании) [2, 3]. Причины гипотонии центрального генеза разнообразны: гипоксически-ишемические, дисметаболические и токсические энцефалопатии, хромосомные болезни, метаболические, митохондриальные заболевания, наследственно-дегенеративные поражения нервной системы [3]. При

динамическом наблюдении за такими детьми можно выделить несколько клинических вариантов гипотонии, которые зачастую протекают в виде разных форм детского церебрального паралича.

С одной стороны, мышечная гипотония центрального генеза является преходящей (длится несколько недель), промежуточной стадией, приводящей к нарастающей спастичности: появлению кулачковой позы рук, позы «ножниц», формированию запоздалых постуральных рефлексов, нарастанию сухожильных рефлексов, отсутствию мышечной атрофии. Такой вариант наиболее часто прогностически неблагоприятен в связи с вероятностью развития спастических и комбинированных форм детского церебрального паралича. С другой стороны, гипотония может протекать стабильно, что приведет к постановке диагноза атонически-астатической формы детского церебрального паралича. При этой форме заболевания в основе гипотонии лежит гиперактивность тормозных центров ствола мозга вследствие отсутствия мозжечкового контроля. У таких детей имеется дефект системы постурального контроля, затруднено принятие вертикальной позы, невозможно сохранение положения тела в пространстве, имеется грубая задержка психомоторного и речевого развития; походка неустойчивая, неритмичная, с широко расставленными ногами; голова и туловище совершают избыточные качательные движения, в реакциях равновесия руки практически не участвуют [4].

Гипотония периферического генеза также имеет ряд характерных черт: гипо- или арефлексия, мышечная атрофия, фасцикуляции, отсутствие поражения других органов, возможность развития дыхательных расстройств. При ее прогрессировании развивается парез спинального типа с нарушением функции тазовых органов и сочетанием проводниковых и сегментарных нарушений чувствительности [2, 3]. Периферическая гипотония выражается разными уровнями поражения двигательной единицы с клиническими проявлениями врожденных миопатий, спинальных мышечных атрофий, полиневропатий, транзиторной неонатальной миастении и гипоксически-ишемических миелопатий [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1 (ГИПОТОНΙΑ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА)

Больной К., возраст 3 мес.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, зачатие проводилось путем экстракорпорального оплодотворения (донорская яйцеклетка), имелась угроза прерывания в течение всей беременности (стационарное лечение, нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу, *Herpes labialis*). Роды оперативные, на сроке 38 нед. Масса при рождении 3000 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов. На 5-е сут приложено к груди; грудь не взял, по-видимому, в связи со слабостью сосательного рефлекса. В течение 1-го мес жизни находился на стационарном лечении с диагнозом «Перинатальное поражение центральной нервной системы, синдром мышечной гипотонии». Дополнительно определялись ступенчатая деформация $C_{II}-C_{VI}$; анемия легкой степени выраженности; дисплазия тазобедренных суставов; малая аномалия развития сердца, что указывало на полиорганную природу заболевания. С 1,5 мес жизни зафиксировано снижение мышечного тонуса в руках, объема спонтанных движений с последующим присоединением снижения мышечного тонуса в ногах и беспокойства при выкладывании на живот. С 2 мес — установка головы влево, урчание в животе во время кормления, тенденция

к запорам, при глотании поперхивался, голову не удерживал. Первый острый эпизод зарегистрирован в возрасте 3 мес, когда на фоне плача были отмечены апноэ, потеря сознания, завершение данного эпизода шумным дыханием. На следующие сутки приступ повторился.

Ребенок был госпитализирован в Нижегородскую детскую областную больницу с отрицательной динамикой: повторные приступы с вышеуказанной клинической картиной, отказ от еды, стонущее дыхание, беспокойство. Состояние при поступлении тяжелое, выражена картина синдрома «вялого ребенка»: спонтанная активность отсутствует, мышечный тонус снижен до атонии, сухожильные рефлексы не вызываются. Глотательный, небный и глоточный рефлексы снижены. Плач тихий, взгляд фиксирует, следит кратковременно. Содержание лактата повышено до 8,2 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л). По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — признаки атрофии лобно-теменных долей, симметричные очаги в подкорковых ядрах. На фоне лечения отмечена незначительная положительная динамика.

Наличие с рождения клинической картины синдрома «вялый ребенок», острых эпизодов, морфологических изменений на МРТ, прогрессирующее течение патологии, незначительная положительная динамика при лечении позволили заподозрить наследственное нарушение обмена веществ. Молекулярно-генетическое тестирование позволило выявить дефицит митохондриального комплекса 3, ген *BCS1L*, что подтвердило наличие митохондриального заболевания — синдрома Ли.

Синдром Ли (англ. Leigh syndrome), или подострая некротизирующая энцефаломиелопатия — редкое наследственное митохондриальное заболевание, генетически чрезвычайно гетерогенное [5]. Синдром Ли был впервые описан D. Leigh в 1951 г. [6]. Заболевание дебютирует преимущественно в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами (утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными нарушениями, судорогами), лактат-ацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями, выявляемыми при МРТ головного мозга [2, 7, 8].

Начало заболевания приходится на первые годы жизни, в редких случаях дебют основных неврологических нарушений происходит в подростковом возрасте [9]. В большинстве случаев неврологические расстройства появляются постепенно, в редких случаях — остро. При манифестации заболевания на первом году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются нарушения вскармливания (слабость сосания, нарушения глотания, отказ от еды, необъяснимая рвота), повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера. При начале заболевания на втором году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства, больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гипер- или апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний, стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов [5, 9]. Течение синдрома Ли неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях

заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с развитием инфекционных болезней [2, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2 (ГИПОТОНΙΑ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА)

Больная З., возраст 2 мес.

Акушерско-гинекологический анамнез отягощен. Девочка от первой беременности на фоне гестационного сахарного диабета с 26-й нед, отеков беременных в 37 нед, патологических родов (раннее излитие околоплодных вод, двухкратное обвитие пуповиной), закончившихся экстренным кесаревым сечением. Масса при рождении 3470 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов. В возрасте 1 мес была осмотрена неврологом: мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы $d = s$, опора в норме. Диагноз: «Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений, синдром гипервозбудимости». С 1-го мес жизни мать отметила нарушение двигательной активности в руках, потом в ногах.

При поступлении в неврологическое отделение Нижегородской детской областной больницы в возрасте 2 мес в неврологическом статусе: плач эмоциональный, тихий, гуление слабое, за погремушкой прослеживает, лицо симметрично, гипомимия. Глоточный и небный рефлексы сохранены. Симптомокомплекс «вялый ребенок» выражен: активные движения сохранены только в пальцах рук и ног, диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы отсутствуют, из рефлексов новорожденных сохранен только сосательный. В биохимическом анализе крови: повышение активности креатинфосфокиназы до 13,40 мккат/л (норма до 3,4 мккат/л) содержание лактата в норме (1,54 ммоль/л). По результатам электроэнцефалографии (ЭНМГ) обнаружены признаки диффузной мотонейропатии, выраженной аксональной полиневропатии конечностей (аксональная дегенерация). На МРТ головного мозга — картина невыраженной наружной заместительной гидроцефалии, связанной с атрофическими изменениями головного мозга. С момента рождения у ребенка имелись выраженная мышечная гипотония, нарастание периферических парезов и появление их на новых территориях (в частности, диафрагме). Характерная ЭНМГ-картина позволила заподозрить наследственное заболевание нервной системы; фенотипически диагностирована спинальная амиотрофия Верднига–Гоффмана.

При выполнении генетического тестирования у больной выявлена делеция экзонов 7–8 гена *SMN* в гомозиготном состоянии, что подтверждает диагноз «Спинальная мышечная атрофия Верднига–Гоффмана».

Спинальные мышечные атрофии — распространенная группа генетически детерминированных заболеваний, связанных с прогрессирующей утратой клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер мозгового ствола [2]. Заболевание активно изучают с конца позапрошлого века, клиническая картина описана многими авторами. В настоящее время выделено 3 типа спинальной мышечной атрофии. Основанием для такого разделения служат время манифестации, характер течения болезни и степень выраженности клинических признаков. Спинальная мышечная атрофия Верднига–Гоффмана — это форма с ранним дебютом заболевания: впервые была описана G. Werdnig и J. Hoffmann в 1891–1892 гг. [1].

Дегенерация мотонейронов в спинном мозге, двигательных ядрах ствола мозга приводит к возникновению

симметричного вялого паралича поперечно-полосатых мышц конечностей и туловища и диафрагмы [3]. Возраст дебюта обычно ранний — с рождения до 6 мес жизни. Возможно снижение двигательной активности плода уже внутриутробно. Клиническая картина дебютирует выраженной генерализованной мышечной гипотонией, при этом мышечная слабость более выражена в проксимальных группах мышц. Имеются гипотония, арефлексия, при этом мимическая мускулатура сохранна, глазодвигательные мышцы не вовлечены, может наблюдаться парадоксальное дыхание из-за паралича межреберных мышц и диафрагмы. Позднее развивается атрофия языка, нарушается акт глотания, и быстро формируются контрактуры. Мышечная слабость медленно прогрессирует, обратной динамики не наблюдается, возможна только стабилизация состояния [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические примеры указывают на возможность проведения дифференциальной диагностики между центральной и периферической гипотонией. Однако в клинической практике при дебютных формах любой из описанных патологий неврологическая

картина неспецифична и характеризуется симптомокомплексом «вялый ребенок». Для проведения дифференциально-диагностических мероприятий у этого контингента больных важно пристальное изучение семейного анамнеза, пре- и перинатальных факторов. Врачу необходимо знать о наличии инфекционных, токсических или наследственных болезней у матери и отца; чрезвычайно важной является внутриутробная активность плода. Тщательно собранный перинатальный анамнез помогает установить наличие травматического или инфекционного фактора, действовавшего во время беременности, обусловившего патологическое течение родов (затяжных или осложненных) и приведшего к системной мышечной гипотонии и гипоксически-ишемическому поражению головного мозга.

В зависимости от времени появления гипотонии можно клинически предположить причину развития симптомокомплекса «вялый ребенок». Низкая оценка гипотоничного новорожденного по шкале Апгар позволяет заподозрить септическую природу мышечной гипотонии, что требует проведения массивной антибактериальной терапии и поиска первичного септического очага. Динамическое наблюдение за новорожденным позво-

Таблица. Дифференциальная диагностика гипотонии центрального и периферического генеза (на примере описанных клинических случаев)

Параметры сравнения	Синдром Ли (по данным литературы)	Синдром Ли (клинический случай)	Спинальная амиотрофия (по данным литературы)	Спинальная амиотрофия (клинический случай)
Возраст дебюта	Первый год жизни [9]	3 мес	До 6 мес жизни [2]	1 мес
Клиническая манифестация	Симптомокомплекс «вялый ребенок» [2, 9]			
Провокация клинической манифестации	Совпадает с инфекционными заболеваниями, лихорадкой [2, 7, 9]	Острых заболеваний не отмечено	Постепенное развитие клинических проявлений [2]	Постепенное нарастание выраженности симптоматики с нарушением двигательной активности в руках и ногах
Значимые ферменты и метаболиты	Повышение содержания лактата [2, 7, 8]	Лактат 8,2 ммоль/л (повышение концентрации в 3,7 раза)	Повышение активности креатинфосфокиназы [2, 11]	Креатинфосфокиназа 13,40 мккат/л (повышение активности в 4 раза)
ЭНМГ	Миопатические паттерны [6, 10]	Не проведена	Потенциал фибрилляций и фасцикуляций, признаки мотонейропатии [2, 3]	Диффузная мотонейропатия, аксональная полинейропатия конечностей (аксональная дегенерация)
MPT головного мозга	Симметричные очаги повышения интенсивности сигнала в перивентрикулярном веществе, мозжечке [9]	Атрофия лобно-теменных долей, симметричные очаги в подкорковых ядрах	Изменения неспецифичны [2, 3]	Атрофические изменения головного мозга
Верификация диагноза	Генетическое обследование [2, 9, 10]			
Течение заболевания	Прогрессирующее, с эпизодами экзacerbаций и стабилизации состояния [2, 9, 10]	Начало с острого эпизода, незначительная положительная динамика на фоне лечения	Медленно прогрессирующее, возможна временная стабилизация состояния [2, 9]	Постепенное начало и постепенное прогрессирование с вовлечением дыхательной мускулатуры
Прогноз и возможности терапии	Энерготропная терапия (L-карнитин, коэнзим Q10, витамины группы В, цитохром С, янтарная кислота) — с временным эффектом [9, 10]	Лечение с незначительным эффектом	Нейрометаболическая терапия (L-карнитин, янтарная кислота) — практически без эффекта, респираторная поддержка в виде продолжительной искусственной вентиляции легких [2, 11]	Нейрометаболическая терапия без эффекта

Примечание. ЭНМГ — электронейромиография.

ляет обнаружить симптомы «вялого ребенка», манифестирующие через 12–24 ч после рождения, что вместе с признаками нейродистресс-синдрома может свидетельствовать о врожденной патологии метаболизма и требовать специфической заместительной терапии. Говоря о дифференциальной диагностике, важно определить топический уровень поражения, хотя в патологический процесс могут быть вовлечены одновременно разные уровни нервной системы. Головной и спинной мозг, периферические нервы страдают одновременно при большинстве лизосомных и митохондриальных болезней, гипоксически-ишемических энцефаломиелопатиях. При указанных состояниях прогноз для излечения сомнителен, но использование нейрометаболической терапии позволяет улучшить качество жизни маленького пациента. Тяжелые заболевания двигательных единиц проявляются уже внутриутробно и становятся причиной выраженной врожденной гипотонии с сопутствующими дыхательными нарушениями, ведущими к перинатальной асфиксии. К сожалению, многие из этих состояний являются генетически обусловленными, что предполагает неблагоприятный исход заболевания.

С учетом описанных клинических примеров можно выделить ряд характеристик, объединяющих заболевания и позволяющих их различить (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «вялый ребенок» является обобщающим для многих заболеваний, манифестирующих сходной клини-

ческой картиной. Однако течение и прогноз их различны. Основываясь на приведенных данных, сравнивая гипотонию центрального и периферического генеза, можно провести их дифференциальную диагностику. Тщательно собранный анамнез позволяет различить особенности дебюта и течения заболевания. Для метаболической патологии, синдрома Ли более значимы повышение содержания лактата крови, специфические изменения на МРТ головного мозга. При спинальной амиотрофии показательны данные ЭНМГ и активность креатинфосфокиназы крови, что указывает на заинтересованность мышц и периферических нервов. Для верификации диагноза необходимо генетическое обследование. Несмотря на неблагоприятный прогноз обоих нозологий, энерготропная терапия при митохондриальной энцефаломииопатии позволяет замедлить течение заболевания, достигнуть временной стабилизации состояния, что практически невозможно при спинальной амиотрофии. Использование аппаратов искусственной вентиляции при патологии двигательных единиц расширяет временные рамки течения заболевания, но не улучшает качество жизни маленького пациента.

Таким образом, своевременная диагностика симптомокомплекса «вялый ребенок» позволяет предположить наличие тяжелой формы патологии и стимулировать врача к дальнейшему диагностическому поиску истинной причины развития мышечной гипотонии и дифференциации путей ее коррекции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мутовин Г.Р., Марченко Л.Ф., Жилина С.С., Воронцова С.С., Бегдай И.Н., Умаханова З.Р. Синдром «вялый ребенок». Компакт-диск «Авторские лекции по педиатрии». Под общ. ред. В.Ф. Дёмина и С.О. Ключникова. Т. 1. Патология новорожденных и детей раннего возраста. М.: РГМУ. 2005.
2. Фениchel Джеральд М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики: пер. с англ. М.: Медицина. 2004. С. 224–225, 251–268.
3. Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шаймурзин М.Р. Сипозизум «Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста». *Международный неврологический журнал*. 2011; 4 (42): 124–140.
4. Бадалян О.Л., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев: Здоровья. 1988. С. 19–32.
5. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Пичкур Н.А., Ильина Е.С., Николаева Е.А., Руденская Г.Е., Дадали Е.Л., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Матющенко Г.Н. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2010; 1: 25–32.
6. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1951; 14 (3): 216–221.
7. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервнопсихического развития детей. М.: Медицина. 2001. С. 80–116, 130–133.
8. Rahman S., Blok R., Dahl H. H., Danks D. M., Kirby D. M., Chow C. W., Christodoulou J., Thorburn D. R. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann. Neurol.* 1996; 39 (3): 343–351.
9. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М. 2011. С. 60–68, 165–176.
10. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М. 2010. С. 79–97.
11. Заболевания нервной системы у детей. Т. 2. Под ред. Ж. Айкарди и др. Пер. с англ. Под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. С. 829–831.

Е.А. Рябова, Н.Б. Юдина

Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

Вариабельность клинических симптомов лимфомы Беркитта у детей

Контактная информация:

Рябова Евгения Анатольевна, врач-гематолог онкогематологического отделения химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы № 1

Адрес: 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114, тел.: +7 (473) 253-92-67, e-mail: Fenichca@yandex.ru

Статья поступила: 09.10.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Неходжкинские лимфомы составляют 11–15% всех гемобластозов детского возраста, возникающих из В- и Т-клеточных линий. Неходжкинские лимфомы из дифференцированных В-клеток — наиболее часто встречающиеся нозологические формы лимфом у детей, ярким и наиболее распространенным представителем которых является лимфома Беркитта. Проллиферативный потенциал болезни — один из самых высоких в детской онкологии: потенциальное время удвоения опухолевой массы может составлять 12 ч. Лимфома Беркитта отличается многообразными системными проявлениями. Это обстоятельство диктует необходимость постоянной онкологической настороженности у врачей различных специальностей, а также определение четкой и быстрой диагностической и терапевтической тактики детского онколога/гематолога. В статье представлено описание двух клинических наблюдений В-клеточной лимфомы Беркитта у детей разного возраста и инициального статуса.

Ключевые слова: дети, неходжкинские лимфомы, лимфома Беркитта, клинические проявления.

(Для цитирования: Рябова Е.А., Юдина Н.Б. Вариабельность клинических симптомов лимфомы Беркитта у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 591–596. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1445)

591

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы детского возраста относятся к высокозлокачественным опухолям, онтогенетически происходящими из лимфоидных клеток посткостномозговых стадий дифференцировки [1]. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (2008), неходжкинские лимфомы подразделяют на В- и Т/НК-клеточные [2]. Наиболее распространенной из данной группы лимфом у детей является лимфома/лейкоз Беркитта, имеющая четкую иммуногистохимическую и цитогенетическую картину. Лимфома Беркитта (ЛБ) — наиболее агрессивная В-клеточная опухоль детского возраста, генерализованной фор-

мой которой является В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (L₃-морфологический вариант по FAB-классификации и классификации S.B. Murphy — при наличии поражения костного мозга бластными клетками более 25%) [3, 4].

Особую группу больных, имеющих более высокий риск заболеваемости ЛБ, составляют дети с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИД) — атаксией-телеангиэктазией, агаммаглобулинемией [3, 5]. Дети, страдающие ПИД, имеют разнообразные проявления ЛБ, в т.ч. маскируемые инфекционными осложнениями. Детские иммунологи, инфекционисты, неврологи, наблюдающие таких пациентов, могут трактовать «необычную» симптоматику проявлением иммунодефи-

Е.А. Ryabova, N.B. Yudina

Voronezh Regional Clinical Hospital № 1, Voronezh, Russian Federation

The Variability of Clinical Implications of Burkitt's Lymphoma in Children

There are about 11–15% of non-Hodgkin's lymphomas, among all cases of hematological cancer, which derive from B and T cell lines, in children. Non-Hodgkin's lymphoma from the differentiated B cells is the most frequent clinical entity of lymphomas in children; Burkitt's lymphoma is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma. The proliferative capacity of Burkitt's lymphoma is one of the highest in pediatric oncology: the potential time of tumour load duplication may be about 12 hours; Burkitt's lymphomas are marked by the highest malignancy and different systemic symptoms. Therefore, pediatricians of different specialties should have oncologic vigilance; clear and quick diagnostic and therapeutic management should also be established by the pediatric oncologist or hematologist. Two clinical cases of B cell Burkitt's lymphoma in children of different age, and the initial status of a patient, are described in this article.

Key words: children, non-Hodgkin's Lymphomas, Burkitt's Lymphoma, clinical presentation.

(For citation: Ryabova E.A., Yudina N.B. The Variability of Clinical Implications of Burkitt's Lymphoma in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 591–596. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1445)

цита. В таких случаях детский онколог может оказаться «последним» специалистом, оказывающим специализированную помощь пациенту с ПИД.

В качестве примера приводим описание собственных клинических наблюдений ЛБ у детей различного возраста с различным инициальным фоном.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Больной Б., 15 лет. Впервые госпитализирован в онкогематологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в апреле 2015 г. с жалобами на боль в области верхней челюсти, слабость, подъем температуры тела до фебрильных цифр, храп во сне.

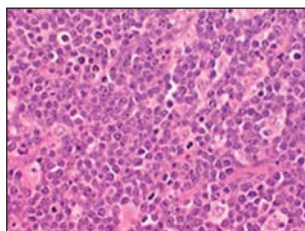
Анамнез жизни и развития — без особенностей. В марте 2015 г. родители обратили внимание на увеличение шейного лимфатического узла справа, в связи с чем ребенок был проконсультирован участковым педиатром, получал антибактериальную терапию, без положительной динамики. Через 1 мес появились жалобы на боль в области верхней челюсти, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии областного детского хирургического стационара, где проведена санация и ревизия ротовой полости, выявлена опухоль, с диагностической целью проведена биопсия новообразования.

Гистологическое исследование (от 29.04.2015 г.): в биоптате определяются фрагменты солидной опухоли без капсулы. Неопластическая ткань состоит из полей относительно мономорфных клеток среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Цитологические характеристики клеток соответствуют центрально- и иммунобластам. Кроме того, в опухоли диффузно разбросаны гистиоциты с оптической пустой цитоплазмой, что создает типичную гистологическую картину «звездного неба» (рис. 1). Отмечается крайне высокая митотическая активность.

Иммуногистохимическое исследование (от 07.05.2015 г.): клетки опухоли позитивны к антителам CD20, CD38, CD10, bcl-6, IgM, HGAL, отрицательные реакции с антителами CD2, LMO2, CD19, CD22, TdT, bcl2. Пролиферативная активность по уровню экспрессии Ki-67 составляет 100%. Заключение: лимфома Беркитта.

Первичный осмотр (от 30.04.2015 г.): в онкогематологическом отделении состояние ребенка расценено как тяжелое за счет симптомов интоксикации. При оценке физического развития выявлена потеря в весе на 4 кг за последние 2 мес. В области волосистой части головы, передней поверхности грудной клетки — множественные подкожные образования, выступающие над уровнем кожи, размерами до 0,5×0,5 см. При осмотре полости рта в области удаленного зуба 2.6 — новообразова-

Рис. 1. Гистологическая картина биоптата при лимфоме Беркитта: картина «звездного неба»



ние слизистый оболочкой размером около 1 см, справа миндалина выступает за среднюю линию. Справа по передней поверхности шеи в верхней ее трети пальпируется лимфатический узел, безболезненный, размерами до 4,5×3,5 см. Дыхание через нос затруднено, выражена гнусавость

голоса. Дыхание в легких везикулярное, нарушений гемодинамики нет. Гепатоспленомегалии нет. Стул, мочеиспускание без патологии.

Дополнительное обследование

- В клиническом анализе крови: гемоглобин 140 г/л (норма 125–155), эритроциты $4,56 \times 10^{12}$ /л (норма 3,80–5,40), лейкоциты $14,3 \times 10^9$ /л (норма 4,0–10,0), нейтрофилы 63,7% (норма 45,0–65,0), лимфоциты 21,3% (норма 25,0–45,0), моноциты 13% (норма 2,0–10,0), эозинофилы 0,3% (норма 0,0–5,0), базофилы 1,7% (норма 0,0–2,0), скорость оседания эритроцитов 22 мм/ч (норма 5–15), тромбоциты 125×10^9 /л (норма 150–400).
- В биохимическом анализе крови: лактатдегидрогеназа 790 Ед/л (норма 110–240), С-реактивный белок 65 мг/л (норма 0,0–5,0), фибриноген 537 мг% (норма 180–350).
- Общий анализ мочи без патологических изменений.
- Исследование ликвора — без патологических изменений.
- В миелограмме из 3 точек выявлена мономорфная популяция бластных клеток (97%) с морфологическими признаками дифференцировки лимфоидной линии (L_3 по FAB-классификации); ростки нормального костномозгового кроветворения редуцированы.

Результаты визуализирующих методов исследования

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей головы, головного мозга, мягких тканей шеи, гортани с контрастированием позволила выявить признаки объемных образований в области верхнечелюстной кости с распространением в верхнечелюстные пазухи, в область височных костей с обеих сторон. Обнаружены подкожные образования в правой лобной и левой теменной доле. Имелись признаки варианта аномалии Денди–Уокера, ликвородинамических нарушений.
- Рентгенологическая компьютерная томография черепа с контрастированием дала возможность обнаружить деструктивные изменения затылочной кости справа, верхней челюсти слева, стенок верхнечелюстных пазух, мягкотканые образования глотки справа, верхнечелюстных пазух, множественные мягкотканые подпапоневротические образования.
- Рентгенологическая компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием продемонстрировала множественные очаговые образования печени и почек; лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены.
- Позитронно-эмиссионная томография, проведенная по стандартной программе с радиоактивной глюкозой, выявила активные очаги накопления радиофармпрепаратов следующих зонах: в верхнечелюстных пазухах и мягких тканях подвисочных ямок с двух сторон, в щечной области слева, ротоглотке, лимфатических узлах шеи II–III уровней справа, бронхопульмональном лимфатическом узле справа. Обнаружены множественные очаги в печени, селезенке, почках, поджелудочной железе, желудке, костном мозге (рис. 2).

На основании полученных данных был установлен диагноз: «Лимфома/лейкоз Беркитта, IV стадия. R₃-группа риска. Период развернутых клинических проявлений». Начата (08.05.2015 г.) программная химиотерапия согласно протоколу лечения В-НХЛ-2004М. Ремиссия по костному мозгу (на основании проведенного исследования костного мозга от 22.05.2015 г. недифференцированные бластные клетки составили 2,8%), по данным полного физикального обследования (уменьшение размеров мягкотканых объемных образований в области головы и шеи более чем на 50%, нормализация активности лактатдегидрогеназы [1]) диагностирована на 15-е сут терапии. На момент написания статьи (25.09.2015 г.) пациент продолжает получать лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Больной В., 10 лет. Впервые госпитализирован в онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в декабре 2013 г.

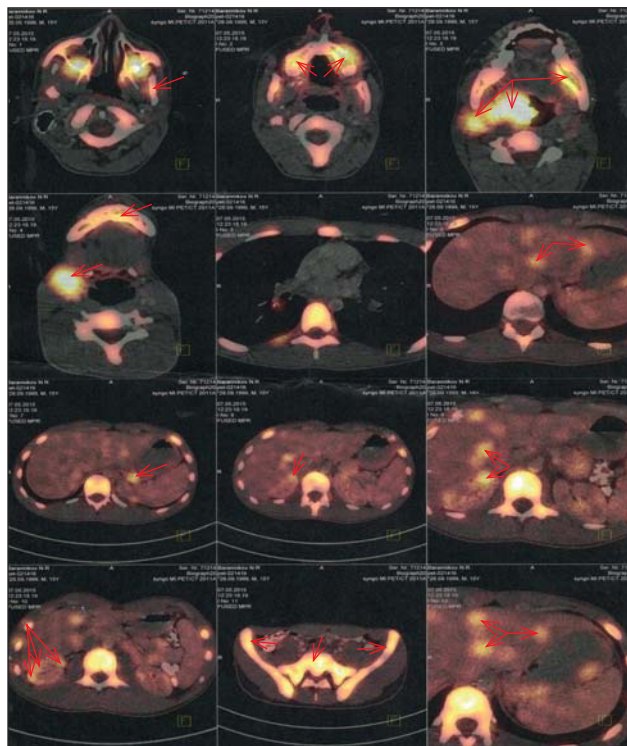
Из анамнеза жизни известно, что в связи с задержкой психоречевого развития, прогрессирующей слабости в руках и ногах, появления шаткости походки в пятилетнем возрасте был проконсультирован генетиком, диагностирована атаксия-телеангиэктазия, в связи с чем постоянно наблюдался неврологом. Иммунологом не консультирован. В начале ноября 2013 г. мама обнаружила у ребенка объемное образование в щечной области слева, по поводу чего он был госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии областного детского хирургического стационара г. Воронежа, где 14.11.2013 г. произведено оперативное удаление опухоли.

Гистологическое исследование (заключение от 18.11.2013 г.): при микроскопическом исследовании наряду с резидуальными структурами слюнной железы определяются поля деструктирующей железу солидной высококлеточной опухолевой ткани. Последняя построена из среднего и крупного размера клеток с небольшим количеством амфифильной цитоплазмы и базофильными округлыми ядрами.

Иммуногистохимическое исследование (от 18.11.2013 г.): экспрессия неопластическими элементами CD20, CD 79a, BCL6, CD10. Реакция с анти-панцитокератином (AE1/AE3) получена в резидуальных структурах железы. Экспрессия BCL2, CD2, CD3 определяется в многочисленных элементах реактивного Т-клеточного фона. Негативный результат с анти-TdT. Прлиферативный индекс по Ki-67 не менее 90%. Заключение: картина лимфомы Беркитта.

Первичный осмотр (от 01.12.2013 г.): при осмотре в онкогематологическом отделении симптомы интоксикации не выражены. На коже грудной клетки, живота, конечностях — множественные пигментированные телеангиэктазии, папилломы на кистях, стопах, коленях; на конъюнктиве — бинокулярно умеренно выраженные телеангиэктазии. В щечной области слева пальпируется объемное образование плотнотканной консистенции размерами 2,5×3,0 см. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гепатоспленомегалии нет. Неврологическая картина характерна для атаксии-телеангиэктазии: развитие ребенка соответствует 5–6 годам, положение ребенка в инвалидном кресле вынужденное за счет отсутствия двигательной актив-

Рис. 2. Признаки лимфопролиферативного заболевания с поражением верхнечелюстных пазух и мягких тканей подвисочных ямок и щечной области слева, ротоглотки и лимфатических узлов шеи II–III уровней справа, бронхопульмонального лимфатического узла справа, с поражением печени, селезенки, почек, поджелудочной железы, желудка, костного мозга (стрелки). Результаты позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии



Примечание. Очаги патологической гиперфиксации 18F-фтордезоксиглюкозы (светящиеся области) обнаружены в верхнечелюстных пазухах, мягких тканях подвисочных ямок, щечной области слева, ротоглотке, лимфатических узлах шеи справа, в бронхопульмональном лимфатическом узле справа. Зафиксирована специфическая метаболическая активность в ткани печени, селезенке, почках, поджелудочной железе, в костном мозге.

ности в нижних конечностях, выраженная атаксия при попытке встать.

Дополнительное обследование

- В клиническом анализе крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,68 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,9 \times 10^9$ /л, моноциты 8,6%, нейтрофилы 48,5%, эозинофилы 3,0%, лимфоциты 39,1%, базофилы 0,8%, тромбоциты 567×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 7 мм/ч.
- В биохимическом анализе крови: активность лактатдегидрогеназы повышена до 650 Ед/л, остальные параметры в пределах нормы.
- Общий анализ мочи без патологических изменений.
- Исследование ликвора — без патологических изменений.
- В миелограмме: костный мозг беден клеточными элементами; отмечается угнетение эритроидного и мегакариоцитарного ростка; атипичные клетки не обнаружены.

Результаты визуализирующих методов исследования

- МРТ головного мозга, мягких тканей лица и шеи с контрастированием: признаки выраженных атрофических изменений мозжечка; 3 объемных образования мяг-

Рис. 3. Объемные образования (отмечены стрелками) в верхней челюсти слева с прорастанием в левую верхнечелюстную пазуху



Рис. 4. Объемное образование (стрелка) в щечной области слева



Рис. 5. Объемное образование (стрелка) щитовидной железы



Рис. 6. Объемные образования (стрелки) забрюшинного пространства



ких тканей лица и шеи в структуре верхней челюсти слева с прорастанием в левую верхнечелюстную пазуху (рис. 3), в щечной области слева (рис. 4) и в правой доле щитовидной железы (рис. 5); очаговое образование в правой половине тела позвонка CVII;

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, с захватом органов грудной полости с контрастированием: признаки объемного образования в забрюшинном пространстве слева с прорастанием в хвост поджелудочной железы (рис. 6); мелкое объемное образование в забрюшинном пространстве справа; объемное образование в грудной полости справа; очаговое образование в правой половине тела позвонка Th_{III}.

На основании вышепредставленных данных клинического обследования ребенку поставлен диагноз: «Лимфома Беркитта, IV стадия, R3-группа риска. ПИД — атакия-телеангиэктазия». Начата терапия (12.12.2013 г.) согласно протоколу В-НХЛ-2004М с ритуксимабом. Лечение переносил крайне тяжело, с выраженной и продолжительной миелосупрессией, неоднократным развитием тяжелого бактериально-грибкового сепсиса. При контрольной визуализации (МРТ областей поражения) после второго блока химиотерапии отмечено наличие остаточной опухоли. Несмотря на массивное сопроводительное лечение (системная антибиотикотерапия, системные антимикотики, внутривенное введение иммуноглобулина), ребенок умер от инфекционных осложнений после проведения третьего блока химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛБ была впервые описана хирургом Denis Burkitt в 1958 г. в Уганде у детей с опухолью лицевого скелета [1, 6]. Злокачественной лимфома была признана в 1962 г. американским гистологом O'Connor [6]. В настоящее время описано 2 варианта болезни: эндемическая форма, в 95% случаев ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр (распространена в экваториальной Африке), и спорадическая форма, патогенез которой может быть связан с вирусом Эпштейна–Барр, который взаимодействует с рецептором, располагающимся в мембранной части В лимфоцита, что провоцирует запуск первоначальной поликлональной митогенной стимуляции, а также с типичными хромосомными аномалиями t (8; 14) (q24; q32), t (2; 8) (p12; q24), или t (8; 22) (q24; q11), высокой фракцией пролиферирующих клеток, приводящей к первично генерализованному процессу, стремительной прогрессии заболевания. Антитела к вирусу Эпштейна–Барр обнару-

живают у 20–30% больных ЛБ, что связано с общей иммуносупрессией у этой группы пациентов. Заболеваемость эндемической ЛБ детей в возрасте младше 16 лет регистрируют с частотой 10 на 100 тыс. детского населения, спорадической формой — 0,2 на 100 тыс. [6].

Морфологический субстрат ЛБ составляет моно-тонная популяция бластных клеток среднего размера с насыщенным рисунком хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Макрофагальный фагоцитоз элиминирует дериваты апоптоза лимфобластов, что морфологически представлено характерной картиной «звездного неба» (starry sky): в гистологическом препарате выявляется диффузный рост моно-морфных средних клеток одинакового размера и формы с округлым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита. В ядре — множественные базофильные нуклеолы. Характерны многочисленные митозы. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки CD20+ мономорфно экспрессируют маркеры фолликулярной дифференцировки CD10+, BCL-6+, коэкспрессируют CD43+. Обязательным элементом является наличие поверхностного иммуноглобулина M. Пролиферативный пул по экспрессии маркера Ki-67 достигает 95–100%, что проявляется экстремально быстрым ростом опухоли [2, 5].

Клинические проявления опухолевого процесса весьма вариabельны и во многом обусловлены преимущественной локализацией и массой опухоли. Так, ЛБ является одной из частых причин возникновения симптоматики «острого живота» вследствие кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или опухолевой перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в связи с чем опухоль достаточно часто диагностируют интраоперационно [1]. При сдавлении опухолевым конгломератом мочевыводящих путей возможно развитие гидронефроза и постренальной анурии [7]. Клиническая картина ЛБ также может характеризоваться поражением костей лицевого скелета: верхней и/или нижней челюсти, орбиты, придаточных пазух носа [6]. Вовлечение мягких тканей лица, ротоглотки (вальдейерова кольца), носоглотки приводит пациента к оториноларингологу или челюстно-лицевому хирургу [1]. Возможно также поражение щитовидной, слюнных, половых желез, лимфатических узлов, кожи и подкожной клетчатки [2].

Поражение центральной нервной системы включает инфильтрацию мозговых оболочек, черепно-мозговых нервов, внутричерепные и параспинальные опухоли

Таблица. Относительная частота встречаемости вовлеченных областей при эндемической (на основании данных Uganda Cancer Institute) и спорадической (на основании данных USA National Cancer Institute) лимфоме Беркитта [6]*

Область поражения	Уганда (выборка 224 пациентов), %	США (выборка 135 пациентов), %
Челюсть	58	14
Брюшная полость/малый таз	58	80
Спинномозговая жидкость/черепные нервы	19	11
Параспинальное пространство	17	2
Орбиты	11	5
Кости	9	24
Щитовидная железа	8	0
Костный мозг	7	21
Слюнные железы	5	0
Периферические лимфатические узлы	4	42
Плевра	3	26
Кожа/мягкие ткани	3	5
Половые железы	2	6
Грудная клетка	2	4
Медиастинальные лимфатические узлы	1	12
Синусы	< 1	3
Глотка	0	10

Примечание. * — перевод данных, указанных в источнике, приведен в Principles and Practice of Pediatric Oncology (1997) [6].

или их комбинации, что проявляется соответствующими локализации и распространенности опухоли симптомами — головной болью, нарушениями зрения и слуха, параплегией, парезами и параличами (особенно при внутричерепной и эпидуральной локализации), судорогами, общемозговыми симптомами вплоть до развития комы [2].

Вовлечение в процесс костного мозга проявляется развитием цитопении с соответствующей симптоматикой: интоксикация, быстрая потеря массы тела, лихорадка, потливость с общим ухудшением самочувствия ребенка [1, 2, 7].

К отличительным особенностям ЛБ у детей и подростков следует отнести раннюю генерализацию процесса с вовлечением костного мозга и центральной нервной системы, высокую частоту экстранодальных локализаций, что подтверждено и нашими клиническими случаями [6, 8]. В табл. представлена частота различных локализаций опухолевого процесса у детей при разных формах болезни.

По нашим данным, из всех детей — жителей Воронежской обл., поступивших в онкогематологическое отделение химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в период с января 2008 по май 2015 г., диагноз ЛБ был установлен у 13 (59%) из 22 пациентов в возрасте до 17 лет с неходжкинскими лимфомами. Наиболее частой экстранодальной зоной поражения у поступивших были желудочно-кишечный тракт (желудок и илеоцекальная область) — у 9 (69%) и область головы–шеи (вальдейерово кольцо, периферические лимфатические узлы) — у 2 детей. Множественные очаги поражения с вовлечением костей и костного мозга были обнаружены у 2 больных.

Яркие клинические особенности ЛБ позволяют заподозрить этот диагноз уже на основании изучения данных анамнеза, оценки клинических проявлений и стандартных лабораторных показателей, таких как клинический и биохимический анализ крови с обязательным определением активности лактатдегидрогеназы, клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, периферических лимфатических узлов. При обоснованном подозрении на ЛБ дальнейший диагностический процесс должен проводиться в режиме оказания неотложной помощи. В специализированном детском онкологическом отделении обязательно проведение следующих диагностических мероприятий:

- мультizonальное исследование костного мозга с изучением цитологических, иммунологических, цитогенетических характеристик;
- люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора;
- при наличии асцита, плеврита — лапароцентез и/или плевральная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованием;
- рентгенологическая компьютерная томография или МРТ с контрастным усилением зон поражения;
- позитронно-эмиссионная томография;
- МРТ головного и спинного мозга (при наличии нейролейкемии и/или неврологической симптоматики);
- биопсия опухоли с иммуногистохимическим исследованием материала (цитогенетический анализ позволяет помочь в диагностике сложных случаев заболевания).

Стратификация на группы риска, согласно классификации S.B. Murphy, проводится на основании данных

обследования и определяет терапевтическую тактику у детей с ЛБ.

В представленных нами клинических случаях оба пациента имели множественные очаги поражения ЛБ, доказанные на основании данных обследования с визуализирующими методами исследования. В первом случае заболевание имело быстро прогрессирующий характер с генерализацией процесса, увеличением массы опухоли, стремительным поражением кожи, нарастанием симптомов интоксикации, что, вероятнее всего, было связано со специфическим поражением костного мозга. Во втором случае, несмотря на первичное иммунодефицитное состояние ребенка, опухолевый процесс развивался торпидно, без выраженных клинических проявлений и опухолевой интоксикации.

Несмотря на агрессивность заболевания, современные химиотерапевтические программы позволяют добиться длительной клинко-гематологической ремиссии в 90% случаев [8]. Современные данные фундаментальных исследований позволили предложить и уже внедрить в практику так называемую таргетную терапию [2, 8]. Протокол В-НХЛ 2004 с ритуксимабом является неоспоримым доказательством эффективности терапии ЛБ у детей [8]. Подтверждение его эффективности следует и из результатов наших наблюдений: из 13 детей с ЛБ, получивших лечение в онкогематологическом отделении химиотерапии нашей больницы, в длительной ремиссии находятся 10 (77%). Проблему представляет лечение детей с ПИД (атаксией-телеангиэктазией), сопровождающимся

тяжелой сочетанной гематологической и органной токсичностью, тяжелыми инфекционными осложнениями. Несмотря на редукцию доз химиотерапевтических лекарственных средств у данной когорты пациентов, развитие тяжелого рефрактерного бактериально-грибкового сепсиса, инфекционно-токсического шока часто приводит к летальному исходу на этапе химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома Беркитта у пациентов детского и подросткового возраста — уникальное в детской онкологии заболевание с широким спектром неспецифических клинических симптомов. Информированность педиатров, детских хирургов различного профиля, оториноларингологов, неврологов, детских иммунологов о клинических признаках данного заболевания, его агрессивном течении поможет своевременно направлять пациентов к детскому онкологу, что позволит в кратчайшие сроки определить диагностическую и терапевтическую тактику и добиться выздоровления. Дети с первичными иммунодефицитами (в частности, с атаксией-телеангиэктазией) имеют повышенный риск развития лимфомы Беркитта. Такие пациенты должны тщательно наблюдаться педиатрами и узкими специалистами с привлечением детского онколога в случаях появления «необычных» жалоб и возникновения объемных образований любой локализации. Это позволит поставить диагноз на ранних стадиях заболевания и ограничиться минимальными курсами полихимиотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков: современное состояние проблемы. Методические рекомендации для врачей. М.: МЗ РФ ФНКЦ ДГОИ. 2007. 34 с.
2. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лимфомы у детей. М.: Практическая медицина. 2014. 238 с.
3. Валиев Т.Т. Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Детская онкология*. 2008; 1: 22–35.
4. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков и взрослых пациентов молодого возраста (по материалам II Международного симпозиума, Нью-Йорк, 2006). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2006; 3: 3–8.
5. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. IARC Press Lyon. 2001. 351 p.
6. Pizzo P.A., Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia/New York: Lippincott-Raven publishers. 1997. 1520 p.
7. Koksai Y., Reisli I., Ucar C., Avunduluk M., Acikgozoglul S., Caliscan U. Burkitt's lymphoma case with eyelid, renal and pulmonary involvement. *Turk. J. Pediatr.* 2006; 48: 181–184.
8. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н. Лечение неходжкинских лимфом и острого лейкоза из зрелых В-клеток у детей и подростков по данным региональных российских клиник. *Онкогематология*. 2011; 1: 30–34.

Р.М. Файзуллина, Е.Д. Гусева

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Эффективность терапии дезлоратадином детей с аллергическим ринитом

Контактная информация:

Файзуллина Резеда Мансафовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром БГМУ

Адрес: 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (3472) 73-54-21, e-mail: Fayzullina@yandex.ru

Статья поступила: 24.09.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Представлены результаты лечения детей в возрасте 7–15 лет с аллергическим ринитом в остром периоде заболевания. Сравнивали клиническую эффективность монотерапии дезлоратадином у детей с интермиттирующим сезонным аллергическим ринитом, персистирующим аллергическим ринитом, а также с персистирующим аллергическим ринитом и бронхиальной астмой вне обострения. Установлено изменение концентрации иммуноглобулинов в назальном секрете на фоне лечения у детей с сезонным аллергическим ринитом. Полученные результаты могут быть использованы при назначении лечения пациентам с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, иммуноглобулины, дезлоратадин, эффективность.

(Для цитирования: Файзуллина Р.М., Гусева Е.Д. Эффективность терапии дезлоратадином детей с аллергическим ринитом. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 597–599. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1446)

597

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит — заболевание, сопровождающееся затруднением дыхания, нарушением сна, раздражительностью, снижением обоняния и всех компонентов качества жизни в целом [1, 2]. Болезнь часто сочетается с бронхиальной астмой (БА), причем симптомы аллергического ринита появляются значительно раньше, но пациенты обращаются к врачу, когда присоединяются приступы затрудненного дыхания или удушья. Заболевание манифестирует в среднем у детей в возрасте 2 лет, и чем больше длительность его анамнеза, тем больше вероятность сочетания аллергического ринита и БА [2, 3]. Кроме того, у 62% детей с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) обнаруживается гиперреактивность бронхального дерева при отсутствии приступов удушья. Для срав-

нения, у детей с БА подобные изменения наблюдают в 87%, при сочетании аллергического ринита и БА — в 93% случаев [3].

Патогенетически аллергический ринит представляет собой реактивный тип аллергической реакции с развитием аллергического воспаления [4]. Ключевым медиатором такого воспаления является гистамин, продуцируемый тучными клетками. Это служит основанием для использования в лечении таких больных препаратов, обладающих антигистаминным эффектом [1, 5, 6]. В ряде исследований продемонстрирован противовоспалительный эффект антигистаминных препаратов, особенно выраженный у препаратов нового поколения [7, 8]. По мнению Н.И. Ильиной и К.С. Павловой, противовоспалительное действие дезлоратадина может модулировать аспекты воспале-

R.M. Faizullina, Ye.D. Guseva

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Efficacy of Desloratadine Treatment of Children with Allergic Rhinitis

The article describes the results of the treatment of children aged 7–15 with allergic rhinitis during the acute phase of the disease. It compares the clinical efficacy of desloratadine monotherapy in children with intermittent seasonal allergic rhinitis, persistent allergic rhinitis, and persistent allergic rhinitis with non-acute asthma. It was found that the immunoglobulin concentration in nasal secretions changes when treating children with seasonal allergic rhinitis. The results obtained can be used in assigning patients with allergic rhinitis to treatment.

Key words: children, allergic rhinitis, immunoglobulins, desloratadine, efficacy.

(For citation: Faizullina R. M., Guseva Ye. D. Efficacy of Desloratadine Treatment of Children with Allergic Rhinitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (5): 597–599. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1446)

ния по другим механизмам, отличающимся от блокады H_1 -гистаминовых рецепторов [7].

Ниже представлены результаты собственных наблюдений и оценки клинической эффективности дезлоратадина и его влияния на динамику некоторых иммунологических показателей, в частности на содержание иммуноглобулинов в назальном секрете у детей школьного возраста с аллергическим ринитом.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Под наблюдением находились 70 детей в острой фазе аллергического ринита в возрасте 7–15 лет, из них 24 (34,3%) пациента с интермиттирующим сезонным аллергическим ринитом (САР), 22 (31,4%) — с ПАР, и 24 (34,3%) — с ПАР + БА вне обострения. Всем детям было проведено клиничко-лабораторное, аллергологическое и функциональное обследование в соответствии со стандартами, принятыми в аллергологии для верификации диагноза. Получено информированное согласие родителей на наблюдение болезни в динамике.

Эффективность лечения по динамике клинических симптомов (ринорея, заложенность носа, затруднение дыхания) оценивали пациенты и их родители на повторных осмотрах с интервалом 2 дня. При этом учитывали «полное купирование симптомов», «улучшение» или «состояние без изменений».

Всем детям проведено цитологическое исследование носового секрета со взятием мазков со средних отделов нижних носовых раковин, общеклиническое, аллергологическое обследование. Пациенты осмотрены оториноларингологом. Лабораторная оценка местных гуморальных факторов иммунитета слизистой оболочки носа включала анализ назальных смывов. Методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ИФА-БЕСТ-стрип» (ЗАО «Вектор-бест», Россия) до и после лечения определяли концентрации IgM, IgG, IgA, sIgA и IgE. За нормальные средние значения концентрации иммуноглобулинов брали результаты исследования назального секрета 30 здоровых детей (табл.).

Статистическая обработка результатов проведена с применением программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). До выполнения статистического анализа оценивали характер распределения каждого показателя на нормальность. Для описания количественных

показателей использовали описательную статистику (среднее арифметическое и стандартная ошибка при уровне значимости $p < 0,05$). Анализ различий выполнен с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок.

В качестве стартовой терапии все участники получали дезлоратадин (Эриус, Байер, Германия) в виде сиропа в дозе 5 мл 1 раз/сут детям в возрасте 7–12 лет или в форме таблеток по 5 мг 1 раз/сут детям старше 12 лет. Курс лечения составил 14 сут.

При лечении дезлоратадином у детей с САР полное купирование симптомов на 14-е сут лечения достигнуто в 14 (58%), улучшение клинических показателей — в 7 (29%) случаях. У детей с ПАР, а также при сочетании ПАР и БА купирование симптомов произошло у 15 (39%) и 9 (37%) детей, соответственно. В целом клиническая эффективность терапии дезлоратадином зафиксирована у 45 (64%) детей, причем лучшие результаты были достигнуты в группе детей с САР. В дальнейшем пациентам, у которых не было достигнуто клинического улучшения, дополнительно были назначены топические глюкокортикоиды интраназально.

Содержание иммуноглобулинов в назальном секрете у детей с аллергическим ринитом до и после лечения дезлоратадином представлено в табл. У всех пациентов исходно имела место гипериммуноглобулинемия всех классов с выраженным снижением значений показателей на фоне лечения дезлоратадином. Более значимые изменения происходили в содержании IgE, причем вне зависимости от формы аллергического ринита. При сравнении в динамике концентрации иммуноглобулинов в назальных смывах после терапии в зависимости от клинической формы ринита наиболее выраженные изменения зафиксировали у детей с САР (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании Н.М. Ненашевой показана эффективность дезлоратадина при аллергическом рините [1, 2], в работе И.В. Макаровой и соавт. — при атопическом дерматите у детей уже со 2-й нед лечения [9]. Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение дезлоратадина сопровождается уменьшением (по сравнению с плацебо) суммарного индекса

Таблица. Содержание иммуноглобулинов в назальных смывах у детей с аллергическим ринитом до и после лечения дезлоратадином

Аллергический ринит		IgM, мкг/мл	IgG, мкг/мл	IgA, мкг/мл	sIgA, мкг/мл	IgE, нг/мл
САР	До лечения	121,1 ± 39,2*	2183 ± 52*	966 ± 324*	1310 ± 123*	867 ± 322*
	Дезлоратадин	7,1 ± 3,2 [†]	646 ± 138* [†]	341 ± 82* [†]	926 ± 421*	41 ± 8* [†]
ПАР	До лечения	13,4 ± 8,6	2144 ± 95*	1163 ± 79*	985 ± 15*	512 ± 198*
	Дезлоратадин	10,6 ± 9,4	918 ± 112* [†]	714 ± 217* [†]	913 ± 124*	139 ± 98* [†]
ПАР + БА	До лечения	32,1 ± 21,5*	2311 ± 42*	2118 ± 87*	1548 ± 26*	393 ± 218*
	Дезлоратадин	18,2 ± 11,7	1544 ± 78* [†]	976 ± 263* [†]	1328 ± 221*	45 ± 18* [†]
Здоровые дети		4,1 ± 1,6	85 ± 32	146 ± 67	533 ± 31	0,24 ± 0,11

Примечание. САР — сезонный аллергический ринит; ПАР — персистирующий аллергический ринит; ПАР + БА — сочетание ПАР и бронхиальной астмы. * — $p < 0,05$ при сравнении с нормой (группа «Здоровые дети»), [†] — $p < 0,05$ при сравнении с группами детей с другими формами ринита. Статистический анализ выполнен с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок.

симптомов аллергического ринита, индекса назальных симптомов, улучшением назальной проходимости, снижением числа эозинофилов в смывах со слизистой оболочки носа [10]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эффективность дезлоратадина при аллергическом рините соответствует уровню доказательности 1А [10].

Результаты собственных наблюдений показали влияние дезлоратадина на клинические проявления аллергического ринита у детей, а также положительные изменения концентрации иммуноглобулинов в назальных смывах, что связано с противовоспалительной активностью препарата [8]. При сравнении результатов лечения детей с разными формами аллергического ринита нами установлено, что доля пациентов, у которых регистрировали полное купирование клинических симптомов ринита к концу двухнедельного курса лечения, была в 2,2 раза выше в группе пациентов с CAP, и это сопровождалось статистически значимым снижением содержания иммуноглобулинов в назальном секрете, наиболее выраженным для IgE. Высокая клиническая эффективность дезлоратадина к концу 2-й нед терапии детей с аллергическим ринитом в целом зарегистрирована у 88% детей. Полученные результаты могут быть дополнительным обоснованием к проведению у детей монотерапии дезлоратадином, особенно в случае CAP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения свидетельствуют о высокой клинической эффективности дезлоратадина, особенно при

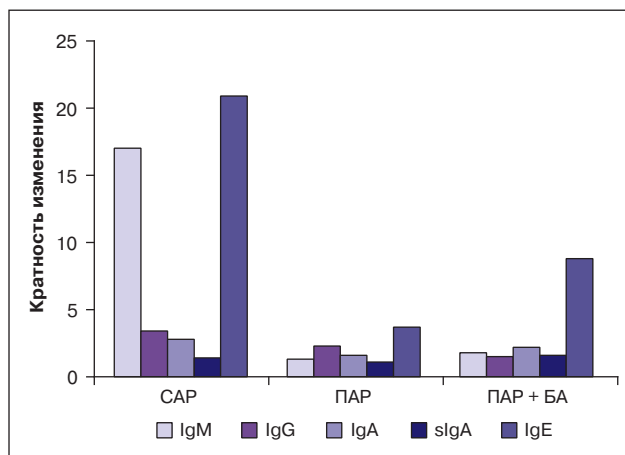
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Bayer.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ненашева Н.М. Терапия аллергического ринита: какой антигистаминный препарат выбрать? *РМЖ. Аллергология*. 2015; 5: 1–5.
2. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2014; 1: 2–8.
3. Тихонова Р.З., Файзуллина Р.М. Гиперреактивность бронхального дерева у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру*. 2015; 7 (108): 15–18.
4. Vashisht P., Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13: 933–945.
5. Вишнёва Е.А. Неседативные антигистаминные препараты при аллергических болезнях у детей. Дезлоратадин. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6: 70–74.
6. Bachert C., Maurer M. Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria. Results of Four Postmarketing Surveillance Studies. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30 (2): 109–122.

Рис. Изменение содержания иммуноглобулинов у детей с аллергическим ринитом на фоне лечения дезлоратадином



Примечание. Оценивали кратность изменения содержания иммуноглобулинов в сравнении с исходным значением при CAP (интермиттирующий сезонный аллергический ринит), PAR (персистирующий аллергический ринит), PAR + БА (персистирующий аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой).

сезонном аллергическом рините у детей, характеризующемся снижением содержания IgE в назальном секрете. Противовоспалительные эффекты дезлоратадина позволяют назначать его детям с аллергическим ринитом в острой фазе и без дополнительной фармакологической нагрузки достигая купирования симптомов болезни.

7. Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина. *Consilium Medicum*. 2015; 3: 3–6.
8. Canonica G.W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ. J.* 2011; 4 (2): 47–53.
9. Макарова И.В., Трусова О.В., Жиглинская О.В., Медведева Е.А., Галенко Л.А. Сравнение эффективности и переносимости применения препаратов дезлоратадина (раствор и сироп) в лечении атопического дерматита у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 287–291.
10. Сайгитов Р.Т. Дезлоратадин в лечении аллергического ринита: результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 1 (7): 82–90.

DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1447

В.А. Булгакова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Острые и рецидивирующие инфекции дыхательных путей: возможности снижения лекарственной нагрузки на пациента

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований НЦЗД, врач-педиатр высшей категории

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20 (доп. 1467), e-mail: Bulgakova@nczd.ru

Статья поступила: 01.04.2015 г., принята к печати: 28.10.2015 г.

Острые и рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей нередко являются причиной обращения за медицинской помощью. Частые и затяжные респираторные инфекции в детском возрасте могут приводить к последующему формированию хронических болезней органов дыхания у взрослых. Восприимчивостью к респираторным инфекциям характеризуются дети с аллергическими болезнями и иной хронической патологией, сопровождающейся снижением иммунной реактивности. В случае развития острой респираторной инфекции эти пациенты, помимо базисной терапии основной болезни, вынуждены получать дополнительные противопрошудные лекарственные средства, что повышает медикаментозную нагрузку на организм. Основными возбудителями острых респираторных инфекций являются вирусы. Инозин пранобекс — препарат с противовирусным и иммуномодулирующим действием. В статье рассмотрены фармакологические свойства и результаты исследований эффективности инозина пранобекса при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусы, иммунный ответ, противовирусные препараты, инозин пранобекс.

(Для цитирования: Булгакова В. А. Острые и рецидивирующие инфекции дыхательных путей: возможности снижения лекарственной нагрузки на пациента. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 600–605. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1447)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекции верхних дыхательных путей представляют собой наиболее распространенные острые заболевания, характеризующиеся высоким риском развития осложнений у детей [1, 2]. Ежегодно только в США с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа госпитализируют около 20 тыс. детей [3]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, от ОРВИ и их осложнений в мире ежегодно умирают 4 млн детей в возрасте до 5 лет [4]. Заболеваемость респираторными инфекциями влечет за собой существенные экономические

потери. Большинство результатов эпидемиологических исследований свидетельствуют, что среднее число эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в возрасте младше 5 лет составляет до 5–6 раз в год и около 3–4 раз в год — у детей старшего возраста [5].

Наряду с эпидемиологическими причинами, в т.ч. высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, организм ребенка, в отличие от взрослого, сам по себе предрасполагает к высокой респираторной заболеваемости и по причине отсутствия иммунного «опыта» в отношении респираторных возбудителей, и в связи с особенностями анатомического строения

V.A. Bulgakova

Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

Acute and Recurrent Respiratory Tract Infections: Possible Reduction of the Patient's Pill Burden

Acute and recurrent respiratory tract infections in children are often the reason for seeking medical help. Frequent and prolonged respiratory infections in childhood may lead to the subsequent formation of chronic respiratory diseases in adults. Susceptibility to respiratory infections is common in children with allergic diseases and other chronic diseases accompanied by a decrease in immune reactivity. In the case of acute respiratory infection, these patients, in addition to the basic treatment of the underlying disease, have to take additional cough medicines that increase the pill burden on the body. The main causative agents of acute respiratory infections are viruses. Inosine pranobex is a drug with antiviral and immunomodulatory effects. The article describes the pharmacological properties and the results from studying the efficacy of inosine pranobex in the treatment of acute respiratory viral infections in children.

Key words: acute respiratory infections, viruses, immune response, antiviral drugs, inosine pranobex.

(For citation: Bulgakova V. A. Acute and Recurrent Respiratory Tract Infections: Possible Reduction of the Patient's Pill Burden. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (5): 600–605. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1447)

(небольшие размеры и узость дыхательных путей), физиологических процессов (меньшие запасы энергии, что быстро истощает компенсаторные возможности увеличения объема дыхания). Так, например, в отличие от взрослых, у детей недостаточно сформирован механизм быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке организма; снижена эффективность адаптивного звена иммунного ответа [6].

Повреждающее действие вирусов реализуется как путем непосредственного воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей, так и опосредованно, за счет влияния на иммунную систему. Воздействие вирусов снижает барьерную функцию слизистых оболочек, способствует окклюзии дыхательных путей, снижению газообмена и развитию дыхательной недостаточности [7–9]. Известно также об аллергизирующих эффектах как самих вирусов, так и продуктов их распада [10]. В результате вирусная инфекция служит триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания [11, 12]. Следствием инфекционного воспаления, вызванного вирусными патогенами, может быть присоединение или активация бактериальной инфекции, в т.ч. сапрофитной [13]. Известно, что частые случаи ОРВИ у детей способствуют снижению иммунорезистентности и раннему развитию хронической патологии [14].

Склонность к рецидивирующим инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [15, 16]. Несмотря на редкость в целом первичных иммунодефицитов в популяции, некоторые из парциальных иммунодефицитов, например селективный дефицит IgA или недостаток маннозосвязывающего лектина, встречаются чаще и клинически могут выражаться склонностью к рецидивирующим респираторным инфекциям [17].

Существенной проблемой последних лет являются нерациональное применение лекарственных средств и полипрагмазия — назначение нескольких препаратов одному и тому же больному, подвергающее организм чрезмерной медикаментозной нагрузке [18, 19]. Эта негативная тенденция современной клинической практики актуальна в первую очередь с точки зрения безопасности для детей и пациентов всех возрастов с коморбидными состояниями [20]. Избыточное и необоснованное назначение лекарственных средств особенно характерно при лечении ОРВИ. Вследствие ограниченных возможностей этиотропной терапии лечение пациентов с ОРВИ преимущественно симптоматическое и главным образом направлено на устранение основных симптомов ОРВИ (головная боль, боль в горле, ринит, кашель, лихорадка и т.д.). Это неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку: число препаратов, назначаемых при ОРВИ, в 70% случаев равно 3 и более [21].

В последние годы лечение ОРВИ осложняет проблема резистентности возбудителей к противомикробным средствам, а также вирусов гриппа к противогриппозным химиопрепаратам [22, 23]. В настоящее время большинство назначений антибактериальных препаратов, особенно у детей, совершается в амбулаторной практике, при этом, как показывают результаты фармакоэпидемиологического исследования, в 50% случаев назначение антибиотиков является необоснованным [24]. Антибиотики широко применяют при ОРВИ (среднем остром отите, остром тонзиллите), хотя известно, что этиологическая значимость бактериальной инфекции при этих состояниях незначительна [25].

Помимо антибиотиков для лечения ОРВИ часто назначают иммуномодулирующие препараты и средства симптоматической терапии. Результаты анализа медицинской документации амбулаторных пациентов с диагнозом ОРВИ показывают, что для лечения одного эпизода болезни у детей дошкольного возраста в 84% случаев назначают иммуномодулирующие препараты, в 64% — антибактериальную терапию, в 42% — жаропонижающие средства [26]. При этом у детей с рецидивирующими ОРВИ лекарственная нагрузка существенно выше, чем у эпизодически болеющих детей: жаропонижающие средства этим детям назначают в 2–2,5, антибактериальные препараты — в 1,5–2 раза чаще [24, 27].

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ

Причинами высокой острой респираторной заболеваемости являются многообразие и специфичность циркулирующих респираторных патогенов. Возбудители ОРВИ — это представители разных вирусных семейств. Помимо вируса гриппа, самого опасного и распространенного патогена, следует упомянуть аденовирусы, которые характеризуются широким тканевым тропизмом, вследствие чего могут вызвать разнообразный спектр клинических проявлений, особенно у людей с ослабленной иммунной системой; респираторно-синцитиальный (РС) вирус, который оказывает едва ли не решающее влияние на развитие иммунной системы у детей, являясь триггером развития атопической бронхиальной астмы; вирусы парагриппа, а также риновирусы, включающие более 100 серотипов. В последние годы в этиологической структуре респираторных инфекций появились новые варианты вирусов: метапневмо-, бокавирусы, корона- и энтеровирусы. Возрос удельный вес герпесвирусов [27–29] и атипичных возбудителей [21, 30].

Активность различных возбудителей ОРВИ отличается сезонностью. Установлено, что риновирусы, на долю которых приходится значительная часть случаев ОРВИ, наиболее активны весной, летом и в начале осени. Для коронавирусов подъем активности характерен в зимний период и ранней весной. Энтеровирусы наиболее актуальны летом и в начале осени, когда другие возбудители ОРВИ менее активны. Аденовирусные респираторные инфекции могут развиваться в течение всего года, но наиболее распространены в конце зимы, весной и в начале лета. Метапневмовирусная инфекция может также быть активной круглый год, хотя пик заболеваемости приходится на период с декабря по февраль. Сезонный грипп, как правило, длится с ноября до марта [31].

Для «противостояния» иммунной системе вирусы используют различные механизмы иммуносупрессии, способствуя при этом снижению резистентности организма к воздействию других патогенов. Установлено длительное (до 4–6 нед) персистирование респираторных вирусов в эпителиоцитах носоглотки и мононуклеарных клетках крови после перенесенной ОРВИ, особенно у детей, склонных к частому развитию респираторных инфекций [32]. Более чувствительные методы лабораторной диагностики, в частности полимеразная цепная реакция, позволили зафиксировать факт выделения вирусов из носоглотки до 3–4 нед после начала респираторной инфекции [33]. Респираторные вирусы выявляются и у детей без клинических симптомов болезни, что связывают с перенесенной ранее инфекцией, субклиническим течением вирусной инфекции или периодом продromы ОРВИ [34]. Известно, что снижение иммуногенной реактивности на фоне персистенции вирусов способствует развитию бактериальной инфекции [14, 32].

Современные тесты молекулярной диагностики значительно расширили представления о роли вирусов в развитии не только инфекций верхних, но и нижних отделов дыхательных путей, в т. ч. при внебольничной пневмонии [35]. Вирусы повреждают эпителий дыхательных путей, нарушают мукоцилиарный клиренс и вызывают воспаление слизистой оболочки. Повреждающее действие вирусов способствует колонизации дыхательных путей бактериальной флорой, поэтому респираторные вирусные инфекции, и прежде всего эпидемический грипп, рассматривают как ведущий фактор риска инфекционного воспаления нижних дыхательных путей, в т. ч. развития пневмонии [5]. Однако результаты исследований последних лет указывают на то, что заболеваемость вирусной пневмонией ранее была недооценена и составляет сегодня примерно 40% всех эпизодов внебольничной пневмонии у детей и 25% у взрослых [36]. По данным литературы, при вирусных внебольничных пневмониях у детей наиболее часто обнаруживаются РС-вирус, риновирусы, метапневмовирус человека, бокавирус человека, вирусы парагриппа, гриппа [37, 38]. У взрослых вирусы являются предполагаемыми возбудителями в 1/3 случаев внебольничной пневмонии. В основном это вирусы гриппа, рино- и коронавирусы. Для детей с пневмонией характерна микствирусная инфекция, в 1/3 случаев имеются признаки вирусно-бактериальной коинфекции [39].

Воздействие патогенных факторов респираторной инфекции усиливается при повторных эпизодах болезни, приводя к развитию хронического воспаления слизистой оболочки респираторного тракта и снижению резистентности организма [7, 14]. Именно поэтому при выборе медикаментозного лечения преимуществом лекарственного препарата принято считать способность как избирательного подавления репродукции широкого спектра респираторных вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма, так и восстановления сниженной иммунной защиты, снижения риска возникновения вторичных инфекций [40].

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Противовирусная терапия обеспечивает не только клиническую эффективность лечения, но и эпидемиологическую безопасность пациента [23, 40]. Противовирусные препараты дополняют вакцинацию в борьбе с вирусной инфекцией. Они могут применяться для медикаментозной или экстренной профилактики вирусной инфекции (отдельно или совместно с вакцинами), а также в терапевтических целях. Этиотропные лекарственные средства обеспечивают элиминацию возбудителя болезни, эпидемиологическую безопасность больного и, таким образом, выполняют не только лечебную, но и профилактическую функцию.

Противовирусные препараты — терапевтические средства, оказывающие непосредственное воздействие на репликацию вируса, на определенную вирусспецифическую мишень в цикле размножения патогена [23]. Они включают в себя целый спектр лекарственных агентов: небольшие молекулы (например, амантадин), пептиды, антитела (например, паливизумаб).

Несмотря на огромные усилия по разработке противовирусных препаратов против различных респираторных вирусных инфекций, этиотропных препаратов в прямом понимании не так уж и много. По понятной причине, до настоящего времени преимущественно разрабатывались противовирусные препараты.

Основные классы противовирусных препаратов для профилактики и лечения гриппа перечислены ниже.

- Блокаторы M_2 -каналов вириона вируса гриппа А амантадин и римантадин. В настоящее время препараты этой группы не рекомендованы экспертами Всемирной организации здравоохранения для применения из-за высокой распространенности резистентных к ним штаммов вируса [23]. Кроме того, они неактивны в отношении вируса гриппа В.
- Ингибиторы мембранного рецептора нейраминидазы занамивир и осельтамивир. Эти препараты эффективны против вирусов гриппа А и В, широко используются во всем мире. Однако в последние годы также появились публикации о выявлении в ряде стран устойчивости вирусов гриппа, например, к осельтамивиру [23, 40]. В настоящее время за рубежом лицензированы новые препараты этой группы: ланамивир — аналог занамивира (разрешен к применению в Японии) — его также вводят путем ингаляции, но однократно, сразу всю терапевтическую дозу; перамивир (Япония, Корея, США) для внутривенного введения, который обладает активностью, сопоставимой с таковой как у занамивира, так и осельтамивира, но препарат вводится однократно.
- Ингибитор мембранного рецептора гемагглютинина умифеновир. Препарат препятствует слиянию оболочки вируса с клеточной мембраной, нарушая репликацию вирусов на ранних стадиях заражения (разрешен для лечения и профилактики гриппа в России, Китае и ряде других стран) [40].

Клинический эффект противогриппозных препаратов максимален, когда противовирусное лечение назначено в ранние сроки болезни, особенно в течение первых 48 ч. Назначать противогриппозные химиопрепараты рекомендуется как можно раньше любому пациенту с подтвержденным или подозреваемым гриппом и безоговорочно — пациентам из группы повышенного риска развития осложнений гриппа. К группе повышенного риска относят [23, 40]:

- детей младше 5 лет;
- взрослых в возрасте 65 лет и старше;
- независимо от возраста — лиц с хроническими болезнями дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, болезнями почек, печени, гематологическими и метаболическими расстройствами, ожирением, неврологическими расстройствами или нарушениями развития нервной системы;
- пациентов с иммунодефицитными состояниями различного генеза;
- детей и подростков, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту;
- пациентов, находящихся в учреждениях длительного ухода;
- беременных или женщин в послеродовом периоде (в течение 2 нед после родов).

В настоящее время, особенно с учетом складывающейся в последние годы неблагоприятной эпидемиологической ситуации, высказывают мнения о том, что противовирусные средства при гриппе и гриппоподобных заболеваниях следует применять чаще. Спрогнозировать вариант течения болезни и ее исход по первым признакам у детей невозможно. По этой причине независимо от характера преморбидного состояния всем пациентам следует сразу же назначать этиотропную терапию, эффективную, как известно, при максимально ранней инициации лечения [23]. Результаты исследований и данные наблюдений показывают, что раннее назначение противовирусной терапии сокращает продолжительность лихорадки и симптомов гриппа, а также снижает риск

развития осложнений (например, отита у детей раннего возраста, пневмонии и дыхательной недостаточности) [41]. Раннее противовирусное лечение госпитализированных пациентов сокращает продолжительность их лечения и снижает смертность [42].

Широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов обладает рибавирин. Однако из-за высокой токсичности препарат в детском возрасте используют только в виде ингаляций через небулайзер в условиях специализированных отделений. Препарат применяют в случае тяжелых поражений органов дыхания (бронхиолите, пневмонии) у больных с подтвержденной РС-вирусной инфекцией из группы риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), при тяжелом течении муковисцидоза или развитии легочной гипертензии [43].

Для лечения ОРВИ, особенно при рецидивирующих респираторных и герпесвирусных инфекциях, интерес представляют лекарственные молекулы, обладающие многоцелевыми (противовирусным и иммуномодулирующим) эффектами. Эти препараты оказывают универсальное прямое противовирусное действие, подавляя репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. Дополнительно они модулируют иммунный ответ организма в направлении, необходимом для разрешения патологического процесса, вызванного инфекционным патогеном [44].

Среди терапевтических молекул с многоцелевыми эффектами интерес представляет инозин пранобекс (Изопринозин производства TEVA Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль) — синтетическое производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью.

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС

Механизм действия

Лекарственное средство инозин пранобекс в международной анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств (АТС) относится к противомикробным антивирусным препаратам (J) для системного использования и иммуномодуляторам (L). В Российской Федерации он зарегистрирован как иммуномодулирующее средство с противовирусным действием, разрешен для применения в педиатрической практике (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 10.05.2007 г., выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Противовирусная активность инозина пранобекса определяется его влиянием на репликацию вирусов и модуляцией иммунного ответа [45–47]. Прямой противовирусный эффект препарата обусловлен тем, что его молекула способна связываться с рибосомами пораженных вирусом клеток, что, в свою очередь, замедляет синтез вирусной матричной РНК (мРНК) и приводит к угнетению репликации как РНК-, так и ДНК-геномных вирусов, объясняя широкий этиологический спектр действия препарата [48–50].

Установленная ранее противовирусная активность инозина пранобекса подтверждена исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург, 2008–2009 гг.), где зарегистрирована высокая активность препарата в отношении аденовирусов, вирусов парагриппа, РС-вируса и умеренная активность применительно к вирусам гриппа А и В [51].

Инозин пранобекс подавляет синтез вирусной РНК также и опосредованно, активируя функцию иммунокомпетентных клеток, что способствует уменьшению репро-

дукции вируса в организме. Стимулируя дифференцировку Т лимфоцитов в цитотоксические клетки и Т хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов 1, 2, интерферона γ . Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, он потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов [52, 53]. В то же время, стимулируя дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет. При этом происходит увеличение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [54]. Иммуномодулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству [55].

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и характеризуется хорошей переносимостью. По данным фармакомониторинга препарата, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечались головная боль и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата [56]. При длительном (более 2 нед) приеме может наблюдаться увеличение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое нормализуется после прекращения лечения [56].

Для лечения ОРВИ инозин пранобекс назначают из расчета 50 мг/кг в сут, разделенных на 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 сут); детям (с 3 лет) — по 1 таблетке на 10 кг/сут.

Клиническая эффективность инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях

Все имеющиеся в настоящее время публикации по изучению эффективности инозина пранобекса у детей с отягощенным преморбидным фоном с рецидивирующими респираторными инфекциями указывают на то, что применение препарата при ОРВИ уменьшает степень тяжести и продолжительность заболевания, сокращает число повторных эпизодов и осложнений респираторных инфекций [57–59]. Важным результатом использования инозина пранобекса является уменьшение потребности в дополнительном назначении антибиотиков и других лекарственных средств [45, 58, 60], что важно в плане снижения чрезмерной лекарственной нагрузки при лечении респираторных инфекций.

Изучение клинической эффективности препарата свидетельствует, что применение инозина пранобекса при гриппоподобных ОРВИ сокращает продолжительность и степень выраженности симптомов респираторной инфекции (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке). Показано купирование симптомов болезни через 48–72 ч после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес до 12 лет [54].

Установлена эффективность включения инозина пранобекса в комплексную терапию пневмонии, осложнившей течение гриппа у подростков 15–18 лет. При этом отмечено уменьшение продолжительности интоксикационного и респираторного синдрома, сокращение длительности болезни, пребывания пациентов в стационаре. Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой иммунного ответа, в частности нормализацией интерферонового статуса, у пролеченных препаратом пациентов [61].

Назначение инозина пранобекса при ОРИ детям с atopической бронхиальной астмой способствовало более

легкому течению болезни (уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений), более быстрой элиминации вирусных агентов и снижению вирусной нагрузки, предотвращало развитие осложнений и обострения симптомов астмы [62].

Изучение клинической эффективности препарата у детей при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеобронхитом среднетяжелого течения показало, что при приеме инозина пранобекса наблюдается купирование основных симптомов болезни (в большинстве случаев уже на 2–3-е сут терапии) по сравнению с группой детей, не получавших противовирусного лечения [63]. У пролеченных препаратом пациентов уже на 2-е сут лечения отмечено снижение температурной реакции до нормальных значений (в 85% случаев), исчезновение проявлений ринита (в 85%), ларинготрахеобронхита (в 75%) и появление влажного продуктивного кашля (в 60%). У детей, получавших лекарственные средства только для симптоматической терапии, эти симптомы исчезали на 3-и сут лечения лишь в 50% случаев, а остальным пациентам потребовалось назначение дополнительных лекарственных препаратов. По результатам исследования установлена сопоставимость эффективности трехдневного с пятидневным курсом противовирусной терапии [63], что, однако, не может служить основанием для сокраще-

ния курса приема препарата, прописанного действующей инструкцией.

Метаанализ клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у пациентов со сниженной иммунной резистентностью по результатам 10 опубликованных исследований, в которых участвовали 2534 человека (дети и взрослые), также подтвердил эффективность препарата [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полиэтиологичность ОРВИ, способность вирусной инфекции подавлять активность различных звеньев иммунной защиты, повышенная медикаментозная нагрузка на организм ребенка при лечении ОРВИ ставит перед лечащим врачом задачу по подбору лекарственных средств, обладающих по возможности комбинированным действием — противовирусным и иммуномодулирующим. Инозин пранобекс — препарат многоцелевого влияния: помимо направленного этиотропного действия, он обладает иммуномодулирующим эффектом. Применение препарата позволяет сократить продолжительность и тяжесть симптомов ОРВИ, восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет, а также снизить потребность в назначении дополнительных лекарственных средств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

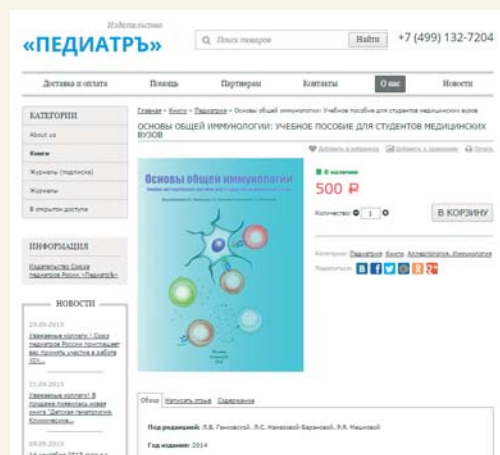
Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru

SPR-RU-00112-DOK-02112017

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- European Respiratory Society (ERS). Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. E. Eber, F. Midulla (eds.). 2013. P. 207–214.
- Goka E.A., Valley P.J., Mutton K.J., Klapper P.E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143 (1): 37–47. Doi: 10.1017/S0950268814000302
- Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., Brammer L., Bridges C.B., Cox N.J., Fukuda K. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004; 292: 1333–1340.
- Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K., Black R.E. WHO estimates the causes of death in children. *Lancet.* 2005; 365: 1147–1152.
- Heikkinen T., Jarvinen A. The common cold. *Lancet.* 2003; 361: 51–59.
- Adkins B., C. LeClerc, and S. Marshall-Clarke. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 553–564.
- Bitko V., Musiyenko A., Bayfield M.A., Maraia R.J., Barik S. Cellular La protein shields nonsegmented negative-strand RNA viral leader RNA from RIG-I and enhances virus growth by diverse mechanisms. *J. Virol.* 2008; 82: 7977–7987.
- König B., König W., Arnold R., Werchau H., Ihorst G., Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 4632–4635.
- Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006; 118: 1774–1793.
- Gern J.E. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (Suppl. 1): 78–86.
- Kusel M.M., de Klerk N.H., Kebabdz T., Vohma V., Holt P.G., Johnston S.L., Sly P.D. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (5): 1105–1110.
- Sly P.D., Kusel M., Holt P.G. Do early-life viral infections cause asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1202–1205.
- Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microb. Rev.* 2010; 23 (1): 74–98. Doi: 10.1128/cmr.00032–09.
- Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (2): 137–145.
- Ильина С.В., Киклевич В.Т., Савилов Е.Д. Иммунный ответ при острых респираторных инфекциях у детей, протекающих на фоне техногенного загрязнения окружающей среды. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2001; 26 (51): 63–67.
- Куприна Н.П., Кокорева С.П., Аралова Е.В. Влияние экологических факторов на состояние здоровья часто болеющих детей и особенности их иммунного ответа. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2008; 4: 32–35.
- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология.* 2005; 7 (5–6): 467–476.
- McGavock H. Prescription related illness — a scandalous pandemic. *J. Eval. Clin. Pract.* 2004; 10 (4): 491–497.
- Сычёв Д., Отделенов В., Данилина К., Аникин Г., Арсланбекова С. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача. *Врач.* 2013; 5: 5–9.
- Фёдоров А.М., Саломова С.Р. Полипрагмазия в педиатрии. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (5): 107–109.
- Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? *Consilium Medicum.* 2008; 10 (10): 10–14.
- Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z., Mulholland K., Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull. World Health Organ.* 2008; 86 (5): 408–416. Doi: 10.2471/BLT.07.048769
- CDC. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2011; 60 (RR-1).

24. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. *Практическая медицина*. 2012; 7: 121–125.
25. Nokso-Koivisto J., Hovi T., Pitkaranta A. Viral upper respiratory tract infections in young children with emphasis on acute otitis media. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1333–1342. Doi:10.1016/j.ijporl.2006.01.013
26. Иванова И.Е., Карпова Т.Н., Сергеева И.Н., Козлова И.Н. Оценка рациональности лечения эпизода ОРЗ у часто и эпизодически болеющих детей. *Здравоохранение Чувашии*. 2013; 4 (36): 22–26.
27. Van den Hoogen B. G., de Jong J. C., Groen J., Kuiken T., de Groot R., Fouchier R. A., Osterhaus A. D. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7 (6): 719–724.
28. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens*. 2013; 2 (1): 1–12. Doi: 10.3390/pathogens2010001
29. Яцышина С.Б., Коновалов А.В., Магкоева З.Г., Прадед М.Н., Шелковская Л.П., Перевозчикова Л.А., Андронova М.М., Горелов А.В. Лабораторная диагностика в оценке заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 1: 34–38.
30. Булгакова В.А., Зубкова И.В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при atopической бронхиальной астме у детей. *Инфекционные болезни*. 2008; 6 (3): 56–60.
31. Meneghetti A. Upper Respiratory Tract Infection [Electronic resource]. URL: www.medscape.com (Available: 31.07.2015).
32. Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В., Бутакова Е.П., Базанова А.С., Легкова Т.П., Учайкин В.Ф. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей. *Педиатрия*. 2009; 87 (3): 42–47.
33. Nokso-Koivisto J., Kinnari T., Lindahl P., Hovi T., Pitkaranta A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J. Med. Virol.* 2002; 66 (3): 417–420.
34. Jansen R. R., Wieringa J., Koekkoek S. M., Visser C. E., Pajkrt D., Molenkamp R., de Jong M. D., Schinke J. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (7): 2631–2636.
35. Pavia A. T. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin. Inf. Dis.* 2011; 52 (4): 284–289.
36. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 377 (9773): 1264–1275.
37. Juven T., Mertsola J., Waris M., Leinonen M., Meurman O., Roivainen M., Eskola J., Saikku P., Ruuskanen O. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Ped. Inf. Dis. J.* 2000; 19 (4): 293–298.
38. Ким С.С., Спичак Т.В., Яцышина С.Б., Катосова Л.К., Прадед М.Н., Зубкова И.В. Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012; 4 (4): 21–25.
39. Левина А.С., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Ибрагимова О.М., Кветная А.С., Калиногорская О.С., Мурина Е.А., Гостев В.В. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста. *Пульмонология*. 2014. 5: 62–66.
40. Киселёв О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. *СПб.: А-Принт*. 2010. 97 с.
41. Афанасьева О.И., Королёва Е.Г., Дриневский В.П., Головачёва Е.Г., Милькинт К.К., Никитина Е.А., Афанасьева В.С. Отягощенный преморбидный фон как фактор риска неблагоприятного течения гриппа у детей. *Детские инфекции*. 2011; 10 (4): 25–28.
42. Wong K. K., Jain S., Blanton L., Dhara D., Brammer L., Fry A. M., Finell L. Influenza Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics (Published online)*. 2013. Doi: 10.1542/peds.2013–1493.
43. Таточенко В.К. Лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Лечащий врач*. 2005; 7: 50–55.
44. Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА. 2014. 144 с.
45. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Czerwinska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janak K., Wacławek J., Wawrzyniak Z. M., Siwinska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2005; 19 (111): 379–382.
46. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of isoprinosine. *Can. J. Microbiol.* 1972; 18 (9): 1463–1470.
47. Kozma D., Pokhodziej I. V., Drosz A., Molnar E. Isoprinosine vs. α -interferon in viral infections of the upper respiratory tract. Presented at a Roundtable Symposium on Immunology, Hungarian Immunology Congress. Szeged, Hungary. 1989.
48. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Okura M., Morita Y., Mochizuki H., Suzuki Y. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent. *Infect. Immun.* 1982; 38 (1): 243–250.
49. Khakoo R. A., Watson G. W., Waldman R. H., Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 7: 389–397.
50. Cohen A. L., Antonini G. M., Stefano J. C., Spataro R., Genoves M., Buey O., Natelly M. H. C. Clinical study of different viral diseases treated with the syrup dosage form of metisoprinol. *La Prensa Medica Argentina*. 1973; 60: 267–278.
51. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., Эрман Е.С., Дриневский В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41.
52. Stenzel T., Tykalowski B., Smialek M., Koncicki A., Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of metisoprinol on the percentage of CD4+ and CD8+ T-lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1. *Pol. J. Vet. Sci.* 2011; 14 (3): 367–371.
53. Hersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in pokeweed in mitogen stimulated cultures of B and T cells. *Int. J. Immunopharm.* 1984; 6 (4): 321–328.
54. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (4): 223–228.
55. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. *Успехи современной биологии*. 1989; 107 (1): 69–78.
56. Campoli-Richards D. M., Sorkin E. M., Heel R. C. Inosine Pranobex: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1986; 32 (5): 383–424.
57. Lo Lacono F., Angello D., Malizia R., Balsamo M. Metisoprinol in the treatment of certain diseases of the upper respiratory tract in children. *Aggiornamento Pediatrico*. 1982; 33 (1–2): 85–90.
58. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Siwin'ska-Golebiowska H. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2004; 13/54 (Suppl. 2): 33–36.
59. Симованьян Э.Н., Бадалянц Э.Е., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Денисенко В.Б., Ким М.А. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (1): 83–90.
60. Kosturiak R. Recurrent respiratory tract infections in childhood. *Pediatr. Prax.* 2011, 12 (4): 138–142.
61. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 136–140.
62. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С., Шмакова С.Г., Зубкова И.В., Королькова Е.Л. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 98–105.
63. Шамшева О.В., Бойцов В.П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Лечащий врач*. 2013; 8: 92–95.
64. Елисеева М.Ю., Царёв В.Н., Масихи К.Н., Осидак Л.В., Баринский И.Ф., Царёва Т.В., Мынбаев О.А. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (5): 313–320.



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на статью, номер, на год журналов последнего года выпуска — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Academic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации)



<http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/onco>



+7 (499) 132-72-04



sales@nczd.ru



www.spr-journal.ru



АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹



Водный раствор вит. D₃ всасывается
в ЖКТ ребенка независимо от степени
его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ: АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9506

¹ <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на октябрь 2015

² Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим

³ Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) — структурное подразделение Научного центра здоровья детей, оказывающее полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет.

В консультативном отделении Центра медицинскую помощь оказывают свыше **200 специалистов** по **36 специальностям**, функционирует также Центр семейной вакцинопрофилактики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЖБЫ КДЦ

• Отдел лучевой диагностики

MPT, КТ-исследования с анестезиологическим обеспечением. Также выполняются КТ-исследование коронарного кальция (Ca-score); КТ-коронарография, МРТ проводящих путей головного и спинного мозга (диффузионно-тензорная трактография), чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца, УЗИ дистального отдела толстой кишки

и анального сфинктера с акваконтрастированием (комбинированная методика). Отделение оснащено четырьмя МР-томографами (один с напряженностью в 3,0 Тесла), двумя КТ-аппаратами с возможностью «двухэнергетического сканирования», маммографом, денситометром, УЗ-приборами экспертного класса.

• Отделение инструментальной и лабораторной диагностики

Длительные мониторинги ЭЭГ в ночное и дневное время; суточные мониторирования ЭКГ, АД; комбинированные мониторинги; полисомнография; кардиореспираторные мониторинги, исследования функции внешнего дыхания (спонтанное дыхание во время сна) у детей грудного и раннего возраста; исследования вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных, слуховых); электронейромиография (поверхностная и стимуляционная). В кабинете лабораторной диагностики проводятся исследования с целью раннего выявления предикторов сахарного диабета (гликированный гемоглобин в крови, микроальбумин в моче); аллергодиагностика (на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250; Phadia, Швеция, признанном «золотым стандартом» аллергодиагностики во всем мире), а также диагностика аутоиммунных заболеваний.

Тесное взаимодействие двух составных частей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей — КДЦ и Реабилитационного центра — позволяет осуществлять восстановительные и профилактические мероприятия в полном объеме для всех обратившихся пациентов.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2.

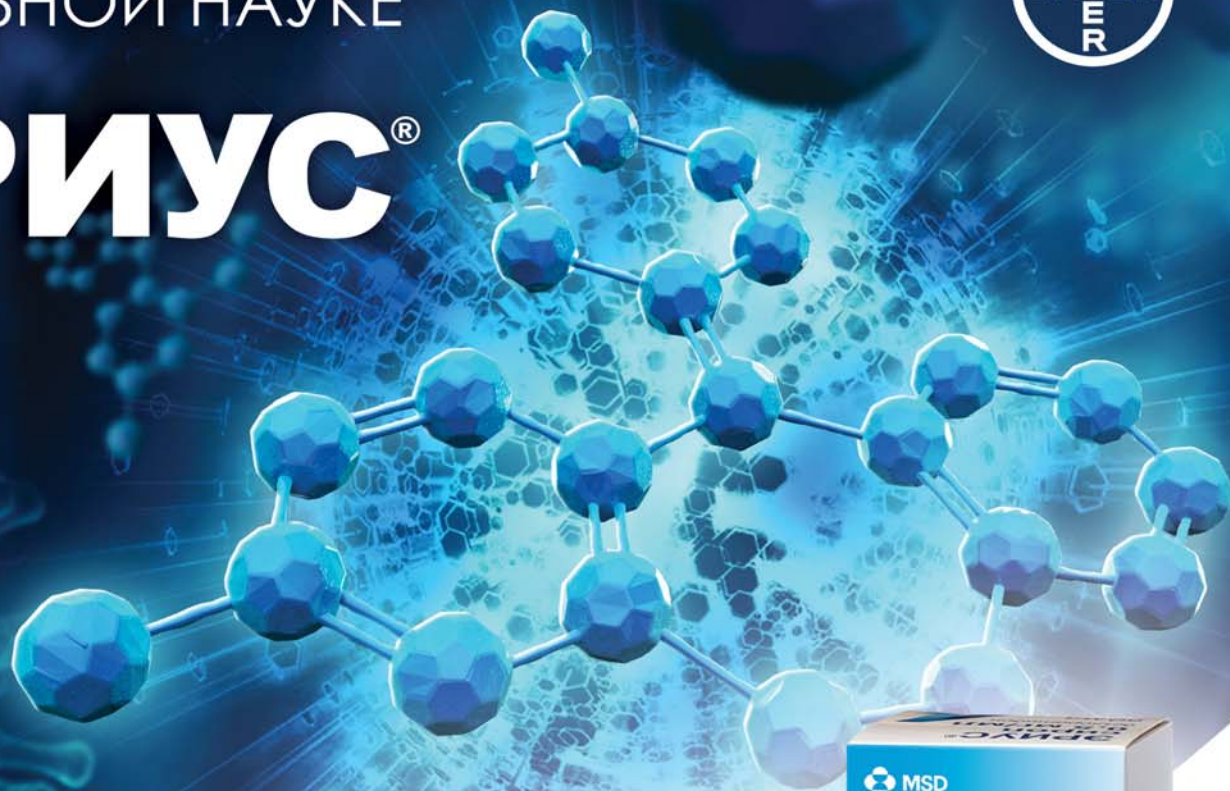
тел.: регистратура — +7 (495) 967-14-20, +7 (499) 134-03-64, +7 (495) 798-26-51, кабинет МРТ — +7 (499) 134-10-65, Центр семейной вакцинопрофилактики — +7 (499) 134-20-92

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru

ДОВЕРЬТЕСЬ
СЕРЬЁЗНОЙ НАУКЕ



ЭРИУС®



АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ ЛОРАТАДИНА С ДОКАЗАННЫМ¹ ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ², ВЫСОКОЭФФЕКТИВНО³ И БЕЗОПАСНО УСТРАНЯЮЩИЙ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ

Показания к применению: аллергический ринит (устранение или облегчение чихания, заложенности носа, выделения слизи из носа, зуда в носу, зуда неба, зуда и покраснения глаз, слезотечения); крапивница (уменьшение или устранение кожного зуда, сыпи). Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата, или к лоратадину, беременность и лактация, возраст до 1 года (сироп), возраст до 12 лет (таблетки), наследственно передаваемые непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы в организме (в связи с наличием сахарозы и сорбитола в составе) (сироп). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2, тел.: +7 495 231-12-00

1. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Mar;10(3):547-60

2. Антигистаминное, противоаллергическое, противовоспалительное действие

3. Claus Bachert, Marcus Maurer Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria Results of Four Postmarketing Surveillance Studies Clin Drug Investig 2010; 30 (2)

L.RU.MKT.CC.07.2015.0813

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Бепантен®
МАЗЬ

Более 70 лет экспертизы
в области лечения
пеленочного дерматита



Бепантен мазь лечит пеленочный дерматит при появлении первых признаков покраснения:

- Декспантенол активизирует процесс заживления нежной кожи ребенка.
- Ланолин создает надежный защитный слой, не препятствуя тканевому дыханию*.
- Не содержит красителей, отдушек и консервантов.

Бепантен. С любовью к коже.



www.bepanthen.ru

* И. С. Ажгихин. Технология лекарств. Изд. М.: Медицина. 1980, 2 том. Глава XIV. Мази



ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02. www.bayer.ru

Мазь для наружного применения. В 1 г содержится декспантенол 50 мг. Вспомогательные вещества: протегин Х, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, воск пчелиный белый, парафин белый мягкий, масло миндальное, парафин жидкий, вода очищенная. Показания: профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов. Лечение и уход за кожей ребенка (при опрелостях и пеленочном дерматите) и кормящей матери (уход за молочной железой в период лактации: лечение сухости сосков и болезненных трещин). Активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, хронических язвах, пролежнях, трещинах и при пересадке кожи. Противопоказания: при повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные действия: при использовании препарата возможны аллергические реакции (крапивница, зуд). Полная информация: см. инструкцию по препарату. Рег. уд.: П, № 013984/01 от 19.02.2013. Производитель «ГП Гренцах Продукционс ГмбХ», Германия.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эспумизан®

симетикон



Спокоен малыш – спокойна мама!

Эспумизан® уменьшает количество газов в животике и помогает справиться с кишечными коликами¹

Эспумизан®

- 🔥 Можно применять с первых дней жизни²
- 🔥 Удобен в применении благодаря мерному колпачку и мерной ложке
- 🔥 Можно добавлять в бутылочку с детским питанием или питьем, давать с ложечки



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственных препаратов Эспумизан® L и Эспумизан® - 40.

2. Дети с рождения до 1 года по 1 мл препарата Эспумизан® L/ по 5 мл препарата Эспумизан® - 40 при каждом кормлении ребенка.

Для специалистов здравоохранения. Показания к применению: избыточное образование и скопление газов в ЖКТ; симптомы избыточного газообразования, вызванного функциональной диспепсией; кишечные колики у новорожденных и грудных детей; подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза: острые отравления моющими средствами, содержащими пенообразующие вещества (тензиды), в качестве пеногасителя. Противопоказания: кишечная непроходимость, наследственная непереносимость фруктозы. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению: Эспумизан® - 40 (от 09.11), Эспумизан® L (от 01.14). Отпускается без рецепта. ESP-08-2015_Modul, дата утверждения май 2015 года.

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

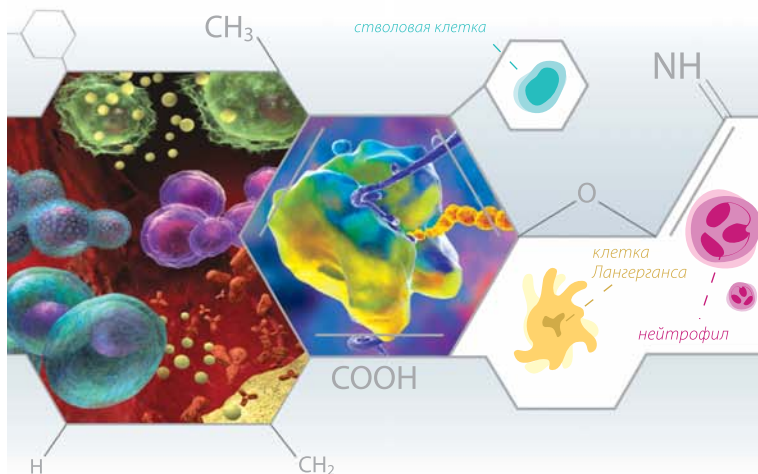


Цена без учета доставки 500 руб.

ГРОПРИНОСИН®

инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью¹



Уникальное двойное действие

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹



Для комплексной терапии вирусных инфекций

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Bebi®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ



На правах рекламы



ПРЕБИОТИКИ – незаменимая помощь для развития иммунитета и комфортного пищеварения.

Адаптированная молочная смесь Bebi® 0-12 рекомендуется для смешанного и искусственного вскармливания и обеспечивает:

ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И РОСТ – молочная смесь содержит все необходимые питательные вещества, витамины, макро- и микроэлементы для здорового роста и гармоничного развития ребенка на первом году жизни.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА – молочная смесь содержит пребиотики – компоненты, необходимые для формирования нормальной микрофлоры кишечника, улучшения перистальтики, а также способствует всасыванию кальция, железа, цинка и магния.

СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ – пребиотики, содержащиеся в молочной смеси, играют важную роль в формировании естественных защитных сил организма и снижают риск инфекционных заболеваний.

ЗАБОТА О ЖИВОТИКАХ

Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Но, если кормление грудью становится невозможным или недостаточным, мы советуем вам проконсультироваться у вашего педиатра.

www.bebi.ru



МНН: омализумаб.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества.

ПОКАЗАНИЯ.

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистами-

новых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Атопическая бронхиальная астма:

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели.

Хроническая идиопатическая крапивница:

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм,



аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь.

Очень часто: головная боль. *Часто:* гипертермия (*очень часто – у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой*), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату.

При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отек суставов.

ФОРМА ВЫПУСКА.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Позаботьтесь о своих маленьких пациентах!
Расскажите о БЕСПЛАТНОЙ вакцинации
в рамках Национального календаря
профилактических
прививок

Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте
от 6-ти месяцев и старше



ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная
тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



Сила моря
против
насморка!



**СТРУЯ НАТУРАЛЬНОЙ МОРСКОЙ ВОДЫ БЕРЕЖНО
ОЧИЩАЕТ ПОЛОСТЬ НОСА ОТ СЛИЗИ, ВИРУСОВ, БАКТЕРИЙ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ СЛИЗИСТУЮ**

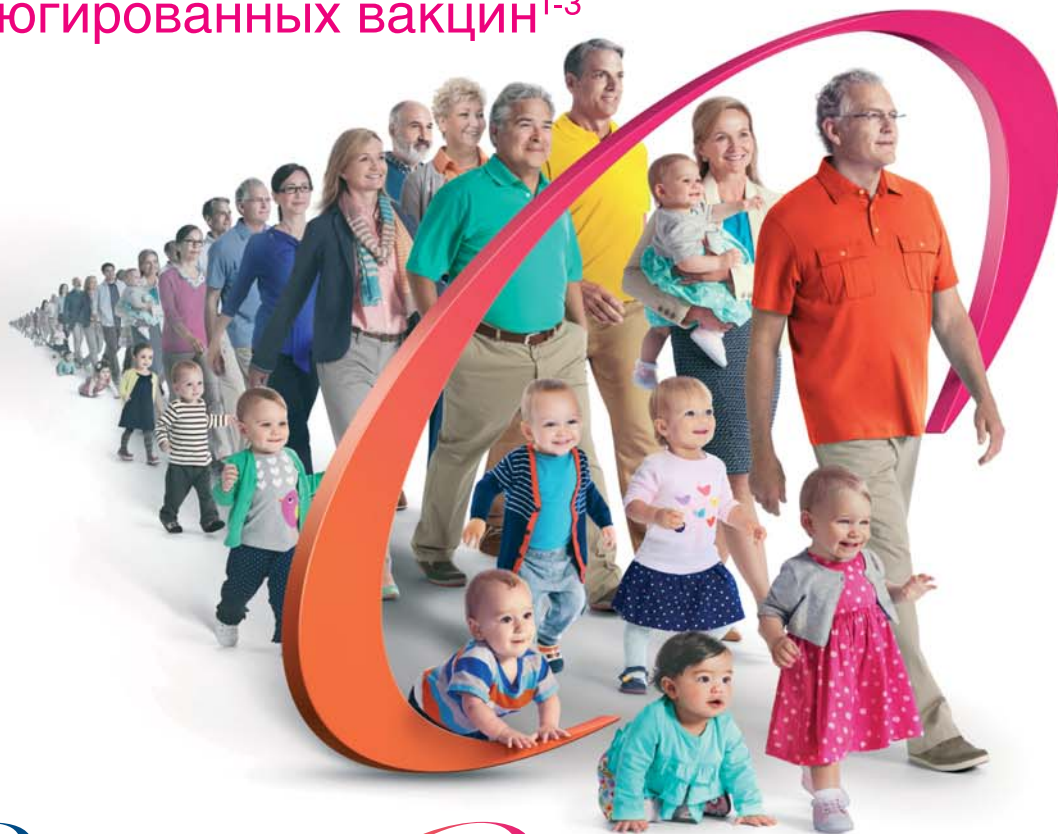
- Снижает риск распространения инфекции в пазухи носа и полость уха
- Сокращает продолжительность респираторных заболеваний
- Может использоваться с другими назальными средствами



для малышей с 3-х месяцев

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции

Максимальный охват серотипов среди конъюгированных вакцин¹⁻³



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

* от 2 месяцев до 5 лет

Первая и единственная пневмококковая
конъюгированная вакцина для детей*
и взрослых старше 50 лет

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

НАЗНАЧЕНИЕ

- профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес - 5 лет.
- профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно – в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутриочно и внутримышечно в ягодичную область!

Схема вакцинации:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация (в том числе особым группам пациентов): 3 дозы с интервалами между введениями не менее 1 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2-5 лет	1	Однократно
50 лет и старше	1	Однократно

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным бесклеточным или цельноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомиелитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей. При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.

Лица в возрасте 50 лет и старше

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности

3 года

Петензии потребителей направлять по адресу:

1) Представительство компании Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Телефон: (495) 287-5000 Факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
Тел./факс: (495) 926-2107 e-mail: info@petrovax.ru

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар® 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП 001412-110112 3. WHO position paper on pneumococcal vaccines / Weekly epidemiological record, No. 14, 6 April 2012, 129–144/

На правах рекламы

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



WRUPRMO15030

Индивидуальный банк грудного молока с Philips Avent



Вот уже более 30 лет Philips AVENT стремится помочь матерям кормить грудью дольше, потому что грудное молоко необходимо для здоровья и полноценного развития малышей.

Мы понимаем, что при невозможности организации вскармливания ребенка непосредственно грудью матери, все усилия мамы и медицинских работников должны быть направлены на поддержку и сохранение у нее лактации с целью кормления ребенка сцеженным грудным молоком. Наши инновационные молокоотсосы, контейнеры и пакеты для хранения грудного молока помогут маме легко и с комфортом создать индивидуальный банк грудного молока для своего малыша, ведь каждая капля грудного молока бесценна.

Молокоотсосы Philips Avent серии Natural – на 25% больше молока! Клинические исследования, проведенные в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» доказали, что молокоотсос Philips Avent серии Natural позволяет матери сцедить на 25% больше молока, чем при использовании классического молокоотсоса¹. За счет чего это достигается?



Удобная поза при сцеживании для более легкого выделения молока

Уникальная конструкция молокоотсоса позволяет матери принимать более удобную позу при сцеживании, без необходимости наклоняться вперед. Это способствует большему комфорту и расслаблению матери во время сцеживания, естественным образом обеспечивая более легкое выделение молока, и, как результат, в большем количестве.



Имитация сосания ребенка для эффективного сцеживания

Во время работы молокоотсос имитирует естественное перистальтическое сосание груди ребенком, совмещая массаж околососковой области, который воспроизводит «лепестковый» массажер, с деликатным вакуумом. Наш силиконовый массажер в форме пяти лепестков сжимается и разжимается аналогично рту малыша и теперь имеет теплую на ощупь бархатистую поверхность, позволяющую маме еще больше расслабиться во время сцеживания.



Режимы стимуляции и сцеживания молока

В самом начале сцеживания молокоотсос работает в режиме стимуляции выделения молока, имитируя частые поверхностные сосательные движения малыша. Далее, когда молоко начнет поступать, мама может выбрать один из трех режимов силы сцеживания, который для нее наиболее комфортен².

Контейнеры Philips Avent – безопасное хранение молока

Замораживание грудного молока и его хранение в течение трех месяцев в контейнерах Philips Avent не способствует росту бактериальных клеток, а также не влияет как на содержание биологически активных веществ, так и на состав таких минеральных веществ, как калий, кальций, фосфор и магний³.

¹ Клиническая оценка эффективности применения ручных молокоотсосов Philips AVENT серии Natural и серии Classic. Авторы: Лукоянова О. А., Боровик Т. Э., Беляева И. А., ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва. Указаны данные для объема сцеженного молока за 15 минут сцеживания. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 182-186. ² Для электронной модели. ³ Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. Авторы: Лукоянова О. А., Боровик Т. Э., Беляева И. А., Маянский Н. А., Катосова А. К., Калайцкая А. Н., Зубкова И. В., Мельничук О. С. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (1): 24-29.



**Больше комфорта,
больше молока –
естественно**

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standard-ot-28-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standard-ot-29-yanvarya-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

2014-0803, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

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



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В свет вышло новое учебное пособие для студентов медицинских вузов «Основы общей иммунологии» под редакцией Л.В. Ганковской, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.Я. Мешковой, подготовленное коллективами кафедр аллергологии и иммунологии нескольких вузов России и Научного центра здоровья детей.

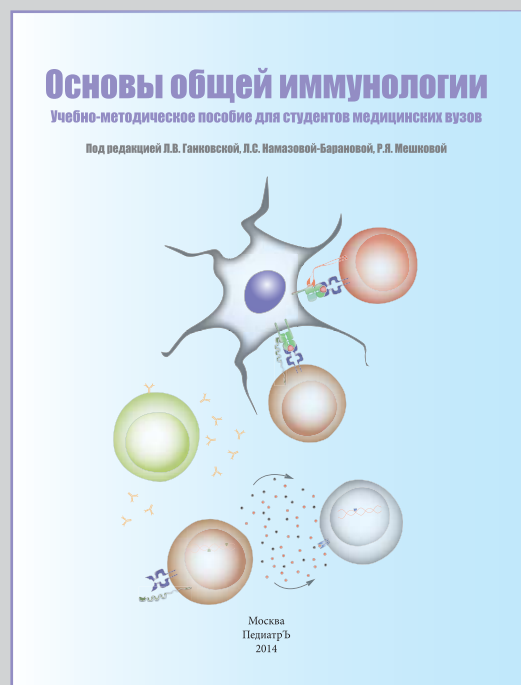
В учебном пособии подробно освещены основы общей иммунологии: структура и функции иммунной системы, формирование иммунного ответа в норме и при патологии, врожденный и приобретенный иммунитет. Отдельные главы посвящены характеристике клеток иммунной системы, описанию различных антигенов, маркеров и рецепторов, процессам дифференцировки Т и В лимфоцитов, механизмам клеточной цитотоксичности, структуре и функциям антител, системе цитокинов. Рассматриваются строение и функции главного комплекса гистосовместимости человека. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания. Предложенная структура пособия поможет студентам выделить принципиальные аспекты изучаемых процессов, организовать и конкретизировать изучение дисциплины.

По вопросам приобретения можно обращаться в издательство «ПедиатрЪ»

e-mail: sales@nczd.ru,

тел. +7 (499) 132-72-04.

Сулейманова Эльвира



124 стр., мягкий переплет, 2014 г.
Цена 500 руб.

Ринорин

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ПРИ ГРИППЕ И ПРОСТУДЕ



СПРЕИ ДЛЯ НОСА ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ:

- Ринорин Плюс: очищение + увлажнение
- Ринорин Форте: очищение + устранение отека
- Ринорин: очищение + антисептическое действие



XIX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

12–14 февраля 2016 года

Москва, Краснопресненская набережная, д. 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **IV Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология»**, **V Евразийского форума по редким болезням**, **VI Форума детских медицинских сестер и Форума экспертов по детской колопроктологии**.

Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса — 12 февраля 2016 г. в 18:00 — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса — 14 февраля 2016 г. — будут подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 14 декабря 2015 г., тезисы для публикации — до 12 декабря 2015 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» — до 15 декабря 2015 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии — до 24 декабря 2015 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 9 января 2016 г., регистрация участников Школ — до 18 января 2016 г.

Информацию по вопросам участия в Конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить:

- по телефонам в Москве: +7 (499) 134-13-08, +7 (499) 134-30-83, +7 (499) 783-27-93; +7 (495) 967-15-66, +7 (495) 631-14-12, +7 (495) 681-76-65;
- на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей

e-mail: orgkomitet@nczd.ru; zmir@sumail.ru

