

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

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.
Богомильский 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.
Школьникова 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.

1

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 1

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 «Деловая полиграфия», 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11.

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



ПУТЬ К УСПЕХУ В ТЕРАПИИ ЮИА

ЮИА

- › Первый генно-инженерный биологический препарат, одобренный для терапии ЮИА¹⁻⁴
- › Широкий спектр зарегистрированных подтипов ЮИА¹⁻⁴
- › Хорошая переносимость¹⁻⁴

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 дозировка:** 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 кровотечение, 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.

Ссылки:

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. ЛП 006031/09-231214. 3. Mariëkke H Otten et al Efficacy of biological agents in JA: a systematic review using indirect comparisons. Ann Rheum Dis 2012;0:1–7. doi:10.1136. 4. Баранов А.А., Алексеева Е.И. и др. Эффективность и безопасность длительного применения этанерцепта при ЮИА без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 224-235. 5. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410. 6. EMA guidelines on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies for in vitro clinical use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. 7. Garcés S, et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202220. 8. Fabien B Vincent et al. Ann Rheum Dis 2012;0:1–14. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202545.



ИММУНОГЕННОСТЬ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ПРОБЛЕМУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНОИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ⁶

Европейское медицинское агентство по надзору в сфере лекарственных средств (ЕМА) считает, что нежелательная иммуногенность может представлять собой значимую проблему у пациентов, получающих моноклональные антитела⁶

Связь между наличием антител к препарату и клиническим ответом⁷

В мета-анализе продемонстрировано, что при различных воспалительных заболеваниях определяемые антитела к препаратам приводят к снижению частоты ответа на адалимумаб или инфликсимаб на 68%⁷

Энбрел не обладает клинически значимой иммуногенностью^{4,7,8}

Энбрел обладает уникальным механизмом ингибирования ФНО- α ¹⁻³

Образование антител к препаратам связано с применением разных моноклональных антител^{4,7}

Наличие антител к препаратам ассоциируется со снижением концентрации препарата в сыворотке крови перед следующим введением, отсутствием ответа и отменой терапии⁷

Не показано связи между образованием антител к препарату Энбрел и его концентрацией в сыворотке крови перед следующим введением, клиническим ответом или НЯ даже в долгосрочных исследованиях длительностью более 3 лет⁸

КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА⁵

15
лет

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2016 / ТОМ 15 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Р.С. Серебряный, С.А. Шер, О.В. Яремчук
20 **РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО И КУЙБЫШЕВСКОГО ИНСТИТУТОВ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА В ПОСТРОЕНИИ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В СССР (1922–1940 гг.)**

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

- М.Ю. Каган
25 **ОСТРЫЙ ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ**
- О.Л. Копчак, М.М. Костик, А.Ю. Мушкин
33 **ХРОНИЧЕСКИЙ НЕБАКТЕРИАЛЬНЫЙ («СТЕРИЛЬНЫЙ») ОСТЕОМИЕЛИТ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО РЕВМАТОЛОГА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ**
- П.Ф. Литвицкий
45 **ГИПОКСИЯ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, И.П. Никишина, Е.С. Жолобова, Г.Н. Торосян, С.Р. Родионовская, М.И. Каледа, Л.А. Галстян, И.Б. Алакаева, Е.А. Короткова, А.В. Артёмов, Д.Ю. Вурдов
59 **ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ОБЩЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**
- И.Н. Захарова, М.Д. Ардатская, Н.Г. Сугян
68 **ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИСТАММОВОГО ПРОБИОТИКА НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
- О.С. Мельничук, Т.В. Куличенко, Н.А. Маянский, А.Е. Малахова
74 **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ И СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 5 ЛЕТ**

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Н.М. Богданова, Е.М. Булатова, В.А. Ражева, И.А. Гаврина
82 **РОЛЬ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА В ФОРМИРОВАНИИ ПРАВИЛЬНОГО ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**
- С.О. Салугина, М.И. Каледа, Е.С. Фёдоров, И.П. Никишина
87 **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 КАНАКИНУМАБА У ДЕТЕЙ С АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ**
- Н.Е. Санникова, Т.В. Бородулина, Е.Ю. Тиунова, С.В. Никитин, Н.С. Соколова, О.А. Боковская
95 **ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОМОЛОЧНОЙ СМЕСИ, ОБОГАЩЕННОЙ *VIFIDOBACTERIUM LACTIS* (VВ12), ПРИ ВСКАРМЛИВАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- Б.М. Блохин
100 **СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**
- И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.Б. Мачнева, Л.Л. Степурина, О.В. Осипенко, Н.Г. Звонкова, Ю.А. Дмитриева, Н.Н. Семёнова
105 **КАШИ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ЧТО ЛУЧШЕ — ПРОМЫШЛЕННОГО ВЫПУСКА ИЛИ ДОМАШНЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ?**

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- Р.С. Minneci, J.B. Mahida, D.L. Lodwick, J.P. Sulkowski, K.M. Nacion, J.N. Cooper, E.J. Ambeba, R.L. Moss, K.J. Deans
109 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫБОРА ПАЦИЕНТОМ МЕЖДУ КОНСЕРВАТИВНЫМ И ХИРУРГИЧЕСКИМ СПОСОБОМ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННОГО ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У ДЕТЕЙ**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- 112 **SoMiSS — ИНСТРУМЕНТ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ПОВЫСИТЬ ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ О СИМПТОМАХ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ОЦЕНИТЬ ИХ ЭВОЛЮЦИЮ**

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки. ФрутоНяня помощь маме! Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана*
Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

* Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

Current pediatrics



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.

Katosova 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.

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

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

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 by «Business printing» Ltd,
12-1-11, Davydovskaya street, Moscow, 121352

Edition 7000 copies

Subscription indices are in the catalogue «Rospechat»

For natural persons 82574

For juridical persons 82575

Апрель 2014
Зарегистрирован
в показаниях ХИК в России

КСОЛАР, ИЗМЕНЯЮЩИЙ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}

71% снижение тяжести зуда

74% уменьшение числа волдырей

78 % улучшение показателя качества жизни³



 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Ксолар
омализумаб

**ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КСОЛАР / XOLAIR®**

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **Показания.** Лечение персистирующей atopической 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-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** Atopическая 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 паразитарных болезней, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сырьоточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **Побочное действие.** На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие

серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции (наличие анафилактических реакций в анамнезе может быть фактором риска), включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм, аллергический гранулематозный ангит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сырьоточная болезнь. Очень часто: головная боль. Часто: гипертермия (очень часто - у детей 6-12 лет с atopической бронхиальной астмой), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в эпигастрии (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, синусит, боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. Нечасто: головокружение, сонливость, парестезия, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные болезни, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алоpecia, отечность суставов.

Novartis Фарма АГ, Швейцария, LCP-000082 -29.05.2007

1. С хронической спонтанной/идиопатической крапивницей.
2. Maurer et al, N Engl J Med, 2013;368:924-35.

3. DLQI (Dermatological Life Quality Index) - Дерматологический индекс качества жизни.

000 «Новartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.
Тел. +7 495 967 12 70, факс, +7 495 967 12 68
www.novartis.ru

503110XOL02.16/7000

CURRENT PEDIATRICS / 2016 / volume 15 / № 1

CONTENT

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- R.S. Serebryany, S.A. Sher, O.V. Yaremchuk
20 **THE ROLE OF THE CENTRAL AND KUIBYSHEV INSTITUTES OF MATERNAL AND CHILD WELFARE IN THE CREATION OF MATERNAL AND CHILD HEALTH CARE SERVICE IN THE USSR (1922–1940)**

CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

- M.Yu. Kagan
25 **ACUTE POST-STREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN**
- O.L. Kopchak, M.M. Kostik, A.Yu. Mushkin
33 **CHRONIC NON-BACTERIAL («STERILE») OSTEOMYELITIS IN THE PRACTICE OF PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST, THE CONTEMPORARY DIAGNOSTIC AND TREATMENT APPROACHES: LITERATURE REVIEW AND OWN DATA ANALYSIS**
- P.F. Litvitsky
45 **HYPOXIA**

ORIGINAL ARTICLES

- Ye.I. Alekseeva, O.L. Lomakina, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, I.P. Nikishina, Ye.S. Zholobova, G.N. Torosyan, S.R. Rodionovskaya, M.I. Kaleda, L.A. Galstyan, I.B. Alakaeva, Ye.A. Korotkova, A.V. Artyomov, D.Yu. Vurdiv
59 **FEATURES OF THE DRUG THERAPY OF CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: ANALYSIS RESULTS OF THE ALL-RUSSIAN REGISTER OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**
- I.N. Zakharova, M.D. Ardatskaya, N.G. Sugyan
68 **THE EFFECT OF MULTI-STRAIN PROBIOTIC ON THE METABOLIC ACTIVITY OF THE INTESTINAL MICROFLORA IN INFANTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: THE RESULTS OF A PLACEBO-CONTROLLED STUDY**
- O.S. Melnichuk, T.V. Kulichenko, N.A. Mayanskiy, A.Ye. Malakhova
74 **THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEMOGRAM INDICATORS AND SERUM MARKERS OF INFLAMMATION IN SERIOUS BACTERIAL INFECTIONS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE**

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- N.M. Bogdanova, Ye.M. Bulatova, V.A. Razheva, I.A. Gavrina
82 **THE ROLE OF COMPLEMENTARY FOOD PRODUCTS IN FORMATION OF THE PROPER EATING BEHAVIOR IN INFANTS**
- S.O. Salugina, M.I. Kaleda, Ye.S. Fyodorov, I.P. Nikishina
87 **ADMINISTRATION OF THE INTERLEUKIN-1 INHIBITOR CANAKINUMAB IN CHILDREN WITH AUTOINFLAMMATORY DISEASES AND SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS: THE REPORT FOR CASE SERIES**
- N.Ye. Sannikova, T.V. Borodulina, Ye.Yu. Tiunova, S.V. Nikitin, N.S. Sokolova, O.A. Bokovskaya
95 **THE EXPERIENCE OF USING FERMENTED MILK FORMULA SUPPLEMENTED WITH *B. LACTIS* (BB12) IN INFANT NUTRITION**

A DOCTOR'S AID

- B.M. Blokhin
100 **AN ACTUAL APPROACH TO THE PROBLEM OF COUGH IN ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN**
- I.N. Zakharova, T.E. Borovik, Ye.B. Machneva, L.L. Stepurina, O.V. Osipenko, N.G. Zvonkova, Yu.A. Dmitrieva, N.N. Semyonova
105 **CEREALS IN YOUNG CHILD FEEDING: WHICH IS BETTER — MANUFACTURED OR HOMEMADE?**

EXPERT OPINION

- P.C. Minneci, J.B. Mahida, D.L. Lodwick, J.P. Sulkowski, K.M. Nacion, J.N. Cooper, E.J. Ambeba, R.L. Moss, K.J. Deans
109 **EFFECTIVENESS OF PATIENT CHOICE IN NONOPERATIVE VS SURGICAL MANAGEMENT OF PEDIATRIC UNCOMPLICATED ACUTE APPENDICITIS**

PRESS-RELEASE

- 112 **CoMiSS (COW'S MILK-RELATED SYMPTOM SCORE) - AN AWARENESS TOOL FOR SYMPTOMS OF COW'S MILK PROTEIN ALLERGY WHICH CAN ALSO BE USED TO EVALUATE AND QUANTIFY THE EVOLUTION OF THESE SYMPTOMS**



РЕНГАЛИН

ЛЕЧИТ КАШЕЛЬ



Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля





БОЛЕЕ 35 ЛЕТ
ВМЕСТЕ С ВАМИ

Bebi®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Говар сертифицирован: Каша Bebi Premium «Гречневая с козьим молоком, обогащенная пребиотиками», с 4 мес.

НОВИНКА!



**Более 35 лет
заботы и любви!***

- 100% натуральные ингредиенты
- Произведено в Словении
- Без искусственных добавок и красителей, консервантов, ароматизаторов, ГМО

www.bebi.ru



На правах рекламы

*Bebi – зарегистрированная торговая марка компании DROGA KOLINSKA, Živilska industrija, d.d. c 06.06.1959r.

Nutrilak[®] Premium

КИСЛОМОЛОЧНЫЙ

- Профилактика функциональных нарушений пищеварения
- Нормализация микрофлоры кишечника



ПолноЦельный СОСТАВ[®]
уникальный сбалансированный
жировой состав
без пальмового и рапсового масла
с натуральным молочным жиром
и важными нутриентами
для **Полноценного Развития**



Товар сертифицирован. На правах рекламы.
Грудное молоко является лучшим питанием для детей.
Выбор необходимой смеси должен осуществляться врачом.



8-800-100-99-69
www.nutrilak.com



The Cow's Milk-related Symptom Score CoMiSS

**Распознавание и оценка симптомов, возникающих
при употреблении коровьего молока**

Инновационный инструмент

для распознавания симптомов, возникающих при употреблении
коровьего молока у детей грудного и младшего возраста



Он не редкий, он особенный



И Л А Р И С®

Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

Быстрая и продолжительная ремиссия симптомов у пациентов с CAPS* после первого введения^{1,2}

CAPS – КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ³

- **FCAS+** – Семейный холодовой аутовоспалительный синдром
- **MWS++** – Синдром Макл-Уэльса
- **NOMID/CINCA**** – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

*CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

+FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

**MWS – Muckle-Wells-Syndrome

***NOMID/CINCA – Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome

ССЫЛКИ: 1. Lachmann HJ et al. Use of Canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416-25. 2. Kone-Paul J et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of double-blind placebo controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13:R202. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис.

Краткое описание ИЛАРИС®

Лекарственная форма: Иларис® (канакинумаб), лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг. Показания: острый подтаргаческий артрит; лечение частых острых приступов подтаргаческого артрита и предупреждение развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов или/и колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), Семейная холодовая крапивница (FCU), Синдром Макл-Уэльса (MWS), Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA). Активная фаза системного острого идиопатического артрита (сЮИА) у детей в возрасте 2 лет и старше. Способ применения и дозы: для пациентов с CAPS (взрослые и дети): 150 мг для пациентов 4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов 4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела 7,5 кг. Если у пациентов при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг есть и симптомы генерализованного воспаления не разрешаются в течение семи дней после начала лечения, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 150 мг или 2 мг/кг. Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела 15 кг и 40 кг). Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела 15 кг и 40 кг). Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. Рекомендуемая доза у пациентов с массой тела 7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции). Подтаргаческий артрит (только взрослые): рекомендуемая доза препарата Иларис® у пациентов с подтаргаческим артритом составляет 150 мг однократной подкожной инъекцией во время приступа. Для достижения максимального эффекта Иларис® следует вводить как можно раньше после начала приступа подтаргаческого артрита. У пациентов, у которых после первого введения препарата эффект не возникло, повторную инъекцию препарата Иларис® проводить не следует. У пациентов, у которых возник эффект и которым требуется повторная инъекция, следующую инъекцию препарата Иларис® можно проводить не ранее чем через 12 недель после первой. Применять препарат Иларис® следует по мере необходимости для лечения приступов подтаргаческого артрита. Оптимизирование контроля гиперурикемии следует проводить с помощью соответствующих противодаргаческих препаратов. Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения подтаргаческого артрита и применения биологических препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. Острые инфекционные заболевания. Беременность и период грудного вскармливания. Дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно). Предупреждения / меры предосторожности: инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими или иными инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекции. Лечение подтаргаческого артрита не следует проводить при наличии у пациента инфекции в активной фазе. Лечение препаратом Иларис® пациентов с CAPS не следует начинать и продолжать при обнаружении у больных активных инфекций, требующих медицинского вмешательства. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с ингибиторами ФНО поскольку их использование на фоне применения препарата Иларис® повышает риск развития тяжелых инфекций. Туберкулез и оппортунистические инфекции: может увеличивать риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций, до, во время и после лечения за пациентами следует наблюдать на предмет активной или скрытой туберкулезной инфекции. Ввиду того, что туберкулезная проба может давать ложноположительные результаты, у пациентов, у которых на фоне лечения получен положительный результат туберкулиновой пробы, следует рассмотреть возможность использования альтернативного метода выявления туберкулезной инфекции. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать, пока не будет достигнуто клиническое разрешение. Риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неясен. Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности: об анафилактических или анафилактических реакциях не сообщалось. Вакцинация: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. Нейтропения: у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с сЮИА и требует интенсивной терапии. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения сЮИА, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Побочные реакции: очень часто: инфекции (например, носоваринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей (вирусной этиологии), пневмония, ринит, фарингит, тонзиллит, отит, бронхит, инфекционные заболевания уха, воспаление подкожной жировой клетчатки, инфекции мочевыводящих путей, грипп, гастроэнтерит, вирусные инфекции, боль в верхних отделах живота, реакции в месте введения препарата). Часто: боль в спине, повышенная утомляемость/слабость, головкружение, изменение лабораторных показателей. Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Побочные реакции, полученные из спонтанных отчетов: оппортунистические инфекции. Взаимодействия: препараты, метаболизирующиеся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический индекс: при назначении препарата Иларис® пациентам, принимающим такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови). Форма выпуска: Лيوфилизат: Лиюфилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг во флаконе бесцветного стекла вместимостью 6 мл, укупоренный резиновой пробкой, обкатанный алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку. Условия отпуска: по рецепту. Прочие сведения: препарат, пожалуйста, читайте также инструкцию по применению. Нофарис Фарма АГ, производится Нофарис Фарма Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛП-001414 от 11.01.2012 г.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

МАГНЕ В₆[®] — препарат первого выбора при лечении дефицита магния у детей от года^{1,2}



Егор, 3 года*

Незначительные нарушения сна²



Наташа, 8 лет*

Повышенная утомляемость²



Виктор, 11 лет*

Повышенная раздражительность²

Курс Магне В₆[®] поможет устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы³

Магне В₆[®] ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2-3 часов)⁴
- возможность более точного дозирования⁵
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь²
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆[®] форте для детей от 6 лет



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁶

Пер. уд. МЗ РФ П №013203/01. Пер. уд. МЗ РФ П №013203/02. ЛСР-007053/09

¹Доля в назначениях магнийсодержащих препаратов среди педиатров России по данным Synovate Compton Healthcare Prindex «Drug Prescriptions Monitoring», 11 городов, осень 2014. *Инструкция по медицинскому применению Магне В₆[®] (ампулы), ©Громова О. А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы ЮНЕСКО. М. 2006. С.176. ©Громова О. А. и пр. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнеосодержащих препаратов. Фарматека. 2009.10.63-68. ©Заваденко Н. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1): 54-62. ²В отличие от формы приема Магне В₆[®] №50. * Данные пациента изменены.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат* — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидротат* — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 49мг. **Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся таким симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы - изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), одновременный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆[®] может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой, рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4 - 1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадеявшаяся ампулы с Магне В₆[®] не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее без резких движений. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройство желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклина, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆[®]. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамины В₆ угнетает активность леводопы. **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая ангиоэдематические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®] форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния гидротат* — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся таким симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если есть необходимость лечения дефицита кальция, продолжение лечения целесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (адекватность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), одновременный прием леводопы (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при одновременном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магне В₆[®] проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть таблетки 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы (урегание или учащение ритма сердца), угнетение дыхания, анурия. Лечение: релаксация, форосорбированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказанные комбинации: с леводопой. **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.



АО Санofi Россия.125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. www.sanofi.ru. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ.

Для получения более подробной информации обращайтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Бак-сет®

МУЛЬТИ-ПРОБИОТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
с рождения



- ✓ Эффективность
- ✓ Безопасность
- ✓ Качество



Награда Ее Величества
Королевы Великобритании Елизаветы II



www.bac-set.ru
www.pharmamed.ru

Консультация специалиста (495) 744-0627
Спрашивайте в аптеках города.

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Новая бутылочка Philips AVENT серии Natural



**Помогает сохранить
грудное вскармливание.
Доказано клинически***

Реклама

81,7% доношенных детей в возрасте 2–6 недель не изменили отношения к кормлению из груди после кормления из бутылочки серии Natural и продолжили легко комиться из груди матери.

Клиническая оценка эффективности использования новых бутылочек Philips AVENT серии Natural и серии Classic.

Авторы: Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А.¹, Фурцев В.И.²

¹ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва.

² Красноярский государственный медицинский университет, Красноярский центр грудного вскармливания.



Philips AVENT стремится к тому, чтобы матери выбирали грудное вскармливание, так как грудное молоко является идеальной пищей для младенца. Мы понимаем, что, не смотря на то, что в некоторых ситуациях женщинам бывает необходимо докармливать ребенка сцеженным молоком или смесью, большинство мам хочет сохранить грудное вскармливание.

Поэтому для того, чтобы процесс кормления из бутылочки был максимально близок к естественному, мы разработали новую бутылочку серии Natural, которая имеет физиологичную соску, имитирующую форму женской груди, и стимулирует ребенка широко открывать рот для правильного захвата.

Это позволяет ребенку осуществлять во время кормления нормальные перистальтические движения языком и создавать внутриротовой вакуум для извлечения молока из бутылочки, как если бы он получал молоко непосредственно из груди матери.



Физиологичная форма для естественного захвата

Широкая соска физиологичной формы способствует естественному захвату, идентичному захвату материнской груди, облегчая чередование кормления из бутылочки и из груди.



Уникальные лепестки – мягкая, гибкая соска

Уникальные лепестки делают соску гибкой и одновременно упругой, как грудь. Упругость соски не дает ей потерять форму и способствует непрерывному поступлению молока в ответ на сосание ребенка.



Инновационная конструкция клапана –

усовершенствованная система против колик

Инновационный двойной антиколиковый клапан снижает риск возникновения колик и дискомфорта, так как пропускает воздух в бутылочку, а не в животик ребенка.

Все о грудном вскармливании на сайте
www.philips.ru/avent





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-standart-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standart-ot-29-yanvary-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®.

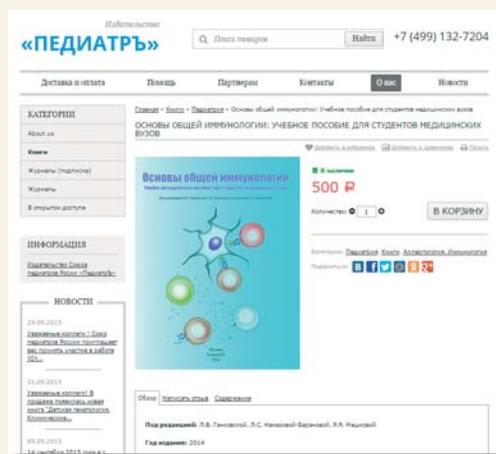
2014-0603, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хюффманн-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



Информация о сайте www.spr-journal.ru



- 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, Akademic 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

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1496

Р.С. Серебряный¹, С.А. Шер², О.В. Яремчук¹¹ Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Роль Центрального и Куйбышевского институтов охраны материнства и младенчества в построении системы охраны здоровья матери и ребенка в СССР (1922–1940 гг.)

Контактная информация:

Серебряный Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фактографии и баз исторических данных Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко

Адрес: 109024, Москва, Большой Николоворобинский пер., д. 7, стр. 15, тел.: +7 (495) 916-07-24, e-mail: niimramn@mail.ru

Статья поступила: 23.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Статья посвящена роли Государственного научного института охраны материнства и младенчества как головного учреждения и Куйбышевского краевого научно-практического института охраны материнства и младенчества в построении системы охраны здоровья матери и ребенка в СССР за период 1922–1940 гг. Представлена научно-практическая, педагогическая, организационно-методическая деятельность центрального и периферического учреждений, их сравнительная характеристика и вклад в создание широкой сети учреждений охраны материнства и младенчества (детских яслей, консультаций, молочных кухонь, социально-правовых кабинетов) и снижение заболеваемости и смертности детей младенческого и раннего возраста.

Ключевые слова: Институт охраны материнства и младенчества, охрана здоровья детей младенческого и раннего возраста.

(Для цитирования): Серебряный Р.С., Шер С.А., Яремчук О.В. Роль Центрального и Куйбышевского институтов охраны материнства и младенчества в построении системы охраны здоровья матери и ребенка в СССР (1922–1940 гг.). Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 20–24. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1496

В первые годы Советской власти становление системы охраны материнства и младенчества (ОММ) осложнялось военной интервенцией, гражданской войной, разрухой, голодом, эпидемиями, недостатком квалифицированного медицинского персонала. Среди детского населения отмечались вспышки кори, сыпного и брюшного тифа, холеры, оспы, повысилась заболеваемость туберкулезом и сифилисом. Недостаточное питание и тяжелые социально-экономические условия обуславливали отставание физического развития детей всех

возрастных групп. При дефиците медицинских кадров в стране подготовка врачей и медицинских сестер для работы в учреждениях ОММ, в университетах и средних учебных заведениях не проводилась.

В борьбе за жизнь и здоровье детей и матерей Советское правительство подписало декрет об учреждении 1 января 1918 г. отдела ОММ при Наркомате государственного призрения, переименованном в апреле того же года в Наркомат социального обеспечения. С целью создания единой системы всех учреждений

R.S. Serebryany¹, S.A. Sher², O.V. Yaremchuk¹¹ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The Role of the Central and Kuibyshev Institutes of Maternal and Child Welfare in the Creation of Maternal and Child Health Care Service in the USSR (1922–1940)

The article focuses on the role of the State Research Institute of Maternal and Child Welfare as the lead establishment and of the Kuibyshev Regional Scientific-Practical Institute of Maternal and Child Welfare in the creation of maternal and child health care service in the Soviet Union during 1922–1940. It also presents the scientific-practical, educational, organizational-methodological activities of the central and peripheral institutions, their comparative characteristics and contribution to the creation of a broad network of institutions for maternal and child welfare (nurseries, maternity welfare centres, baby food centers, social-legal offices) and the reduction of morbidity and mortality of infants and young children.

Key words: Institute of Maternal and Child Welfare, infant and young children health care.

(For citation): Serebryany R.S., Sher S.A., Yaremchuk O.V. The Role of the Central and Kuibyshev Institutes of Maternal and Child Welfare in the Creation of Maternal and Child Health Care Service in the USSR (1922–1940). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 20–24. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1496

ОММ отдел в марте 1920 г. был передан в Наркомат здравоохранения (НКЗ); 10 ноября 1922 г. НКЗ утвердил «Положение о Государственном научном Институте охраны материнства и младенчества» (ГНИОММ), согласно которому Институт представлял собой научно-практическое и учебное учреждение. ГНИОММ был образован в Москве путем слияния Дома охраны младенца и Института акушерства. Перед ним были поставлены цели и задачи в научной и практической деятельности, а также по подготовке кадров в акушерстве и педиатрии, определена структура учреждения [1].

В состав ГНИОММ входили 3 группы подразделений. Детский блок включал два физиологических, педологическое отделение с педологическим кабинетом и клинические, представленные терапевтическим, люэтическим, туберкулезным, психоневрологическим, инфекционным, а также отделением для недоношенных. Женский блок состоял из родильного отделения с отделением для новорожденных, относившимся к числу детских физиологических, гинекологического и лазарета. Третий блок — научно-вспомогательные подразделения, включавшие физиологическую, биохимическую, общеклиническую и бактериологическую лаборатории, патологоанатомическое отделение, рентгеновский кабинет. С 1925/1926 учебного года в ГНИОММ начали свою педагогическую деятельность кафедры (акушерства и женских болезней, социальной гигиены женщины и ребенка, общей физиологии и биохимии, патологии раннего возраста), а также учреждения открытого типа (показательные ясли, детская консультация, молочная кухня с лабораторией, социально-правовой кабинет, выставка по ОММ) [2].

Строительство системы охраны материнства и детства разворачивалось и на периферии. В регионах создавались комплексные научные, методические и организационные центры по ОММ. Будучи центральным, ГНИОММ в Москве принял на себя методическое руководство научно-исследовательской работой периферийных институтов ОММ, оказывая им содействие консультациями, командировками, организацией периодических Всероссийских совещаний и обеспечивая информацией [3].

Первого июня 1929 г. был открыт Куйбышевский краевой научно-практический институт охраны материнства и младенчества на базе городского родильного дома, дома матери и ребенка, женской консультации. Основателями института были профессор В. М. Курзон (педиатр), П. Ф. Францева (педиатр), А. К. Софотерова (акушер-гинеколог). Первым директором института назначили В. М. Курзона, далее в разные годы им руководили А. И. Малинин (акушер-гинеколог), А. В. Фокина, доцент Я. А. Теплоухов (патофизиолог), О. Д. Мацпанова [4].

Четвертого сентября 1935 г. Наркомздрав РСФСР утвердил «Положение о государственных центральных и периферических институтах», согласно которому на Институт ОММ в Москве как на центральный и ведущий (с 30-х гг. общепринятая аббревиатура ГНИОММ была заменена на ЦНИОММ) возлагалось методическое руководство научными исследованиями в ряде городов, в том числе в Куйбышеве [5].

Центральный институт поставил перед Куйбышевским институтом ОММ цели изучения организма здорового и больного ребенка раннего возраста, включая систему воспитания и ухода за ним, а также задачи по обоснованию личной и профессиональной гигиены женского труда, проведению организационно-методических мероприятий в учреждениях ОММ области, подготовке кадров врачей и среднего медицинского персонала для учреждений, занимающихся здоровьем матерей и детей [6].

Вначале в штат Института входили 120 сотрудников, и рассчитан он был на 140 коек, число которых возросло до 270 на этапе функционирования на полную мощность. К концу 1929 г. структура Института состояла из 2 секторов — женского на 160 коек (акушерское отделение, палата новорожденных, консультация и гинекологическая амбулатория) и детского на 100 коек (физиологическое отделение, клиническое отделение с изолятором), а также консультации с педологическим и педагогическим кабинетами, молочной кухни.

Сравнение структуры и содержания подразделений ГНИОММ и Куйбышевского института показало их соответствие друг другу: оба учреждения имели единую концепцию построения системы ОММ в стране.

Главной проблемой новой системы ОММ считалась слабость ее научного фундамента. Научные изыскания по физиологии и патологии ребенка раннего возраста, организации акушерской и лечебно-профилактической помощи женщинам и детям раннего возраста стали необходимыми для разрешения целого ряда важнейших социальных задач, и прежде всего для снижения материнской и детской смертности, что предопределяло необходимость создания научно-практических центров, которые бы функционировали в едином целостном пространстве.

В результате выполнения научной тематики разрабатывались новые методики по лечению женских заболеваний, обезболиванию родов, сокращению мертворождаемости. В женской консультации постоянно проводилась профилактическая и санитарно-просветительная работа. В начале формирования краевой институт ОММ не располагал достаточным числом родильных и детских коек, поскольку обслуживалось население всего Куйбышева, вследствие чего он находился в чрезвычайно сложном положении. Единственное в городе акушерское отделение не могло обеспечить высокую потребность населения. В дальнейшем после длительных ходатайств выделили койки для рожениц при центральной больнице им. Н. И. Пирогова, и были открыты послеродовое и гинекологическое отделения [6].

В детском секторе велась активная лечебно-профилактическая работа среди детей раннего возраста. Физиологическое отделение являлось единственным, куда поступали дети-подкидыши и сироты. Клиническое отделение также безотказно принимало больных детей. В течение четырех лет предпринимались попытки освоить физиологическое отделение от приема детей-подкидышей и сирот, и только весной 1934 г. Куйбышевский горздравотдел открыл детский приемник, что позволило Институту создать еще два клинических отделения и тем самым увеличить коечный фонд.

Со временем в Куйбышевском институте ОММ увеличивалось число вспомогательных подразделений: клиническая, патогистологическая, бактериологическая лаборатории, аптека (1929); молочная кухня, зубоврачебный кабинет (1930), социально-правовой (1931), статистический и педолого-педагогический (1932), рентгеновский (1933); патологоанатомическая и биохимическая лаборатории (1936) [4].

Организация стационарных и вспомогательных отделений Куйбышевского института ОММ происходила по согласованию с ЦНИОММ, который являлся образцово-показательным центром для научно-практических институтов ОММ на периферии.

Становление Советской государственной системы ОММ началось с развертывания большого числа яслей, женских и детских консультаций, домов матери и ребенка, молочных кухонь. Сеть учреждений ОММ непрерывно развивалась, и к 1927–1928 г. число детских и жен-

ских консультаций в стране возросло до 1123, яслей — до 864 [3]. В 1928 г. в Куйбышеве и Средневолжском крае функционировали 30 детских постоянных городских и 378 сезонных и постоянных сельских яслей, 46 детских консультаций, 13 молочных кухонь, 5 домов ребенка [7]. Огромная занятость людей в масштабном индустриальном и колхозном строительстве в 1930–1934 гг. требовала увеличения количества учреждений ОММ (табл. 1) [8].

Показательные ясли ГНИОММ, ставшие первыми учреждениями, где была организована воспитательная работа с детьми до 1 года, достаточно быстро продемонстрировали положительные результаты: значительное снижение смертности, уменьшение явлений госпитализма, хорошее развитие детей. ГНИОММ разработал методические указания с целью улучшения ясельного дела во всех регионах РСФСР [1]. В рамках Постановления ВЦИК и СНК РСФСР от 20. IX. 1932 г. «О дальнейшем массовом развитии ясельной сети и улучшении ясельного обслуживания детей в городах, промышленных центрах, совхозах, МТС и колхозах» в стране возрастало число детских яслей. Опыт показательных яслей Центрального института осваивался и в Средневолжском крае (табл. 2) [8].

В 1937 г. Институт разработал Инструкцию, утвержденную НКЗ РСФСР, об организации при яслях карантинных групп и временных стационаров, что позволило женщинам продолжать работать, не оставаясь дома с ребенком в связи с его заболеванием [1].

Другим показательным учреждением была детская консультация, основной целью которой было снижение детской заболеваемости и смертности. Возникнув первоначально как учреждение профилактического характера для здоровых детей, консультация постепенно расширила свои задачи и начала принимать также больных детей. В 1931 г. при консультации открыли первый в стране дневной стационар, куда принимали детей, требовавших по состоянию здоровья врачебного наблюдения в течение всего дня, что давало возможность проводить углубленное обследование маленьких пациентов, устанавливать более точный диагноз и назначать соответствующую терапию (спинномозговые, плевральные пункции, переливание крови и др.). Детская консультация плотно контактировала с женской консультацией. Врачи совместно занимались профилактической деятельностью [9].

Руководствуясь методическими материалами и положениями Центрального института ОММ и НКЗ, в Куйбышеве в составе Института в 1929 г. организовали детскую кон-

сультацию, которая сначала обслуживала детей в возрасте до 1 года, а с 1934 г. возраст повысили до 3–4 лет, увеличив число врачебных приемов. В первый год основания Института детская и женская консультации находились в одном помещении, но в том же году прием детей организовали в отдельном здании с боксами, фильтром и кварцевым кабинетом. Для приема больных и здоровых детей территория детской консультации была разделена на две половины с отдельными входами и выходами. Число посещений увеличивалось с каждым годом: в 1929 г. — 12 443, в 1932 — 17 032, что объяснялось возросшей потребностью населения в консультативной помощи. Осенью 1933 г. в районе, обслуживаемом консультацией, остался только участок центральной части города, который распределили между двумя врачами и патронажными сестрами. Они не только посещали больных детей на дому, но и работали в яслях и на производстве. Женская и детская консультации тесно взаимодействовали, организуя общие патронажные совещания, составляя единый патронажный лист, который сначала заполнял сотрудник женской консультации при обследовании на дому беременной, а после рождения ребенка его передавали в детскую консультацию. Такой порядок обеспечивал преемственность в охране здоровья матери и ребенка. В консультации помимо детей из прикрепленных районов города принимали пациентов из других учреждений, а также сельских жителей. При ней функционировал пункт сбора грудного молока [10].

Учитывая, что одной из ведущих причин высокой ранней детской смертности являлись проблемы со вскармливанием младенцев, очень остро встал вопрос об организации в ГНИОММ молочной кухни, основателем и руководителем которой являлся крупнейший специалист в области детского питания Я. Ф. Жорно. В открытой образцовой молочной кухне с биохимической лабораторией разрабатывались и производились новые детские смеси, апробируемые в физиологических отделениях Института [9].

В 1928 г. при ГНИОММ открыли один из первых в стране сборных пунктов женского молока. Многочисленные врачи-стажеры, командированные в Институт на курсы усовершенствования, знакомились с работой молочной кухни и лаборатории, слушали лекции о достижениях Института в области вскармливания детей грудного возраста [11]. Результатом научной и организационной деятельности ученых ГНИОММ по разработке основ рационального вскармливания детей стало широкое распространение в 20–30-е гг. по всей стране молочных

Таблица 1. Количество мест в яслях в Российской Советской Федеративной Социалистической Республике (РСФСР) и Куйбышеве

Наименование учреждения	РСФСР		Куйбышев	
	1932 г.	1933 г.	1932 г.	1933 г.
Ясли постоянные	128 163	189 632	5119	6056
Ясли постоянные в колхозах и совхозах	102 690	277 808	4813	4827
Сезонные ясли в колхозах и совхозах	1 424 753	3 146 200	184 885	294 000

Таблица 2. Медицинское обслуживание в ясельных учреждениях в Средневолжском крае (1933/1934 г.)

Куйбышев	Сельские поселения
<ul style="list-style-type: none"> Ясли обслуживались врачом-совместителем, прикрепленным из лечебного учреждения, и медицинскими сестрами Большинство яслей располагало комнатами-изоляторами для заболевших детей Введена систематическая профилактика против оспы, дифтерии, скарлатины и кори В некоторых яслях были налажены оздоровительные мероприятия в летних и зимних условиях 	<ul style="list-style-type: none"> В большинстве районов сезонные ясли посещались медицинским работником не реже 1 раза в нед, и все дети перед приемом проходили медицинский осмотр Организовано 15 яслей, где проводили лечение трахоматозным детям При вспышках инфекций и желудочно-кишечных заболеваний организовывались ясли-изоляторы

кухонь. Был создан еще один успешный организационный инструмент по борьбе с детской смертностью [1].

Молочная кухня Куйбышевского института ОММ вошла в структуру детского сектора. Ее помещение состояло из 5 комнат с немеханизированным оборудованием. Она обеспечивала питанием госпитализированных детей грудного возраста и района, обслуживаемого консультацией. На основании требований из отделений и рецептов консультации на молочной кухне проводилась ежедневная запись в дневнике, составлялась суточная ведомость, в которую заносили расчеты количества смесей на каждого ребенка, а также регистрировали учет полученного цельного молока, соков, прикормов. С целью улучшения качества продукции заключались договоры с колхозами и совхозами для снабжения яслей продуктами; при яслях и домах ребенка организовывали подсобные хозяйства. На молочной кухне готовили около 20 видов смесей, соки, каши, кисели, супы, делали продукцию по рецептам детской консультации. В 1931 г. было отпущено 126 000 порций, в 1933 — 301 000. Снижение в 1934 г. производства детского питания (150 000 порций) произошло из-за сокращения числа детей в физиологическом отделении и ликвидации патроната [12].

Молочная кухня осуществляла методическую работу, консультации и инструктаж по организации детского питания в области, выполняла научные исследования, занималась подготовкой кадров. В штате молочной кухни состояли медицинские сестры со специальной подготовкой и большим практическим стажем.

В структуру Центрального института ОММ входил социально-правовой кабинет (заведующая С. Е. Копелянская), в котором оказывали юридическое содействие беременным женщинам и матерям. Им предоставлялась не только правовая, но и материальная помощь через советы социальной помощи или комиссии оздоровления труда и быта. В 1933 г. в ЦНИОММ разработали утвержденное НКЗ «Положение о социально-правовых кабинетах», которые внедрялись в детских консультациях по всей стране [9].

Социально-правовой кабинет в Институте ОММ г. Куйбышева открылся в конце 1931 г. Основной задачей кабинета являлось оказание социально-бытовой помощи женщинам и детям (табл. 3) [10].

Проблема кадров была самым узким местом в работе ОММ. Индустриализация страны и коллективизация сельского хозяйства требовали создания мощной базы для развития учреждений ОММ как в городе, так и на селе. В связи с этим резко возросла потребность в квалифицированных работниках — организаторах детского здравоохранения, врачах, сестрах по уходу за детьми, акушерах. В рамках педагогической деятельности преподаватели кафедр ГНИОММ готовили аспирантов и интернов для научной и научно-практической работы; штатных и сверхштатных ординаторов в трехгодичной ординатуре.

По окончании учебы высококвалифицированные специалисты направлялись на периферию для работы в учреждениях ОММ. В Институт направлялись также врачи-стажеры из провинции для изучения проблем раннего детского возраста и организации ОММ на местах. Кроме того, приезжали врачи в женские отделения. Курсы для среднего медперсонала при Московском институте были реорганизованы в Центральный медицинский техникум для подготовки акушерок и медицинских сестер по ОММ [13].

Проблемная ситуация требовала от периферических научно-исследовательских институтов ОММ активности в этом направлении. Институт ОММ г. Куйбышева занимался подготовкой и повышением квалификации кадров ОММ. Он проводил краткосрочные циклы, декадни, организовывал работу врачей и специалистов среднего звена на рабочих местах в Институте, служил базой для учебной и производственной практики студентов медицинского института, медицинского техникума, а также для слушательниц ясельных работников и районных инструкторов по ОММ. Переподготовка врачей осуществлялась в форме стажировки и интернатуры. Значение Института ОММ особенно возросло с момента, когда он стал единственной клинической базой кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии Самарского медицинского института. Один раз в месяц проводились расширенные межрайонные конференции. На совещаниях в присутствии патологоанатома слушали доклады обо всех случаях летальных исходов. На этих форумах присутствовали врачи и медицинские сестры из лечебных учреждений, откуда поступали пациенты. В Институте проходили занятия в виде кружка для акушерок и медицинских сестер сети ОММ [10].

Исключительное значение в развитии государственной системы ОММ сыграла организационно-методическая работа ЦНИОММ. Одной из ее эффективных форм стали экспедиции с выездом непосредственно в колхозы и на промышленные предприятия строившихся городов. С 1931 г. Центральный институт направлял на периферию экспедиции сотрудников для оказания помощи в организации учреждений ОММ на местах, проведения лечебно-профилактической и санитарно-просветительной работы [9].

Институт ОММ г. Куйбышева проводил многочисленные мероприятия в области практической организационно-методической деятельности в сети ОММ всего региона, систематически осуществлял руководство ее работой. В целях улучшения качества функционирования учреждений охраны материнства и детства Институт проводил в крае инструктаж и обследование, выявляя недочеты в работе [10].

Благодаря деятельности научных, клинических, лабораторно-диагностических и организационно-методических подразделений Центрального института ОММ, экспериментальным и клиническим исследованиям по изучению

Таблица 3. Деятельность Института ОММ г. Куйбышева в социально-правовом поле в 1932/1933 г.

Наименование работ	1932 г.	1933 г.
Установление отцовства	17	15
Выплата алиментов, связанных с отцовством	17	-
Споры о ребенке и плохом обращении с ним	5	8
Усыновление, опека, патронаж	54	130
Споры об имуществе	8	5
Решение семейных конфликтов	12	18
Помощь деньгами	22	187
Помощь продуктами	42	-
Устройство детей в учреждения	132	148
Устройство на работу	293	540

Таблица 4. Динамика показателей летальности в отделениях ГНИОММ

Заболевание/ Состояние	Динамика показателей летальности		Примечания
	Год		
Пневмония	1930 г. — 68%	1932 г. — 35%	Борисов С.П., Гамбург Р.Л. О заболеваемости пневмониями детей раннего возраста. Сборник трудов, посвященных 35-летию научной деятельности профессора Г.Н. Сперанского. М.-Л. 1934. С. 138.
Корь	1932 г. — 43,2%	1935 г. — 17,5%	Суржанская П.Л. Принципы госпитализации кори и ее трудности. Сборник научных трудов ЦНИИОММ «Проблема кори на современном этапе». М.-Л.: Биомедгиз. 1936. С. 153.
Дизентерия	1937–1940 гг. Летальность снизилась в 10 раз с началом использования сульфаниламидов		Доброхотова А.И. Острые инфекционные заболевания. Юбилейный сборник «XXV лет Института педиатрии (1922–1947)». М.: Изд-во АМН СССР. 1947. С. 66.
Недоношенность	1921 г. — 52,5%	1948 г. — 7,8%	Кравец Э.М. Недоношенные дети. Особенности их развития и течения заболеваний. М.: Медгиз. 1950. С. 23.

организма матери и ребенка «в здоровом и больном состоянии», разработке методов вскармливания и новых детских питательных смесей, созданию классификаций острых и хронических расстройств пищеварения, различных форм пневмонии, апробации и внедрению лекарственных средств, в частности сульфаниламидов впервые в отечественной педиатрии у детей раннего возраста, удалось добиться значительного снижения ранней смертности среди недоношенных, пациентов с расстройствами питания, острыми желудочно-кишечными заболеваниями, пневмонией, туберкулезом, врожденным сифилисом, детскими инфекциями и другой патологией (табл. 4)¹.

Косвенно об успехах работы Куйбышевского краевого института ОММ можно судить по следующим показателям. Если уровень смертности в городе в 1922 г. равнялся 46,3%, то в 1929 г. (открытие Института) — 29,2%, а через год его работы — 25,8% [14]. Летальность среди детей с инфекционными заболеваниями педиатрического сектора составила в 1930 г. 24,3% к числу поступивших в Куйбышевский институт ОММ, 20,4% — в 1931, 18,5% — в 1932. Повышение показателя смертности в 1933 г. до 28,2% можно объяснить массовым голодом в Поволжье в тот период времени. Смертность в Куйбышевской области снизилась с 23,8 в 1936 г. до 20,4% в 1940 [15]. В родильном доме Института ОММ

Куйбышева в 1930 г. мертворождаемость составила 0,7%, в 1939 — 0,28% [16].

Анализируя роль Центрального и Куйбышевского институтов ОММ в становлении государственной системы охраны здоровья населения страны, подчеркнем, что в рассматриваемые 1922–1940 гг. оба учреждения выполнили все поставленные цели и задачи, организовав ежедневную борьбу с заболеваемостью и смертностью среди матерей и детей младенческого и раннего возраста. В стенах этих научно-исследовательских учреждений проводились экспериментальные и клинические исследования по изучению организма матери и ребенка, а также выявленной у них патологии. Научные работники ГНИОММ разрабатывали современные для своего времени научные методы и практические мероприятия по охране здоровья женщин и детей, эффективно внедряя их в медицинскую практику на периферии, в том числе в Куйбышеве. В итоге, благодаря ведущей роли ГНИОММ как головного педиатрического учреждения и Куйбышевского института ОММ как одного из периферических учреждений удалось добиться значительного снижения младенческой смертности среди недоношенных, младенцев с расстройствами питания, острыми желудочно-кишечными заболеваниями, пневмонией, туберкулезом, врожденным сифилисом, детскими инфекциями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов АА, Шер СА. История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (1763–2013). М.: ПедиатрЪ. 2013. 468 с.
2. ГАРФ. Фонд А-482. Наркомат здравоохранения РСФСР. Описание 10, дело 1157, л. 48–69.
3. Конюс ЭМ. Пути развития советской охраны материнства и младенчества. Под ред. В.П. Лебедевой и Г.Н. Сперанского. М. 1954. С. 212–213.
4. ЦГАСО Ф. Р-4219. Описание 1, ед. хр. 4 А, л. 1–2.
5. ГАРФ. Фонд А-482. Наркомат здравоохранения РСФСР. Описание 1, дело 710, л. 201–219.
6. Куйбышевский краевой научно-практический институт охраны материнства и младенчества, 1934. Сб. статей. Под ред. ЯА Теплоухова. Куйбышев: Изд-во Куйбышевского краевого института охраны материнства и младенчества. 1935. Вып. IV. С. 1–14.
7. ЦГАСО Ф. Р-4219. Описание 1, ед. хр. 1, л. 1–7.
8. Охрана материнства и младенчества в СССР: пособие для врачей и работников по охране материнства и младенчества. Под ред. ВМ Курзон. Самара: Губиздат. 1926. Вып. VIII. С. 4–10.
9. Альбицкий В.Ю., Баранов АА, Шер СА. Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (1922–1940). М.: ПедиатрЪ. 2013. Вып. IV. 96 с.
10. ЦГАСО Ф. Р-4219. Описание 1, ед. хр. 3 А, л. 1–6.
11. Жорно Я.Ф. Молочная кухня для вскармливания грудных детей. М. 1927. С. 7.
12. ЦГАСО Ф. Р-4219. Описание 1, ед. хр. 4, л. 1–14.
13. Лебедева В.П. Охрана материнства и младенчества в стране Советов. М.-Л.: Государственное медицинское изд-во. 1934. С. 26–39.
14. ЦГАСО Ф. Р-342. Описание 1, ед. хр. 8, л. 104.
15. ЦГАСО Ф. Р-4219. Описание 1, ед. хр. 13, л. 5,6.
16. ЦГАСО Ф. Р-4054. Описание 1, ед. хр. 85, л. 11, 12.

¹ Шер С.А. Научный центр здоровья детей: этапы формирования, роль в создании государственной системы охраны здоровья детей и развитии педиатрической науки в России. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М., 2015. 46 с.

М.Ю. Каган

Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей

Контактная информация:

Каган Михаил Юдович, врач-нефролог высшей категории, педиатр высшей категории отделения гастроэнтерологии и нефрологии ОДКБ г. Оренбурга

Адрес: 460000, Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3, тел.: +7 (3532) 57-20-04, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Статья поступила: 10.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Острый постстрептококковый гломерулонефрит, являясь одним из самых частых гломерулонефритов в детском возрасте, продолжает оставаться серьезной проблемой для педиатров и детских нефрологов в различных странах мира. Заболевание обусловлено предшествующей стрептококковой инфекцией, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А. Нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса и стрептококковый пирогенный экзотоксин В считаются основными нефротропными антигенами. Клинические признаки заболевания могут варьировать от бессимптомной микрогематурии до развернутой картины острого нефритического синдрома (отеки, макрогематурия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность). Основными лабораторными признаками острого постстрептококкового гломерулонефрита являются изменения в общем анализе мочи (дисморфные эритроциты, протеинурия различной степени выраженности, эритроцитарные цилиндры, сегментоядерные нейтрофилы), увеличение титра антистрептококковых антител и гипокомплементемия. Лечение больных в основном симптоматическое и направлено, прежде всего, на ликвидацию гипervолемии и ее осложнений (отеки, артериальная гипертензия). В этой ситуации наиболее эффективными препаратами являются петлевые диуретики и антигипертензивные средства. Прогноз у детей в основном благоприятный. В обзоре проанализированы современные представления о патогенезе, клинической картине, диагностике, лечении и прогнозе острого постстрептококкового гломерулонефрита.

Ключевые слова: дети, острый постстрептококковый гломерулонефрит, патогенез, лечение, прогноз.

(Для цитирования: Каган М.Ю. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497)

ВВЕДЕНИЕ

Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) привлекает внимание педиатров и детских нефрологов как заболевание, встречающееся в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек в различных регионах Российской Федерации. Являясь одним из осложнений стрептококковой инфекции, ОПСГН был впервые описан более 200 лет назад у больного в периоде реконвалесценции скарлатины, и эта публикация — одна из самых ранних в истории клинической нефрологии [1]. ОПСГН — иммунопатологическое состо-

яние. Пиогенный стрептококк никогда не высевается из мочи пациентов, однако некоторые его антигены могут длительно сохраняться в крови или фиксироваться в почечной ткани и вызывать образование повреждающих клубочки иммунных комплексов. Нефротропные иммунные комплексы могут формироваться в крови или *in situ*, т.е. непосредственно в мезангиуме, и/или в гломерулярной базальной мембране [2]. ОПСГН имеет сходство с гломерулонефритом при экспериментальной сывороточной болезни и в большинстве случаев протекает как болезнь «одного выстрела» (не имея склонно-

M.Yu. Kagan

Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children

Acute post-streptococcal glomerulonephritis is the most common form of glomerulonephritis in children, continues to be a major concern for pediatricians and nephrologists worldwide. The disease is caused by prior streptococcal infection caused by β -hemolytic streptococcus of A group. Nephritis-associated plasmin receptor and streptococcal pyrogenic exotoxin B are considered to be major renotropic antigens. Clinical findings of the disease can vary from asymptomatic gross hematuria to the full-blown acute nephritic syndrome (edema, gross hematuria, hypertension, renal failure). The main laboratory findings of acute post-streptococcal glomerulonephritis include an abnormal common urine analysis (dysmorphic erythrocytes, varying degrees of proteinuria, red blood cell casts, and segmentonuclear neutrophils), an elevated titer of antibodies to antistreptococcal antigens, and hypocomplementemia. Treatment of patients is mainly supportive and is focused upon the elimination of hypervolemia and its complications (edema, hypertension). In this situation, the most effective agents are loop diuretics and antihypertensive agents. The prognosis in children is generally favourable. The review analyses the current understanding of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of acute post-streptococcal glomerulonephritis.

Key words: children, acute post-streptococcal glomerulonephritis, pathogenesis, treatment, prognosis.

(For citation: Kagan M.Yu. Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (1): 25–32. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1497)

сти к длительному сохранению активности и рецидивам) с элиминацией в течение нескольких недель стрептококкового антигена и недолгой экспозицией повреждающих гломерулы иммунных механизмов [3]. Прогноз обычно благоприятный. Однако у некоторых пациентов заболевание может сопровождаться образованием полулуний (экстракапиллярная пролиферация) и приобретать черты быстро прогрессирующего гломерулонефрита. В этих случаях после купирования острого эпизода возможно развитие прогрессирующей хронической болезни почек вследствие необратимого повреждения значительного числа клубочков [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОПСГН вместе с острой ревматической лихорадкой относится к негнойным осложнениям стрептококковой инфекции, однако существенные эпидемиологические и клинические отличия этих двух заболеваний привели к формированию концепции о существовании различных ревмато- и нефритогенных штаммов стрептококка [5]. В отличие от ревматической лихорадки ОПСГН рецидивирует крайне редко, что, вероятно, объясняется формированием длительного иммунитета к нефротропным антигенам и делает потенциально возможной разработку эффективной вакцины [6]. ОПСГН встречается повсеместно и является самым частым гломерулонефритом детского возраста. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируют около 470 тыс. новых случаев заболевания, из которых 400 тыс. приходится на детский возраст, причем 97% всех пациентов проживают в странах с низким уровнем экономического развития, где распространено стрептококковое импетиго [7]. В этих странах ежегодно регистрируют от 9,5 до 28,5 случаев ОПСГН на 100 тыс. населения, тогда как в экономически развитых странах распространенность заболевания не превышает 0,3 случаев на 100 тыс. населения [7]. Снижение частоты и уменьшение степени тяжести болезни в индустриальных странах, по-видимому, связано с рядом факторов, включая снижающее контагиозность возбудителя антибактериальное лечение стрептококковых инфекций, более высокий санитарно-гигиенический уровень, широкое распространение фторирования воды, обладающее бактерицидным действием в отношении *Streptococcus pyogenes* [8]. В основном заболевают дети в возрасте от 4 до 14 лет; у взрослых заболеваемость выше в пожилом возрасте [7]. У мужчин ОПСГН встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [7]. Низкий уровень жизни и плохие жилищно-коммунальные условия являются факторами, способствующими циркуляции стрептококка, в связи с чем ОПСГН чаще поражает детей из бедных, многодетных, социально неблагополучных семей [7]. При этом пациенты из маргинальных слоев населения нередко имеют сопутствующие заболевания — анемию, глистную инвазию или чесотку [9].

ОПСГН может встречаться в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек. Хорошо изучены и описаны в прошлом эпидемии ОПСГН у детей с пиодермией в индейских резервациях в Миннесоте (США), в Порт-оф-Спейн (Тринидат и Тобаго), в районе озера Маракайбо (Венесуэла) [10–12]. Риск развития гломерулонефрита в период эпидемических вспышек варьирует от 5% при фарингеальной стрептококковой инфекции до 25% при пиодермии [12]. ОПСГН после стрептодермии чаще встречается летом, в то время как после фарингеальной инфекции — чаще зимой. Подобной сезонной вариативности не отмечается в странах с тропическим климатом

[12]. В 1998 г. в Бразилии возникла необычная вспышка ОПСГН в результате заражения β -гемолитическим стрептококком группы С (*Streptococcus zooepidemicus*) при употреблении в пищу непастеризованных молочных продуктов от коров, страдающих маститом. Среди пациентов преобладали взрослые. Предшествующий гломерулонефриту инфекционный процесс характеризовался лихорадкой, миалгией, увеличением шейных лимфатических узлов и головной болью [13].

ЭТИОЛОГИЯ

В большинстве случаев ОПСГН развивается после стрептококковых инфекций, вызванных нефритогенными штаммами β -гемолитического стрептококка группы А. Наиболее часто это фарингеальная локализация (фарингит, ангина, скарлатина) или стрептодермия, но возможны и другие варианты инфекционного процесса: отит, лимфаденит и др. Нефротропные серотипы этого вида стрептококка включают М-типы 1, 2, 3, 4, 12, 18, 25, 31, 49, 52, 55, 56, 57, 59, 60 и 61 [14].

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время выдвинуты 3 основные гипотезы патогенеза ОПСГН. Так, предполагается, что развитие болезни происходит в результате отложения в гломерулах циркулирующих иммунных комплексов, в состав которых входит стрептококковый антиген [15]. Вторая гипотеза предполагает возможную первичную фиксацию стрептококкового антигена в гломерулярной базальной мембране и/или мезангиуме с последующим образованием иммунных комплексов *in situ* [15]. Третье предположение относительно патогенеза ОПСГН основывается на фиксации стрептококкового антигена в почечной ткани с развитием феномена молекулярной мимикрии с перекрестным взаимодействием антител с гломерулярными структурами [16].

Принято считать, что исходным звеном в цепи патологических реакций, вызывающих развитие ОПСГН, является так называемый нефротропный антиген [15]. На протяжении многих лет эту роль при ОПСГН отводили М-протеину. В последние годы активно обсуждается значение таких антигенов стрептококка, как нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса (англ. nephritis-associated plasmin receptor, NAPIr) [17], стрептококковый пирогенный экзотоксин В (SpeB) и его предшественник зимоген [18]. Доказано, что эти протеины обладают аффинностью к гломерулярным структурам, индуцируют альтернативный путь активации компонента, усиливают экспрессию молекул клеточной адгезии, связываются с плазмином и увеличивают его протеолитическую активность [17, 18]. Антитела к NAPIr и SpeB обнаруживают у пациентов с ОПСГН как в острой фазе заболевания, так и на протяжении длительного времени после ремиссии [17, 18]. Нельзя исключить возможность того, что в различных географических зонах и у различных пациентов за развитие ОПСГН могут быть ответственны разные антигены стрептококка [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классический вариант ОПСГН обычно возникает внезапно, с развитием острого нефритического синдрома (гематурия, отеки, артериальная гипертензия, азотемия) через определенный период времени после перенесенной стрептококковой инфекции. Длительность этого периода, обычно называемого латентным, зависит от варианта инфекции и составляет 1–3 нед после фарингита и 3–6 нед после пиодермии. Отсутствие

латентного периода или его продолжительность, не превышающая нескольких дней, особенно после фарингита, заставляют предположить «синфарингитный» синдром, характерный для IgA-нефропатии [4, 9]. Степень проявлений клинических симптомов ОПСГН может быть различной, варьируя в диапазоне от субклинических форм, протекающих с изолированными изменениями в моче, до развития синдрома быстропрогрессирующего гломерулонефрита [19].

Самыми первыми симптомами, вызывающими беспокойство, обычно являются отеки. Отеки отмечаются в 90% случаев. Они начинаются на лице, но могут иметь и значительное распространение с развитием асцита и гидроторакса, что наиболее часто наблюдается у детей дошкольного возраста [4, 9].

Гематурия встречается у всех больных с ОПСГН, но макрогематурия отмечается только в половине случаев. При этом обнаруживается мутная моча, обычно имеющая темно-коричневый цвет, описываемый многими авторами как подобный цвету кока-колы. Такая окраска связана с изменением цвета гемоглобина в кислой моче. Реже, при щелочной реакции, моча приобретает красный цвет и имеет вид «мясных помоев». Протеинурия в первые дни болезни присутствует у всех больных. Около 2–4% пациентов развивают протеинурию нефротического уровня и выраженную гипоальбуминемию [12].

Артериальная гипертензия встречается более чем у 75% пациентов. Она обычно наиболее выражена в дебюте болезни, а в период увеличения диуреза постепенно снижается, и артериальное давление нормализуется [20].

Гипертоническая энцефалопатия встречается у 5% детей и является грозным осложнением раннего периода ОПСГН. При этом отмечаются головная боль, рвота, расстройство зрения с возможным развитием потери сознания и судорог [20].

При тяжелом ОПСГН обязательно развивается острое повреждение почек с повышением содержания мочевины и креатинина сыворотки и значительным нарушением экскреции воды и натрия [21]. Именно возрастание объема внеклеточной жидкости вызывает такие проявления болезни, как отеки, артериальную гипертензию, застойную сердечную недостаточность с одышкой, увеличением размеров сердца, гепатомегалией, набуханием шейных вен и рентгенологическими изменениями в легких. Задержка воды и натрия не может быть объяснена только снижением клубочковой фильтрации, и в прошлом ее пытались связать с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако эти взгляды были полностью опровергнуты в последние десятилетия, когда, напротив, было доказано снижение концентрации как ренина, так и альдостерона сыворотки [21, 22] и повышение уровня предсердного натрийуретического фактора [23]. Стало очевидно, что эти изменения носят вторичный, адаптивный к гиперволемии характер, а ретенция воды и натрия имеет первичную ренальную природу. В настоящее время предполагается, что при остром нефритическом синдроме возникает усиление независимой от антидиуретического гормона и альдостерона дистальной канальцевой реабсорбции воды и натрия вследствие выделения ряда эндотелиальных и мезангиальных факторов, нарушения баланса аутокоидов (простагландинов, кининов, оксида азота) и гиперэкспрессии натриевых каналов [24]. Развитие выраженной гиперволемии может приводить у части больных (особенно с сопутствующим заболеванием сердца) к появлению симптомов острой сердечной недостаточности (кардиаль-

ная астма, отек легких), обусловленных застоем крови в малом круге кровообращения [20].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Тяжесть морфологических изменений почечной ткани может быть различной и обычно коррелирует со степенью клинических проявлений. Световая микроскопия выявляет диффузный пролиферативный гломерулонефрит с выраженной эндокапиллярной пролиферацией и лейкоцитарной инфильтрацией капиллярных петель с преобладанием нейтрофилов. Окраска трихромом по Массону может обнаружить субэпителиальные депозиты по типу «горбов». Формирование полулуний — редкое, но возможное проявление этой формы гломерулонефрита, связанное с худшим прогнозом болезни [25].

Иммунофлуоресцентная микроскопия демонстрирует преобладающее гранулярное свечение IgG и C₃ в мезангиуме и капиллярной стенке. Наиболее типичные признаки обнаруживаются при электронной микроскопии, которая выявляет куполообразные субэпителиальные электронно-плотные депозиты, называемые «горбами». Наряду с этим в большинстве случаев имеются и мелкие субэндотелиальные депозиты [25].

ДИАГНОСТИКА

ОПСГН может быть с большой вероятностью заподозрен на основании клинических данных, когда острый нефритический синдром сочетается с признаками недавней стрептококковой инфекции. Наряду с анамнезом, о перенесенной инфекции могут свидетельствовать остаточные явления стрептодермии, регионарный лимфаденит, шелушение кожи после скарлатины. В идеале при фарингите необходимо иметь бактериологическое подтверждение, выделив чистую культуру стрептококка из зева. На практике это получается редко, а в момент развития ОПСГН выделить культуру из зева удается уже только в 20–25% случаев [26]. С другой стороны, стрептококковое импетиго может быть диагностировано клинически, без взятия посева из раны. Нужно иметь в виду, что высеv патогенного стрептококка из зева или с поверхности кожи нельзя трактовать изолированно от клинических симптомов и считать абсолютным доказательством перенесенной инвазивной инфекции, т.к. бактерионосительство стрептококка достаточно распространено в популяции [27]. Именно поэтому необходимость бактериологического подтверждения необязательна для диагностики ОПСГН [26, 27].

Получить доказательства предшествовавшей стрептококковой инфекции возможно при помощи ряда других лабораторных тестов. Повышение титров антистрептококковых антител в сыворотке является одним из критериев, свидетельствующих о, вероятно, недавно перенесенной инфекции. Наиболее часто в клинической практике используют определение титра антистрептолизина O (АСЛ-О), который достигает пика приблизительно через 2–4 нед после эпизода фарингита и остается увеличенным в течение нескольких месяцев, поэтому его нарастание в динамике имеет диагностическое значение [28]. Однако некоторые обстоятельства ограничивают диагностические возможности этого теста. Прежде всего, титр АСЛ-О в клинической практике обычно исследуется однократно, в момент начальной презентации ОПСГН. Этот период может оказаться слишком ранним для достижения пика титра, в результате чего может быть получен ложноотрицательный результат [28]. Кроме того, титр АСЛ-О может оказаться в пределах нормы у пациентов, которым проводили антибактериальную

терапию, что делает его менее чувствительным [28]. Титр АСЛ-О часто не повышается при кожной стрептококковой инфекции, т.к. липиды кожи препятствуют попаданию стрептолизина в циркуляцию [28], поэтому существенную диагностическую ценность наряду с АСЛ-О представляет исследование титров других антистрептококковых антител. Это повышает и чувствительность и специфичность серологической диагностики [28]. Например, в отличие от титра АСЛ-О увеличение концентрации анти-ДНКазы В наблюдается не только при стрептококковом фарингите, но и при пиодермии [28].

Вероятно, наибольшую ценность в диагностике ОПСГН имеет определение концентрации в сыворотке C_3 -фракции комплемента. Снижение содержания C_3 отмечается более чем в 90% случаев [27, 29], причем оно возникает даже на несколько дней раньше развития острого нефритического синдрома и персистирует в течение 4–8 нед. Гипокомplementемия сама по себе не является патогномоничной для ОПСГН, т.к. встречается и при некоторых других гломерулонефритах [29]. Однако транзиторная гипокомplementемия характерна и почти патогномонична для ОПСГН. К сожалению, в момент начальной клинической презентации еще неизвестно, окажется ли снижение C_3 транзиторным. Диагностическая ценность этого теста значительно возрастает, когда одновременно определяется титр C_4 -фракции комплемента [26, 27, 29]. При ОПСГН существенно преобладает альтернативный путь активации системы комплемента, поэтому снижение концентрации C_3 происходит на фоне нормальных значений уровня C_4 , что помогает отличить ОПСГН от ряда других гломерулонефритов [29].

При ОПСГН у всех больных имеются изменения в анализах мочи с обязательным присутствием гематурии и протеинурии. Часто обнаруживают эритроцитарные цилиндры и лейкоцитурию. С помощью фазово-контрастной микроскопии можно идентифицировать дисморфные эритроциты, указывающие на гломерулярное происхождение гематурии [26].

В клиническом анализе крови нередко регистрируют умеренный лейкоцитоз, обычно вторичный по отношению к недавней инфекции. Содержание тромбоцитов может быть несколько снижено в результате гемодилюции, но значение менее 50×10^9 /л должно настораживать и заставлять искать другую причину тромбоцитопении. Концентрация гемоглобина также может быть умеренно снижена. У 30% пациентов она может снижаться ниже 100 г/л, но уровень менее 80 г/л крайне редок и не может быть объяснен одной только гиперволемией [29].

Уровень электролитов сыворотки крови обычно остается нормальным, хотя вследствие гемодилюции возможно развитие гипонатриемии [29]. При значительной почечной недостаточности могут развиваться гиперкалиемия и ацидоз (выделительный почечный). У 2/3 пациентов возрастает концентрация мочевины крови, в то время как увеличение содержания креатинина отмечают только в 20% случаев [29]. При значительном увеличении концентрации креатинина (более 50% от верхней границы нормы) его уровень необходимо определять каждые 12 ч, т.к. развитие быстро прогрессирующего варианта ОПСГН требует ранней диагностики и неотложных действий [29].

Для подтверждения диагноза в большинстве случаев не требуется выполнения биопсии почки. Тем не менее

она может быть показана при нетипичном ОПСГН, например, когда имеется нормальный уровень C_3 или развивается нефротический синдром [26, 27, 29]. При прогрессирующем увеличении концентрации креатинина и развитии тяжелой олигурии могут возникнуть показания для проведения неотложной нефробиопсии с целью ранней идентификации клинико-морфологического варианта быстро прогрессирующего гломерулонефрита и своевременного назначения адекватной терапии [26, 27, 29].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику болезни следует проводить с рядом других гломерулопатий детского возраста, которые характеризуются острым нефритическим синдромом или синдромом гематурии, включая IgA-нефропатию, иммунокомплексный мембранопрлиферативный гломерулонефрит, C_3 -гломерулопатию, синдром Альпорта, другие формы постинфекционного гломерулонефрита. В перечень для дифференциальной диагностики должны быть включены и вторичные гломерулонефриты: люпуснефрит, нефрит при геморрагическом васкулите, болезнь Гудпасчера, нефрит при АНЦА-васкулите¹. Большое значение в этом плане имеет тщательно собранный анамнез и физикальный осмотр.

Одним из основных, требующих особого уточнения моментов является вопрос о заболеваниях, перенесенных в течение нескольких недель, предшествующих началу гломерулонефрита. Это необходимо для того, чтобы установить вероятность недавней стрептококковой инфекции, которая могла быть не диагностирована или принята за острую респираторную инфекцию. Важно отметить, что обнаружение в анамнезе перенесенной инфекции может иметь место при ряде других гломерулонефритов, т.к. инфекция является универсальным триггером любой иммуноопосредованной патологии [30].

При объективном осмотре могут быть обнаружены симптомы, заставляющие усомниться в диагнозе ОПСГН — язвы в полости рта, длительный кашель, гемофтиз, абдоминальная боль, диарея, артралгии, артрит, высыпания на коже. Очень важно при изучении семейного анамнеза расспросить о наличии у близких родственников заболеваний почек, аутоиммунных болезней, глухоты, хронической почечной недостаточности. Одним из главных диагностических тестов, необходимых для дифференциальной диагностики гломерулонефритов, служит определение в сыворотке крови содержания C_3 и C_4 . Выявление гипокомplementемии с выраженным снижением C_3 при нормальном C_4 значительно сужает круг дифференциально-диагностических мероприятий. Подобные признаки не характерны для таких заболеваний, как IgA-нефропатия, нефрит при геморрагическом васкулите и других системных васкулитах, нефрит при антителах к гломерулярной базальной мембране [29]. При системной красной волчанке активация системы комплемента происходит по классическому пути с выраженной депрессией как C_3 , так и C_4 . Однако другие постинфекционные гломерулонефриты также могут сопровождаться схожими с ОПСГН изменениями в системе комплемента, и в этой ситуации очень важно определить характерный и обязательный для ОПСГН латентный период — промежуток времени между инфекционным эпизодом и дебютом гломерулонефрита. В отличие от ОПСГН многие дру-

¹ АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

гие постинфекционные гломерулонефриты (нефрит при инфекционном эндокардите, шунт-нефрит и т.д.) возникают при еще сохраняющихся инфекционных проявлениях, например, таких, как лихорадка. В подобных ситуациях при отсутствии латентного периода и сохраняющейся активности инфекционного процесса с продолжающейся экспозицией антигена обычно присутствует достаточно выраженная активация системы комплемента по классическому пути с потреблением и снижением как C_3 , так и C_4 , что нехарактерно для ОПСГН [29].

В отдельных случаях возникает необходимость в посеве крови на стерильность, исследовании маркеров воспаления, эхокардиоскопии. Большие диагностические трудности могут возникать при атипичном затяжном течении ОПСГН с длительным сохранением нефритической активности или при длительном, более 8 нед, снижении уровня C_3 . В подобных ситуациях в большинстве случаев необходимо проведение нефробиопсии с морфологической верификацией диагноза [29].

ЛЕЧЕНИЕ

Теоретически можно было бы предположить, что раннее применение антибиотиков для лечения стрептококковой инфекции должно сократить экспозицию стрептококковых антигенов и таким образом уменьшить степень иммунного ответа. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что таким способом можно предотвратить развитие ОПСГН. В Кохрановском обзоре по лечению острой стрептококковой фарингеальной инфекции проанализированы результаты 17 исследований, в которых тестировалась эффективность 5–10-дневных курсов лечения пенициллинами и цефалоспоридами. Была подтверждена важность полноценного антибактериального лечения как для смягчения симптомов текущего инфекционного процесса, так и для профилактики большинства осложнений стрептококковой инфекции, включая острую ревматическую лихорадку. Однако не было получено статистически значимых подтверждений профилактического действия этой терапии в отношении развития ОПСГН [31].

В настоящее время не существует терапевтических средств, способных повлиять на патогенетические механизмы ОПСГН. Отсутствуют доказательства эффективности иммуносупрессивной терапии, показанием для которой может быть только развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита [32, 33]. В связи с этим лечение ОПСГН заключается в эрадикации инфекции и лечении острого нефритического синдрома. Антибактериальная терапия показана вне зависимости от сохранения симптомов активной инфекции к моменту диагностики гломерулонефрита, т.к. даже у пациентов с купированием инфекционного процесса может сохраняться длительное носительство патогенного стрептококка, и они могут представлять эпидемиологическую опасность [32]. У таких больных в большинстве случаев достаточно пероральной терапии антибиотиками пенициллинового ряда в течение 7–10 сут [32, 33]. При аллергии к пенициллинам назначают макролиды [33].

Лечение острого нефритического синдрома направлено на купирование основных его симптомов (отеков, гипертензии, гиперкалиемии, почечной недостаточности), которые особенно выражены в первые дни болезни и обычно кратковременны. Степень тяжести этих симптомов может быть различной, и при этом необходим тщательный контроль их динамики. Поскольку отеки и артериальная гипертензия при ОПСГН в первую очередь обусловлены задержкой воды и натрия, лече-

ние следует начинать с ограничения приема жидкости и соли [33], а также с назначения диуретической терапии [33]. Наиболее эффективны в этой ситуации петлевые диуретики, хотя при скорости клубочковой фильтрации более 30 мл/мин достаточно эффективны и тиазидные диуретики [29, 33]. Необходимо избегать назначения калийсберегающих диуретиков в связи с существующим риском развития гиперкалиемии. Если диуретическая терапия оказывается недостаточной для контроля артериального давления, должны быть назначены блокаторы кальциевых каналов или β -блокаторы [29, 33]. Блокаторы кальциевых каналов могут способствовать задержке жидкости и отекам, поэтому при ОПСГН они должны применяться только в сочетании с диуретиками [29]. β -Блокаторы могут вызывать гиперкалиемию, и поэтому при их использовании необходим тщательный лабораторный мониторинг [29]. Применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина при ОПСГН следует с осторожностью. Теоретически они не должны быть эффективны при гиперволемии, т.к. у таких пациентов отмечаются низкие уровни ренина и альдостерона в сыворотке. Тем не менее интравенное содержание ренина при ОПСГН, вероятно, повышено [33], и эти препараты оказывают достаточный антигипертензивный эффект. Однако их обычно не используют ввиду риска возникновения гиперкалиемии и снижения скорости клубочковой фильтрации [29, 33]. Для контроля гиперкалиемии обычно достаточно ограничить прием калия с пищей на протяжении нескольких дней и применить диуретики [29, 33].

При развитии неконтролируемой гиперкалиемии, гиперволемии с угрозой отека легких или при значительном (более 35 ммоль/л) увеличении концентрации мочевины сыворотки необходимо проведение диализа [29, 33]. Потребность в диализе при ОПСГН возникает редко, и обычно на короткий период времени до появления начальных признаков ослабления активности болезни. При сохранении тяжелых симптомов почечной недостаточности показано применение 3 внутривенных пульсов метилпреднизолона и выполнение биопсии почки [33, 34]. В этой ситуации после получения результатов морфологического исследования принимают решение о целесообразности дальнейшей иммуносупрессивной терапии [33, 34].

ПРОГНОЗ

Несмотря на отсутствие эффективной патогенетической терапии, ближайший прогноз при ОПСГН у детей в большинстве случаев благоприятный [29, 32, 33]. Отеки и артериальная гипертензия купируются быстро, обычно в течение 10–14 сут. Показатели мочевины и креатинина сыворотки почти всегда нормализуются в течение 3–4 нед. В течение 1 мес у большинства пациентов исчезает протеинурия, но микрогематурия сохраняется долго — в течение нескольких месяцев или даже лет. Летальные случаи крайне редки, описаны в основном у взрослых и были следствием значительной гиперкалиемии или отека легких [29].

Отдаленный прогноз при ОПСГН — предмет дебатов. В первой половине XX в. предполагали, что заболевание почти всегда заканчивается полным выздоровлением [35]. Однако в большинстве проведенных в те годы исследований период наблюдения за пациентами был достаточно коротким, и применявшиеся статистические методы не соответствовали современным стандартам. В последнее десятилетие было завершено несколько длительных катамнестических исследова-

ний, которые дали не столь оптимистичные результаты. Неблагоприятный прогноз наблюдали у пациентов, перенесших заболевание в период вспышки инфекции, вызванной *S. zooepidemicus*, в Бразилии. Через 5 лет хроническая болезнь почек развивалась в 8% случаев [13]. Однако эта эпидемия отличалась как необычно редким возбудителем, так и преобладанием среди пациентов взрослых людей. У детей прогноз более благоприятный. В. Rodriguez-Iturbe и соавт. в 2008 г. опубликовали результаты длительного (15–18 лет) наблюдения за 110 пациентами, перенесшими ОПСГН в детском возрасте. Протеинурия ниже нефротического уровня отмечена у 7,2%, микрогематурия — у 5,4%, артериальная гипертензия — у 3,9%, азотемия — у 0,9% детей. Нормальная концентрация C_3 в активную фазу болезни, развитие нефротического синдрома и выявление полулуний при биопсии служили предикторами более серьезного прогноза [35].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wells CD. Observations on the dropsy which succeeds scarlet fever. *Trans Soc Imp Med Chir Knowledge*. 1812;3:167–186.
2. Lange K, Seligson G and Cronin W. Evidence for the in situ origin of post streptococcal glomerulonephritis: glomerular localization of endostreptosin and clinical significance of the subsequent antibody response. *Clinical Nephrology*. 1983;19:3–10.
3. Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med*. 1961;113:899–920.
4. Berrios X, Lagomarsino E, Solar E, Sandoval G, Guzman B, Riedel I. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in Chile 20 years of experience. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):306–312. DOI: 10.1007/s00467-003-1340-9.
5. Rammelkamp CH, Weaver RS, Dingle JH. Significance of the epidemiologic differences between acute nephritis and acute rheumatic fever. *Trans Assoc Am Phys*. 1952;65:168–175.
6. Dale JB, Fischetti VA, Carapetis JR, Steer AC, Sow S, Kumar R, Mayosi BM, Rubin FA, Mulholland K, Hombach JM, Schodel F, Henao-Restrepo AM. Group A streptococcal vaccines: paving a path for accelerated development. *Vaccine*. 2013;31(Suppl.2):216–222. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.045.
7. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1–27. DOI: 10.1007/82_2012_280.
8. Thongboonkerd V, Luengpailin J, Cao J, Pierce WM, Cai J, Klein JB, Doyle RJ. Fluoride exposure attenuates expression of Streptococcus pyogenes virulence factors. *J Biol Chem*. 2002;277:16599–16605.
9. Becquet O, Pasche J, Gatti H, Chenel C, Abely M, Morville P, Pietremont C. Acute post streptococcal glomerulonephritis in children of French Polynesia: a 3 year retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:275–280. DOI: 10.1007/s00467-009-1325-4.
10. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, Briese FW, Chapman SS. Attack rates of acute nephritis after type 49 streptococcal infections of the skin and of the respiratory tract. *J Clin Invest*. 1969;48:1697–704. DOI: 10.1172/JCI106135.
11. Poon-King T, Mohammed I, Cox R, Potter EV, Simon NM, Siegel AC, Earle DP. Recurrent epidemic nephritis in South Trinidad. *N Engl J Med*. 1967;277:728–733. DOI: 10.1056/NEJM196710052771403.
12. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic post streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1984;25:129–136. DOI: 10.1038/ki.1984.19.
13. Sesso R, Wyton S, Pinto L. Epidemic glomerulonephritis due to Streptococcus zooepidemicus in Nova Serrana, Brazil. *Kidney Int Suppl*. 2005;97:132–136. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09722.x.
14. Tan LK, Eccersley LR, Sriskandan S. Current views of haemolytic streptococcal pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):155–164. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000047.
15. Nordstrand A, Norgren M, Holm SE. Pathogenic mechanism of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Scand J Infect Dis*. 1999;31:523–537.
16. Christensen P, Schalen C, Holm SE. Reevaluation of experiments intended to demonstrate immunological crossreactions between mammalian tissues and streptococci. *Prog Allergy*. 1979;26:1–41.
17. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MD. Nephritis-associated plasmin receptor and acute post streptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1785–1793. DOI: 10.1097/01.ASN.0000130624.94920.6B.
18. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of post streptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int*. 2007;71:1094–1104. DOI: 10.1038/sj.ki.5002169.
19. Lange K, Azadegan AA, Seligson G, Bovie RC, Majeed H. Asymptomatic post streptococcal glomerulonephritis in relatives of patients with symptomatic glomerulonephritis. Diagnostic value of endostreptosin antibodies. *Child Nephrol Urol*. 1988;9:11–15.
20. Sanjad S, Tolaymat A, Whitworth J, Levin S. Acute glomerulonephritis in children: a review of 153 cases. *South Med J*. 1977;70:1202.
21. Rodriguez-Iturbe B, Baggio B, Colina-Chouria J. Studies on the renin-aldosterone system in the acute nephritic syndrome. *Kidney Int*. 1981;19:445–453. DOI: 10.1038/ki.1981.38.
22. Watanabe T, Nitta K. Transient hyporeninemic hypoaldosteronism in acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(6):959–963. DOI: 10.1007/s00467-002-0984-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПСГН возникает после перенесенной стрептококковой инфекции через определенный (латентный) период. Наиболее типичными клиническими признаками являются гематурия, генерализованные отеки и артериальная гипертензия. Диагноз подтверждается изменениями в общем анализе мочи, повышением титра антистрептококковых антител и гипокомплементемией. Лечение направлено на контроль артериальной гипертензии и устранение отечного синдрома. В редких случаях (при развитии тяжелой гиперволемии, гиперкалиемии и азотемии) может возникнуть необходимость в проведении диализа. ОПСГН имеет циклическое течение с купированием экстраренальных симптомов в течение нескольких недель. В период реконвалесценции микрогематурия может сохраняться длительно. Прогноз в большинстве случаев благоприятный. Рецидивы заболевания и хроническая болезнь почек развиваются крайне редко.

23. Rodríguez-Iturbe B, Colic D, Parra G. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int.* 1990;38: 512–517. DOI: 10.1038/ki.1990.233.
24. Juncos LI. Intrarenal mechanisms of salt and water retention in the nephritic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:1182–1195. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00203.x.
25. Fogo AB, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC, Alpers CE. Post infectious Glomerulonephritis. In: *Fundamentals of Renal Pathology.* Verlag, Berlin. 2014. P. 61–67. DOI: 10.1007/978-3-642-39080-7_5.
26. Pan CG, Avner ED. Acute post streptococcal glomerulonephritis. In: *Nelson's textbook of pediatrics.* Ed. Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, Behrman RE. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015. P. 2498–2501.
27. Rodríguez-Iturbe B, Burdmann EA, Ophascharoensuk V, Barsoum R. Glomerular disease associated with infection. In: *Comprehensive Clinical Nephrology.* Ed. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. London: Mosby. 2007. P. 305–316.
28. Parks T, Smeesters PR, Curtis N, Steer AC. ASO titer or not? When to use streptococcal serology: a guide for clinicians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(5):845–849. DOI: 10.1007/s10096-014-2303-8.
29. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical

- features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:165–180. DOI: 10.1007/s00467-010-1554-6.
30. Prasto J, Kaplan BS, Russo P, Chan E, Smith RJ, Meyers KE. Streptococcal infection as possible trigger for dense deposit disease (C3 glomerulopathy). *Eur J Pediatr.* 2014;173(6):767–772. DOI: 10.1007/s00431-013-2245-7.
31. Van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(4): CD004406. DOI: 10.1002/14651858.CD004406.
32. Welch TR. An approach to the child with acute glomerulonephritis. *Int J Pediatr.* 2012; Article ID426192. DOI: 10.1155/2012/426192.
33. Rodríguez-Iturbe B, Mezzano S. Acute post infectious glomerulonephritis. In: *Pediatric Nephrology.* Ed. Avner ED., Harmon WE., Niaudet P., Yoshikawa N. Berlin, Heidelberg: Springer. 2009. P. 744–755.
34. Wong W, Morris M, Zwi J. Outcome of severe acute post streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1021–1026. DOI: 10.1007/s00467-008-1086-5.
35. Rodríguez-Iturbe B., Musser JM. The current state of post streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19: 1855–1864. DOI: 10.1681/ASN.2008010092.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Двенадцатилетний мальчик доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение ОДКБ г. Оренбурга в связи с развившимися накануне периорбитальными отеками, изменением цвета мочи и одышкой. За 10 дней до этого в течение 3 сут у ребенка отмечалась боль в горле при глотании в сочетании с лихорадкой до 38,2°C. Лечился самостоятельно в домашних условиях полосканиями зева нитрофуралом. При поступлении в стационар объективный осмотр выявил нормальную температуру тела, отеки на лице, стопах и голени. Имела место одышка с частотой дыханий 24 в мин, усиливающаяся при физической нагрузке и в горизонтальном положении. Обнаружена артериальная гипертензия 150/90 мм рт. ст. Моча мутная, темно-коричневого цвета. В общем анализе крови: Hb — 98 г/л (норма 115–155 г/л), лейкоциты — $12,8 \times 10^9$ /л (норма 4,3–9,5 $\times 10^9$ /л), тромбоциты — 372×10^9 /л (норма 150–350 $\times 10^9$ /л). В клиническом анализе мочи: удельный вес — 1012, эритроциты покрывают все поля зрения (норма до 3 в поле зрения), имеются эритроцитарные цилиндры, лейкоциты — 10–12 в поле зрения (норма до 3 в поле зрения), белок — 0,6 г/л (в норме отсутствует или до 0,033 г/л). В биохимическом анализе крови: общий белок — 66 г/л (норма 60–80 г/л), альбумин — 32 г/л (норма 38–54 г/л), холестерин — 4,1 ммоль/л (норма 2,93–5,1 ммоль/л), мочевина — 11,5 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинин — 135 мкмоль/л (норма 36–90 мкмоль/л), АЛТ — 22 Е/л (норма до 39 Е/л), общий билирубин — 16 мкмоль/л (норма 3,4–17,1 мкмоль/л), натрий — 137 ммоль/л (135–155 ммоль/л), калий — 4,4 ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л), хлор — 112 ммоль/л (норма 98–107 ммоль/л). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки показало затемнение прикорневых отделов легких с обеих сторон.

Вопрос 1. Какой синдром и какой диагноз можно предположить у пациента с подобной клинической картиной?

Комментарий. Сочетание гематурии, протеинурии и артериальной гипертензии характерно для гломеру-

лонефрита. Выявление эритроцитарных цилиндров подтверждает гломерулярную причину гематурии. Азотемия и интерстициальный отек легких являются частыми атрибутами острого нефритического синдрома. Развитие острого нефритического синдрома у ребенка через 10 сут после перенесенной фарингеальной инфекции дает возможность предположить ОПСГН.

Вопрос 2. Какие дополнительные исследования помогут установить диагноз?

Комментарий. Для подтверждения ОПСГН важными дополнительными лабораторными тестами служат исследование титра антистрептококковых антител и C₃, C₄-фракций системы комплемента.

Продолжение описания клинического случая

Дополнительные исследования продемонстрировали снижение C₃ сыворотки до 0,24 г/л (норма 0,9–1,8 г/л) при нормальном уровне C₄ 0,22 г/л (норма 0,14–0,27 г/л). Титр АСЛ-О составил 1000 ЕД/мл (норма менее 200 ЕД/мл).

Вопрос 3. Каково значение результатов дополнительных исследований?

Комментарий. Высокий титр АСЛ-О доказывает недавнюю стрептококковую инфекцию. Выраженное снижение содержания C₃ при нормальном C₄ свидетельствует об альтернативном пути активации комплемента. В совокупности эти исследования подтверждают диагноз ОПСГН.

Вопрос 4. Какое лечение должно быть назначено пациенту?

Комментарий. В связи с наличием отеков, артериальной гипертензии и респираторного дистресс-синдрома пациенту были назначены постельный режим и бессолевой стол. Инъекция фуросемида в дозе 40 мг в/м была сделана еще в приемном покое. В нефрологическом отделении был назначен нифедипин *per os* в дозе 5 мг $\times 4$ раза/сут, фуросемид 40 мг в/м $\times 2$ раза/сут и амоксициллин *per os* в дозе 250 мг $\times 3$ раза/сут.

Вопрос 5. Каково течение и прогноз ОПСГН?

Комментарий. В большинстве случаев наступает полное выздоровление. Отеки обычно купируются не позднее чем через 10–14 сут. Артериальная гипертензия уменьшается в первые 7–14 сут и исчезает к 4-й нед заболевания. Протеинурия проходит в течение 1-го мес, гематурия у большинства больных разрешается через 1–3 мес, но иногда микрогематурия может персистировать до 1–2 лет.

Продолжение описания клинического случая

Пациент получал амоксициллин в течение 1 нед. С 3-х сут болезни в связи с уменьшением отеочного синдрома инъекции фуросемида были отменены, препарат был назначен *per os* в дозе 40 мг × 2 раза/сут. Через 1 нед отеочный синдром был полностью купирован, и фуросемид был отменен. Нифедипин пациент получал в течение 4 нед до нормализации артериального давления. Через 1,5 мес после начала заболевания на амбулаторном приеме в общем анализе мочи протеинурия отсутствовала, зафиксировано 10 эритроцитов в поле зрения. Концентрация C_3 — 0,96, C_4 — 0,19 г/л.

Заключение. При наличии у ребенка гематурии, протеинурии, артериальной гипертензии, отеков и других клинических признаков гиперволемии должен быть заподозрен ОПСГН. Подтверждает диагноз латентный период после перенесенной инфекции в сочетании с высоким титром антистрептококковых антител, а также низкий уровень C_3 при нормальном содержании C_4 . Медикаментозное лечение включает применение антибиотиков пенициллинового ряда, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов. Прогноз обычно благоприятный.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Основными клиническими признаками острого нефритического синдрома являются:

- А. Отеки, высокая протеинурия, гипоальбуминемия
- Б. Отеки, гематурия, артериальная гипертензия
- В. Гематурия, абдоминальная боль, кожные высыпания
- Г. Высокая лихорадка, дизурия, лейкоцитурия

2. ОПСГН развивается после инфекции, вызванной:

- А. *Streptococcus pneumoniae*
- Б. *Streptococcus anhaemolyticus*
- В. *Streptococcus pyogenes*
- Г. *Streptococcus viridans*

3. Какой из антигенов β-гемолитического стрептококка группы А является нефритогенным?

- А. Стрептолизин О
- Б. Стрептокиназа

- В. Нефритассоциированный рецептор плазминового комплекса
- Г. Дезоксирибонуклеаза

4. Патогномоничным морфологическим признаком ОПСГН является:

- А. Диффузное слияние ножек подоцитов при электронной микроскопии
- Б. Доминантное отложение IgA в мезангиуме
- В. Диффузное истончение гломерулярных базальных мембран при электронной микроскопии
- Г. Субэпителиальные депозиты («горбы») при электронной микроскопии

5. Больному с выраженными клиническими симптомами ОПСГН в первую очередь должны быть назначены:

- А. Преднизолон и диуретики
- Б. Диуретики и антигипертензивные средства
- В. Преднизолон и инфузии 20% альбумина
- Г. Преднизолон и антигистаминные препараты

6. Какая из перечисленных характеристик ОПСГН неверна:

- А. Гематурия и отеки типичны для дебюта болезни
- Б. В клинической картине могут преобладать симптомы застойной недостаточности кровообращения
- В. Гломерулонефрит развивается синхронно с фарингальной инфекцией или через 1–2 сут после ее начала
- Г. Прогноз обычно благоприятный

7. При выздоровлении от ОПСГН какой симптом сохраняется дольше всего?

- А. Гематурия
- Б. Отеки
- В. Артериальная гипертензия
- Г. Протеинурия

8. Из иммунологических диагностических тестов при ОПСГН наибольшую ценность представляют:

- А. Определение титра антистрептококковых антител и C_3 , C_4 -компонентов системы комплемента
- Б. Определение общего IgE
- В. Анализ на фенотипирование лимфоцитов
- Г. Определение циркулирующих иммунных комплексов

ОТВЕТЫ

1 — Б	5 — Б
2 — В	6 — В
3 — В	7 — А
4 — Г	8 — А

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498

О.Л. Копчак^{1, 2}, М.М. Костик¹, А.Ю. Мушкин³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Кировская детская областная больница, Киров, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных

Контактная информация:

Копчак Ольга Леонидовна, врач-ревматолог Кировской детской областной больницы

Адрес: 610000, Киров, ул. Менделеева, д. 16, тел.: +7 (8332) 52-18-56, e-mail: olgakopchak@mail.ru

Статья поступила: 24.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлены современные данные о патогенезе, особенностях клинических проявлений и диагностике различных вариантов хронического небактериального («стерильного») остеомиелита (ХНО, англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO). Приведено описание наследственных форм заболевания, таких как синдромы дефицита антагониста интерлейкина 1 (DIRA), стерильного гнойного артрита в сочетании с гангренозной пиодермией и акне (PAPA-синдром), дизэритропоэтической анемии в сочетании с хроническим небактериальным остеомиелитом (Majeed-синдром). В основе патогенеза ХНО и родственных заболеваний лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α . Приведены основанные на данных литературы и собственных наблюдениях рекомендации по диагностике и лечению ХНО.

Ключевые слова: хронический небактериальный остеомиелит, диагностические критерии, бисфосфонаты, ингибиторы фактора некроза опухоли α .

(Для цитирования: Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498)

33

O.L. Kopchak^{1, 2}, M.M. Kostik¹, A.Yu. Mushkin³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Kirov Regional Children's Hospital, Kirov, Russian Federation

³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

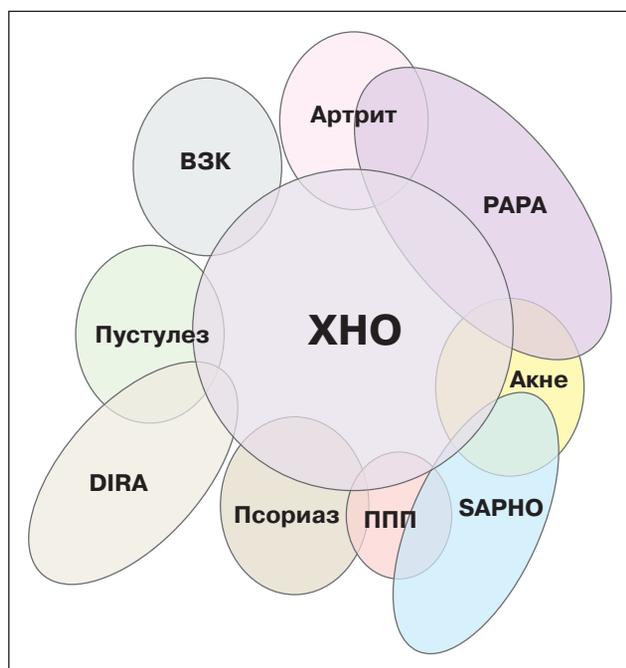
Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis

The article presents the current data on the pathogenesis, features of clinical manifestations, and diagnostics of different variants of chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis (CNO). The inherited forms of the disease, such as syndromes of deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (DIRA), sterile pyarthrosis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA-syndrome), dyserythropoietic anemia with chronic non-bacterial osteomyelitis (Majeed-syndrome) are described. The pathogenesis of CNO and related diseases is based on hyperproduction of proinflammatory cytokines, particularly of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . Based on the literature data and our own observations, the recommendations for diagnostics and treatment of CNO are presented.

Key words: chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO), diagnostic criteria, bisphosphonates, tumor necrosis factor- α inhibitors.

(For citation: Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Yu. Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498)

Рис. 1. Хронический небактериальный остеомиелит и родственные заболевания



Примечание. XHO — хронический небактериальный остеомиелит; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ППП — ладонно-подошвенный пустулез; DIRA — синдром дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1; SAPHO — синдром сочетания синовита, акне, пустулеза, гиперостоза, остеоита; РАРА — пустулез, акне, гангренозная пиодермия, артрит. Описание синдромов SAPHO, DIRA, РАРА приведено в разд. «Частные формы XHO».

ВВЕДЕНИЕ

Хронический небактериальный остеомиелит (XHO; англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO) — хроническое воспалительное заболевание скелета неинфекционного происхождения неизвестной этиологии с моно- и мультиочаговым поражением, склонное к рецидивированию [1]. Ввиду относительной редкости XHO [2], большинство врачей недостаточно осведомлены о данной патологии. Существенное улучшение знаний о патогенезе XHO в последние годы при явно недостаточном числе отечественных публикаций, принципиальное смещение от хирургических подходов к дифференцированным терапевтическим требует четкого представления о современной тактике его диагностики и лечения.

Целью настоящего обзора было расширить представление практикующих врачей разных специальностей о XHO.

МЕТОДОЛОГИЯ

Источником информации для обзора послужили полнотекстовые публикации в иностранных и отечественных журналах, отобранные по базе данных Национальной медицинской библиотеки США PubMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и базе данных редких (орфанных) заболеваний Orphanet (<http://www.orphanet/consor/cgi-bin/index.php>) с глубиной ретроспективного поиска 10 лет (2005–2015) при использовании ключевых слов «chronic recurrent multifocal osteomyelitis», «non-bacterial osteomyelitis», «SAPHO-syndrome», «DIRA-syndrome», «Majeed syndrome», «Cherubism», «PAPA-

syndrome». Собственные данные представлены 37 клиническими наблюдениями, 2 из которых описаны в статье.

ИСТОРИЯ

Впервые XHO описан А. Giedion в 1972 г. как «подострый и хронический симметричный процесс» с множественным симметричным лизисом в метафизах трубчатых костей [3]. Патогенез заболевания до конца не известен, однако ввиду частой ассоциации с иммунопатологическими заболеваниями следует предположить наличие в его основе иммунологических нарушений. Наиболее часто встречаются ассоциации XHO с ревматическими болезнями, такими как пальмарно-подошвенный пустулез, псориаз, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), целиакия, акне, генерализованный пустулез, синдром Свита, дизэритропоэтическая анемия, склерозирующий холангит, энтезитассоциированный артрит, ювенильный спондилеоартрит, артериит Такаясу, АНЦА-ассоциированный васкулит [4]. Взаимосвязь XHO с патогенетически схожими заболеваниями представлена на рис. 1. Описана отягощенная наследственность по ревматическим и иммунопатологическим заболеваниям среди ближайших родственников пациентов. Так, по данным одного из наиболее репрезентативных исследований, показано, что 50% детей с XHO имели коморбидные аутоиммунные заболевания, а 49% — отягощенный семейный анамнез по этой патологии [5].

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза XHO лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, которые, связываясь с респонс-элементами ряда генов, способны видоизменять их функциональную активность через систему транскрипционных факторов [6]. У пациентов с XHO по сравнению со здоровыми донорами выявлена сниженная спонтанная и стимулированная липополисахаридом продукция интерлейкина (ИЛ) 10 моноцитами периферической крови при повышении отношения ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО) α к ИЛ 10 (ФНО α /ИЛ 10) [6, 7]. Также обнаружено высокое содержание ФНО α и ИЛ 6, и показана корреляция уровня ФНО α со степенью клинической активности остеомиелита [4]. К весьма существенным доказательствам роли цитокинового дисбаланса в патогенезе XHO следует отнести результаты серий клинических наблюдений, в которых продемонстрирован положительный клинико-лабораторный эффект применения блокаторов ИЛ 1 и блокаторов ФНО α [8, 9].

В современных исследованиях указано на важную роль инфламмасом (белковых ферментных комплексов, присутствующих в мононуклеарных клетках крови и полисегментоядерных нейтрофилах) в формировании цитокинового дисбаланса [10]. Инфламмасомы содержат белок NLRP3 (Nucleotid-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing), при помощи которого происходит активация фермента каспазы 1 (конвертаза ИЛ 1 β), превращающего неактивную молекулу про-ИЛ 1 β в активную форму [10]. Активация каспазы 1 посредством белка NLRP3 может быть вызвана различными факторами, такими как бактериальные токсины, липополисахариды клеточной стенки микроорганизмов, микрорекристаллы моноурата натрия, пирофосфата кальция и т.п. [11]. При наличии активирующей мутации в гене белка NLRP3 данный протеин начинает

обладать избыточной ферментативной активностью как под действием внешних стимулов, так и спонтанно, что приводит к гиперпродукции ИЛ 1 β и является основным механизмом в патогенезе целого класса аутовоспалительных заболеваний [12].

Показано, что содержание мРНК каспазы 1, белков NLRP3, ASC и ИЛ 1 β существенно повышено у пациентов с ХНО как в активной стадии, так и в ремиссии заболевания по сравнению с контрольной группой [13]. У пациентов с активным ХНО также описана избыточная спонтанная и стимулированная продукция ИЛ 1 β и 6, а также гиперэкспрессия основных компонентов инфламмасом и ИЛ 1 β остеокластами из зон воспаления кости [13].

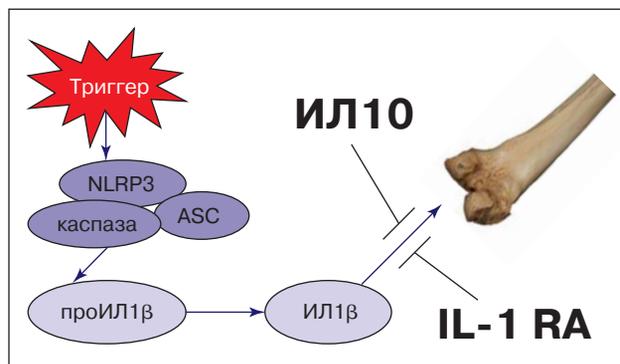
Ряд аутовоспалительных синдромов, связанных с мутациями в генах, оперирующих в ИЛ 1 β -зависимом сигнальном пути, сопровождается наличием ХНО в клинической картине. Важную роль в развитии аутовоспалительного заболевания с поражением костей отводят дефициту антагониста рецептора ИЛ 1 (IL-1RA), продуцируемого моноцитами мономерного гликозилированного белка, принадлежащего семейству ИЛ 1 и кодируемого геном *IL1RN* [14]. Связываясь с рецептором ИЛ 1, антагонист блокирует сигнальную цепочку, финальным эффектом которой является каскадная активация ряда провоспалительных цитокинов, зависимых от ИЛ 1 β (ФНО α , ИЛ 6, интерферон γ). У мышей, лишенных IL-1RA, наблюдали чрезмерную воспалительную реакцию и спонтанное воспаление суставов [14]. Таким образом, IL-1RA является мощным физиологическим противовоспалительным цитокином, участвующим в механизмах саногенеза, требующих купирования воспалительной реакции. Авторы, установившие у нокаутных по гену ИЛ 10 мышей гиперэкспрессию ИЛ 1 в зонах костных эрозий, считают, что они связаны со способностью ИЛ 1 активировать остеокластогенез, а также активность остеокластов [15]. На рис. 2 представлена взаимосвязь основных патогенетических путей, приводящих к развитию асептического воспаления в кости.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность клинической картины зависит от пораженного отдела скелета (локализация, число очагов, длительность процесса), а также клинических проявлений сопутствующего иммунопатологического заболевания. По характеру течения ХНО выделяют моно- и мультифокальные формы, каждая из которых может быть как рецидивирующей, так и моноциклической [16]. С современной точки зрения, термин ХНО более правильно отражает основные проблемы заболевания (хроническое, длительное), «стерильное» (небактериальное) воспаление кости, чем традиционно использовавшееся до последнего времени понятие «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит» (chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO). Установлено, что часть пациентов имеют монофокальное поражение, а присоединение последующего очага, равно как и рецидив имеющегося, может произойти спустя годы или не произойти вовсе [16].

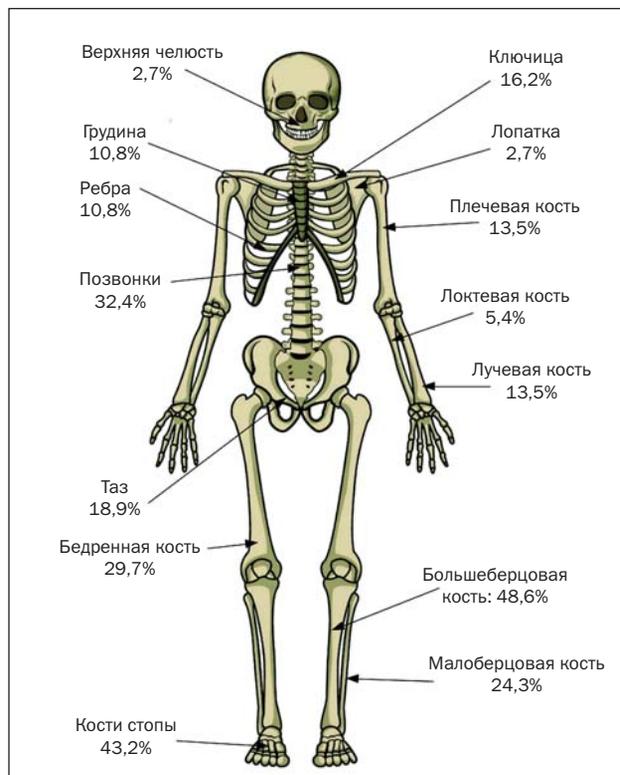
Авторы, анализирующие частоту поражения различных сегментов скелета при ХНО, отмечают преобладание деструкции метаэпифизарных отделов длинных трубчатых костей, ключицы и тел позвонков, значительно реже — нижней челюсти, костей таза, запястья, фаланг пальцев кистей и стоп [17]. Наши собственные данные лишь частично подтверждают эти сведения (рис. 3), однако мы

Рис. 2. Основные патогенетические механизмы развития асептического воспаления в кости



Примечание. NLRP — 3-Nucleotid-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing (3-нуклеотид, содержащий лейциновые повторы, пириновый домен и домен олигомеризации, другое название — криопирин); ASC — Apoptosis associated speck-like protein containing (белок, участвующий в апоптозе, содержащий CARD-домен); IL-1-RA — антагонист рецептора ИЛ 1; про-ИЛ 1 β — проинтерлейкин 1 β ; ИЛ 1 β — интерлейкин 1 β ; ИЛ 10 — интерлейкин 10.

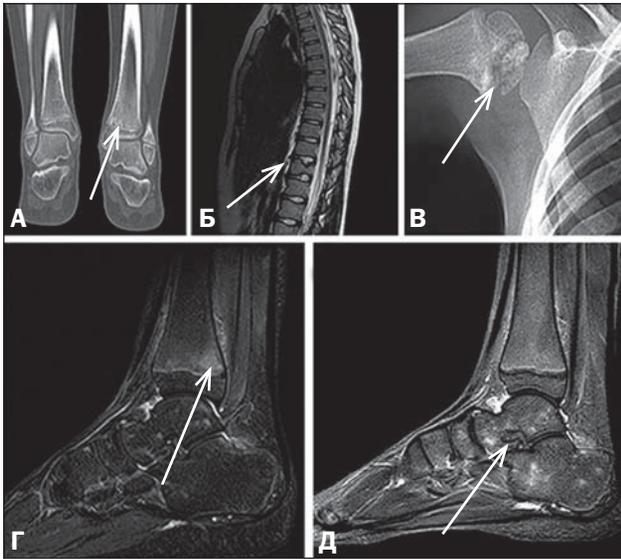
Рис. 3. Частота поражения разных отделов скелета при хроническом небактериальном остеомиелите (собственные данные)



считаем важным акцентировать внимание на возможности поражения практически любого отдела скелета (данные представлены на выборке из 37 пациентов).

Клинические признаки ХНО типичны для воспалительных поражений скелета и характеризуются, прежде всего, местными изменениями. Основной симптом заболевания — боль разной степени выраженности, от постоянной неинтенсивной до выраженной, иногда острой, «стреляющей». Метаэпифизарные поражения трубчатых костей могут протекать с клинической картиной артрита и нарушением функции сустава. При вертебральных

Рис. 4. Лучевые изменения у пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом (собственные данные, изменения указаны стрелкой)



Примечание. А — КТ дистальных отделов голеней (зона субхондральной эрозии и остеосклероза дистального метафиза большеберцовой кости); Б — МРТ грудного отдела позвоночника (протрузия краниальной и каудальной замыкательной пластинки тела позвонка ThX); В — рентгенограмма плечевого сустава (локальное расширение эпифизарной зоны роста с контактным склерозом); Г, Д — МРТ голеностопного сустава и костей стопы (трабекулярный отек костного мозга заднего отдела дистального эпифиза большеберцовой кости); Д — кистовидная перестройка таранной кости, синовит голеностопного сустава.

поражениях в зависимости от пораженного отдела боль провоцируется двигательной активностью, глубоким вдохом, поворотами головы и туловища и связана с нарушениями опорности пораженного(ых) позвонка(ов), нередко протекающими по типу «патологических переломов». Поражения поясничных позвонков и костей таза могут напоминать картину сакроилеита. Общая реакция (прежде всего, симптомы интоксикации) при ХНО выражена весьма умеренно, а температурная реакция, чаще субфебрильная, отмечается лишь у 1/3 пациентов [18].

Изменения в клиническом анализе крови у больных ХНО варьируют от практически нормальной картины до выраженной лабораторной воспалительной активности в виде анемии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ). Следует отметить, что около половины пациентов имеют минимальные воспалительные изменения в гемограмме, что существенным образом отличает их от больных инфекционным остеомиелитом.

ДИАГНОСТИКА

Лучевая визуализация имеет наибольшее значение в диагностике ХНО. При подозрении на ХНО наиболее информативной в настоящее время считают магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела (total body MRI), которую проводят для идентификации очагов измененного МР-сигнала [19], обычно описываемых как «отек костного мозга в сочетании с деструктивными изменениями» [20]. Следует помнить, что отек костного мозга может встречаться и при других состояниях, например

при артритах (энтезитассоциированном, ревматоидном, псориатическом), а также при инфекционном неспецифическом остеомиелите, в то время как очаговые деструкции костей имеют место при первично-хронических остеомиелитах, в т.ч. специфических (туберкулезных), и метастазах опухолей [21]. При невозможности выполнения МРТ в режиме «total body» для выявления участков повышенного костного метаболизма выполняют радиоизотопное сканирование скелета — остеосцинтиграфию [3]. Недостатком остеосцинтиграфии является невозможность обнаружить так называемые клинически немые очаги — участки деструкции, не сопровождаемые повышением костного метаболизма, что определяет более высокую чувствительность МРТ в сравнении с радиоизотопным сканированием.

Методом выбора для детальной оценки деструктивных изменений в костях считают прицельную компьютерную томографию (КТ) пораженных участков скелета [22]. При анализе КТ обращают внимание на наличие участков измененной костной плотности (разрежения, деструкции), зону остеосклероза по периферии очага, гиперпластическую реакцию надкостницы, сужение костномозгового канала [23]. Чувствительность стандартной рентгенографии для оценки костной деструкции в сравнении с КТ значительно ниже, однако этот метод продолжают использовать в случае невозможности применения более современных методов лучевой визуализации.

Основные варианты лучевых изменений у пациентов с ХНО представлены на рис. 4.

Иммунологические исследования

Специфических маркеров аутоиммунного процесса при ХНО не существует, однако возможно повышение содержания антинуклеарного фактора, особенно при наличии сопутствующего ревматического заболевания, а также позитивность по HLA-B27-антигену у детей с сопутствующим энтезитассоциированным артритом, псориатическим артритом и воспалительным заболеванием кишечника. Концентрация иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), компонентов комплемента (C₃, C₄), как правило, находится в пределах нормы либо повышена, ревматоидный фактор отрицательный, возможно повышение уровня ФНО α в сыворотке крови.

Доказательство (верификация) хронического небактериального остеомиелита

Основным доказательством наличия у пациента ХНО является верификация воспалительного характера изменений в костной ткани при подтверждении отсутствия локального инфекционного процесса путем бактериологического исследования крови и содержимого из очага деструкции [1]. Именно поэтому проведение биопсии костной ткани является необходимым и должно быть выполнено всем пациентам с целью исключения как онкологического заболевания, так и инфекционного, чаще специфического поражения (туберкулез, грибковая инфекция), имитирующих клиническую картину ХНО [24]. При планировании костной биопсии у детей предпочтение должно отдаваться малоинвазивным методикам (трепанбиопсии). В морфологической картине чаще определяется дезорганизация костных балок (уменьшение их числа), инфильтрация костной ткани лимфоцитами, иногда в сочетании с полиморфно-ядерными нейтрофилами. На поздних стадиях отмечается замещение разрушенных костных балок соединительной тканью с формировани-

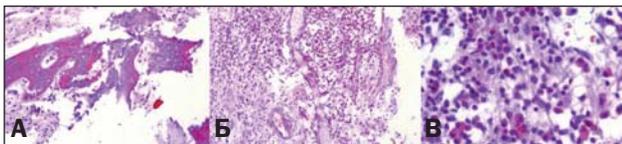
Таблица 1. Диагностические критерии хронического небактериального остеомиелита (по A. Jansson и соавт., 2007)

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> Разрежение, деструкция костной ткани, остеолитизис, остеосклероз костей, периостальная реакция, выявляемые при рентгенологических исследованиях Мультифокальные поражения скелета Папуло-пальмарный пустулез или псориаз Отрицательный результат посевов крови и содержимого, полученного при биопсии кости 	<ul style="list-style-type: none"> Общее самочувствие страдает незначительно Нормальные показатели крови или незначительные изменения СРБ и СОЭ Длительность заболевания более 6 мес Гиперостоз Ассоциированные аутоиммунные заболевания кроме папуло-пальмарного пустулеза или псориаза Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям, аутовоспалительным заболеваниям или ХНО
<p><i>NB! Для постановки диагноза ХНО достаточно 2 больших критериев или 1 большого в сочетании с 3 малыми критериями</i></p>	

Таблица 2. Балльная шкала диагностики хронического небактериального остеомиелита (по A. Jansson и соавт., 2009)

Симптомы	Баллы
Отсутствие изменений в анализе крови	13
Симметричность поражения	10
Очаги с краевым склерозом	10
Отсутствие лихорадки	9
Поражение позвонков, ключицы, грудины	8
Наличие не менее 2 очагов, подтвержденных рентгенологически	7
СРБ ≥ 10 мг/л	6
Максимальный показатель	63
Число баллов, необходимых для диагностики ХНО	≥ 39

Рис. 5. Тело позвонка ребенка 9 лет с ХНО (материал СПбНИИФ, морфолог Т.А. Новицкая)



Примечание. А — дистрофические и некротические изменения костной ткани: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — фибрированный костный мозг с инфильтрацией: окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. В межкостных ячейках фибрированный липоидный костный мозг с умеренной очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, в которой присутствуют эозинофильные и единичные нейтрофильные лейкоциты; В — состав клеточного инфильтрата: лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные лейкоциты, единичные нейтрофильные лейкоциты, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

ем участков костного фиброза [25, 26]. Гистологические изменения представлены на рис. 5.

Алгоритм диагностики хронического небактериального остеомиелита

Несколькими группами авторов предложены критерии и алгоритмы, среди которых оптимальный, на наш взгляд, сформулирован A. Jansson и соавт. [4], определивший следующие критерии и решающее правило для постановки диагноза ХНО (табл. 1).

Этими же авторами несколько позже предложена балльная оценка симптомов, позволяющая диагностировать ХНО (табл. 2) [27].

Осложнения ХНО зависят от возраста дебюта, числа и локализации очагов, наличия сопутствующего иммунопатологического заболевания, времени постановки диагноза, правильности терапевтической тактики, а также ответа пациента на проводимую терапию (табл. 3) [28].

Таблица 3. Осложнения хронического небактериального остеомиелита (по S.H. Stern и соавт., 2013)

<ul style="list-style-type: none"> Патологические переломы Деформация конечностей Деформации позвоночника: кифоз, сколиоз, кифосколиоз Костные разрастания/гиперостоз Задержка осевого роста, ведущая к укорочению отдела (сегмента) скелета Локальная задержка (асимметрия) роста, ведущая к деформации отдела (сегмента) скелета
--

Дифференциальная диагностика хронического небактериального остеомиелита

Поскольку ХНО является диагнозом исключения, требуется широкий круг диагностических тестов и инструментальных методов исследования, позволяющих исключить схожие состояния. Заболевания, требующие дифференциации с ХНО, представлены в табл. 4.

Частные формы хронического небактериального остеомиелита

SAPHO-синдром (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)

SAPHO-синдром — ближайший аналог, а по мнению некоторых авторов, — эквивалент ХНО у взрослых [29]. Это заболевание неизвестной этиологии с аутовоспалительным механизмом, поражающее кожу и кости. Преимущественно наблюдается у взрослых, но может встречаться и в детском возрасте. Кожными признаками синдрома SAPHO являются пальмарно-подошвенный пустулез, акне, псориаз. Реже встречаются кожное поражение в виде гангренозной пиодермии и гнойного гидраденита. Костные изменения при SAPHO-синдроме характерны для CRMO, да и сам ХНО часто ассоциирован с патологическими состояниями, входящими в структуру

Таблица 4. Дифференциальная диагностика хронического небактериального остеомиелита

Монофокальные формы	Мультифокальные формы
<ul style="list-style-type: none"> • Инфекционный неспецифический остеомиелит • Специфический (туберкулезный) остеомиелит (остит) • Доброкачественные и злокачественные костные новообразования • Переломы костей и их последствия • Фиброзно-кортикальный дефект • Костные кисты • Остеохондропатии • Ювенильный артрит 	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованные специфические инфекции с костными поражениями (бруцеллез, сифилис, туберкулез) • Лейкоз • Метастазы опухолей в кость • Гистиоцитоз • Гипофосфатазия • Остеопетроз • Асептические некрозы • Ювенильный артрит • Скелетные дисплазии

SAPHO-синдрома [28]. Костно-суставные симптомы синдрома SAPHO могут предшествовать дерматологическим: чаще в патологический процесс вовлекается передняя грудная стенка и позвонки, преимущественно грудного отдела; нередко встречается сакроилеит, что роднит SAPHO-синдром с такими ревматическими болезнями, как анкилозирующий спондилоартрит и псориазический артрит. У взрослых вовлечение в патологический процесс длинных трубчатых костей встречается редко, тогда как у детей часто отмечают изменения в большеберцовых и бедренных костях [29]. Диагностические критерии синдрома SAPHO представлены в табл. 5 [29], а его дерматологические проявления — на рис. 6.

В литературе встречаются данные о возможном развитии воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с синдромом SAPHO [30].

В лечении синдрома SAPHO используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метотрексат (МТ), глюкокортикоиды (ГК), колхицин, сульфасалазин (ССЗ), ингибиторы ФНО α [31], а также бисфосфонаты (БФ) [32]. Однако в литературе также встречаются описания парадоксального развития кожных проявлений синдрома SAPHO у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО α (этанерцепт, инфликсимаб) [33].

Наследственные формы хронического небактериального остеомиелита

ХНО может быть компонентом нескольких наследственных аутовоспалительных заболеваний, таких как синдромы DIRA, PAPA, Majeed, в основе патогенеза которых лежит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 1.

Синдром Маджида (Majeed syndrome)

Синдром Маджида (OMIM 609628) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутацией в гене *LPIN2*. Основными

признаками болезни являются воспалительное поражение костей (хронический мультифокальный остеомиелит) и дизэритропоэтическая анемия, которые часто сочетаются с лихорадкой и нейтрофильным дерматозом (синдром Свита). Характерно раннее начало заболевания, как правило, в возрасте от 3 нед до 19 мес. Клинические признаки — эпизоды лихорадки, интенсивной боли в костях, отека пораженного отдела скелета. Обычно поражаются метафизы длинных трубчатых костей, рентгенологические признаки появляются не ранее чем через 3–5 мес от начала заболевания. Атаки заболевания длятся 2–4 сут и рецидивируют каждые 2–4 нед. Выраженность этих симптомов может варьировать у разных пациентов. Дизэритропоэтическая анемия может иметь разную степень тяжести (концентрация гемоглобина колеблется от 40 до 105 г/л), однако наблюдается у всех пациентов. Гематологические признаки заболевания проявляются на первом году жизни [34]. Диагноз, в первую очередь, устанавливают клинически; с целью верификации может быть использовано молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций в гене *LPIN2*, однако отрицательный результат генетического типирования не может быть критерием, исключающим заболевание.

Рис. 6. Дерматологические проявления SAPHO-синдрома (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis; собственные наблюдения)



Примечание. На рисунке видно акне.

Синдром DIRA (Deficiency of Interleukine-1 Receptor Antagonist syndrome)

Синдром DIRA (OMIM 612852) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное

Таблица 5. Диагностические критерии SAPHO-синдрома

Критерии соответствия	<ul style="list-style-type: none"> • Костно-суставные проявления (синовит, гиперостоз или остит передней грудной стенки, гиперостоз или остит других областей, спондилит или спондилодисцит), сочетающиеся с акне, гнойным гидраденитом • Костно-суставные проявления (синовит, гиперостоз или остит, спондилит или спондилодисцит), сочетающиеся с пальмарно-плантарным пустулезом • Гиперостоз (передней грудной стенки, конечностей, позвоночника) в сочетании или без дерматоза • ХНО осевого или периферического скелета с/без дерматоза
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Гематогенный остеомиелит • Артрит инфекционной этиологии • Пальмарно-подошвенный пустулез инфекционной этиологии • Пальмарно-подошвенная кератодермия • Диффузный идиопатический гиперостоз
<p><i>NB!</i> Для постановки диагноза SAPHO-синдрома достаточно наличие как минимум 1 диагностического критерия из 4 при отсутствии критериев исключения</p>	

дефицитом антагониста рецептора ИЛ 1. Заболевание дебютирует уже в неонатальном периоде с клинической картины генерализованного пустулеза, остейта с периоститом, язвенного поражения слизистых оболочек полости рта и системным воспалением. Генез заболевания связан с мутацией в гене *IL1RN*, который кодирует антагонист рецепторов ИЛ 1 (о его роли более подробно написано выше в разд. «Патогенез»). При лабораторных исследованиях отмечают гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ и весьма значимое повышение концентрации СРБ. Лихорадка является типичным клиническим симптомом, однако в некоторых случаях может развиваться позднее. Поражение опорно-двигательного аппарата в виде остейта множественной локализации присоединяется через несколько недель после манифестации кожного поражения и представлено болью в костях при движении. Поражение костей выражено мультифокальным остеомиелитом, остеоллизисом, периоститом. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются длинные трубчатые кости, тела позвонков, ключицы, передние концы ребер. Посевы, взятые с кожи, из костей и крови, стерильны, а антибактериальная терапия оказалась неэффективной, как и использование в лечении данного синдрома ГК и МТ. Имеются данные о применении искусственно синтезированного антагониста рецептора ИЛ 1 — препарата анакинра [34].

Херувизм

Херувизм — аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание костей верхней и нижней челюсти. Клиническим признаком херувизма является отечность щек, возникающая в результате двустороннего симметричного утолщения только нижней челюсти или обеих челюстей. Название заболевание получило из-за сходства больных с херувимами, которых изображали на полотнах в эпоху Ренессанса. В основе патогенеза заболевания лежат 2 механизма: высокая активность макрофагов, приводящая к повышению содержания ФНО α с последующим развитием воспаления, и активация остеокластов, приводящая к резорбции костей с формированием больших многокамерных кист, содержащих остеокласты и окруженных реактивной гиперплазией костной ткани. В 2001 г. обнаружено 3 мутации в гетерозиготном состоянии в гене *SH3BP2*, которые ответственны за развитие херувизма. Мутация в гене *SH3BP2* приводит к увеличению скорости фосфорилирования белков остеокластов, что ведет к росту их числа, функциональной активности и в результате к неконтролируемой резорбции костной ткани верхней и нижней челюсти. Херувизм трудно поддается лечению. Описаны единичные попытки лечения пероральными БФ и ингибиторами ФНО α (адалимумаб) [35].

РАРА-синдром (*Pustulosis, Acne, Pyoderma gangrenosum, Arthritis*)

РАРА-синдром, или синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне, относится к редким аутосомно-доминантно наследуемым аутовоспалительным заболеваниям, обусловленным мутацией в гене *PSTPIP1*. Функция этого гена мало изучена, но показана его способность участвовать в регуляции ИЛ 1β и связываться с белком пиринном (данный белок, ответственен за развитие другого аутовоспалительного заболевания — семейной средиземноморской лихорадки) [36].

Клинически синдром характеризуется асептическим воспалением кожи и суставов, обычно дебютирует в раннем детском возрасте и осложняется выраженными косметическими дефектами после перенесенных очагов гнойного воспаления, а также формированием послеоперационных рубцов, заживающих через вторичное натяжение. Кожные проявления вариабельны и могут быть представлены пустулезными элементами с последующим изъязвлением, рецидивирующими стерильными абсцессами, гангренозной пиодермией. Возникновение элементов может быть спонтанным или провоцироваться вакцинацией или минимальной травмой. Акне и гангренозная пиодермия возникают, как правило, в препубертатном периоде и персистируют в старшем возрасте. Особенностью заболевания является наличие так называемых неполных форм, а также то, что полная картина РАРА-синдрома может разворачиваться спустя годы после манифестации первого симптома. Несмотря на то, что воспалительное поражение скелета (остейт/остеомиелит) не входит в аббревиатуру заболевания, оно описано у большого числа пациентов по мере изучения данного синдрома. Суставной синдром протекает в виде рецидивирующего артрита с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости (так называемая псевдосептическая синовиальная жидкость). Заподозрить заболевание можно не только по клинической картине (рецидивирующее течение очагов гнойного воспаления) в сочетании с отрицательными результатами бактериологического исследования отделяемого, но и по факту отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. Высокоэффективны ГК и блокаторы ИЛ 1, применение которых может также рассматриваться в качестве диагностического теста. Заболевание также можно подтвердить методами молекулярно-генетического типирования, направленными на поиск мутаций в гене *PSTPIP1*. Лабораторно у пациентов с РАРА-синдромом регистрируют лейкоцитоз, повышение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ), продукции ИЛ 1 и ФНО α [29]. В терапии РАРА-синдрома используют ГК, в т. ч. их введение в сустав при суставных проявлениях после пункции с эвакуацией синовиального выпота. При этом предварительно обязательно должна быть доказана стерильность синовиальной жидкости.

Имеются сообщения об успешном применении ингибиторов ФНО α и антагониста рецептора ИЛ 1 анакинры [37].

Клинические признаки РАРА-синдрома приведены на рис. 7.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

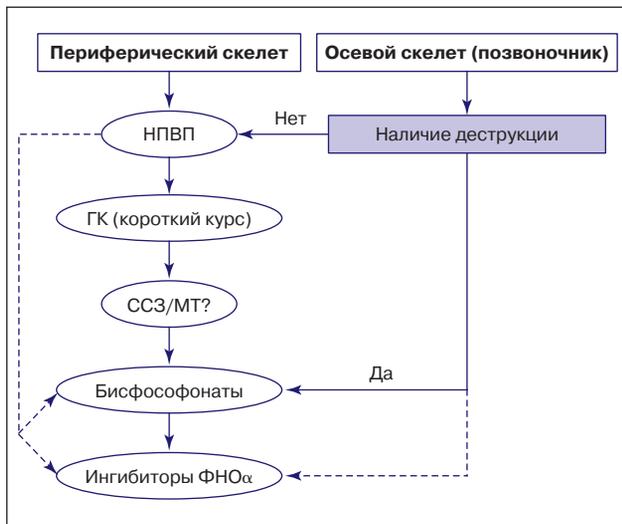
Разработка терапевтических подходов к лечению ХНО сохраняет постоянную актуальность в связи с расширяющимися данными о патогенезе заболевания. Наиболее применимый протокол, который мог бы быть рекомендован, представлен на рис. 8. Схемы выбора терапии зависят от вовлечения в патологический процесс позвоночника и степени выраженности связанного с ним болевого синдрома.

Рис. 7. Кожные проявления РАРА-синдрома



Примечание. А, Б — рецидивирующие абсцессы (стрелки) на разных стадиях формирования (собственные наблюдения).

Рис. 8. Алгоритм терапии пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом



Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГК — глюкокортикоиды; ССЗ — сульфасалазин; МТ — метотрексат (пунктиром показаны альтернативные терапевтические пути); ? — эффективность не доказана.

Общие принципы терапии хронического небактериального остеомиелита

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП являются не только препаратами первой линии терапии, но и неотъемлемой составляющей при использовании в комбинированном лечении. Чаще в лечении ХНО применяют напроксен в дозе 10–15 мг/кг в сут в течение продолжительного периода, в среднем от 12 до 25 мес [38].

По данным немецкого регистра CRMO, терапия напроксеном в дозе 15 мг/кг в течение года уменьшала в 2,5–4 раза число клинических и радиологических очагов, основные показатели активности заболевания [39]. По данным А. Borzutzky и соавт. [5], ожидаемая эффективность НПВП составила 57%, что оказалось существенно выше, чем наши данные, составившие только 39% [40].

Индометацин назначают в дозе 1,5–2,5 мг/кг в сут. Наличие у индометацина таких эффектов, как подавление остеосклероза и воспаления за счет ингибирования синтеза простагландинов, позволило эффективно использовать его в лечении ХНО и зачастую делает препаратом выбора именно его, особенно при наличии вертебрального поражения [41].

Возможно использование и других препаратов из класса НПВП, таких как диклофенак, нимесулид, ибупрофен, особенно в случаях невертебрального (периферического) поражения при наличии содружественного артрита, однако приоритет все равно остается за индометацином и напроксеном.

Глюкокортикоиды

ГК в виде короткого, продолжительностью 2–3 нед, курса в стартовой дозе 2 мг/кг способны быстро купировать воспаление в кости, болевой синдром, лихорадку, нормализовать показатели активности. По данным А. Borzutzky и соавт., ожидаемая эффективность ГК составила 95%, однако наш опыт показывает, что вскоре после окончания короткого курса возможен очередной рецидив. Для применения ГК необходима

максимальная уверенность в диагнозе, т.к. в случае ошибки, особенно при опухолевом процессе, их применение чревато видоизменением не только клинической, но и морфологической картины (лекарственный патоморфоз), что приводит к поздней диагностике заболевания, ошибочно расцененного как ХНО. В связи с вышеперечисленным мы не рекомендуем широкое применение ГК в терапии ХНО.

Болезньмодифицирующие противоревматические препараты: метотрексат и сульфасалазин

ССЗ — препарат, с успехом применяющийся в терапии патогенетически близких патологических состояний, таких как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, энтезитассоциированный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), воспалительное заболевание кишечника. По данным немецкого регистра CRMO (H. Girschick), терапия ССЗ весьма эффективна, может использоваться при нетяжелых вариантах ХНО, протекающих без поражения позвоночника, особенно в случаях ассоциации ХНО с вышеописанными заболеваниями, поддающимися терапии ССЗ [42]. В исследовании А. Borzutzky и соавт. ожидаемая эффективность ССЗ составила 66% [5]. МТ с успехом применяют для лечения ревматоидного артрита, ЮИА, псориаза и псориатического артрита у взрослых и детей, однако патогенез ревматоидного артрита и суставных форм ЮИА несколько отличается от патогенеза ХНО, в связи с чем, по нашему мнению, а также по мнению проф. H. Girschick, терапия МТ очень избирательна. Часть пациентов при наличии сопутствующего артрита хорошо отвечают на применение МТ, тогда как другие, подобно пациентам с энтезитассоциированным вариантом ЮИА, не реагируют на эту терапию. Наилучший эффект от применения МТ показан в единственном исследовании А. Borzutzky и соавт., где ожидаемая эффективность МТ составила 91% [5]. Мы рекомендуем применение МТ у пациентов с ХНО в сочетании с артритом, а также при проведении комбинированной терапии с ингибиторами ФНО α.

Бисфосфонаты

БФ — группа препаратов, применяемых для лечения остеопороза и ряда других метаболических заболеваний скелета, а также для предотвращения костной деструкции при костных метастазах злокачественных опухолей. Основной механизм действия БФ — подавление процессов резорбции костной ткани остеокластами [43]. Также известно, что БФ обладают противовоспалительным эффектом (механизм не установлен). Показана эффективность БФ в терапии анкилозирующего спондилита [44]. Наиболее изученным препаратом из группы БФ, используемым в терапии ХНО, является памидроновая кислота. В последние годы наметилась тенденция к уменьшению сроков и кумулятивных доз памидроновой кислоты в лечении ХНО. При невертебральном поражении большинство экспертов предлагает ограничить ее применение схемой «3–3–3», что означает ее использование в течение 3 дней в дозе 1 мг/кг в сут (не более 60 мг на введение) 3 курсами, повторяющимися через 3 мес (всего 9 инфузий). При вертебральном поражении рекомендуется проведение таких трехдневных курсов каждые 3 мес на протяжении 12–18 мес. В большинстве случаев терапия памидроновой кислотой

при невертебральном поражении проводится при неэффективности лечения НПВП, ГК, болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, тогда как при поражении позвоночника БФ в сочетании с НПВП являются терапией первой линии. Лечение БФ имеет ряд преимуществ: сравнительно небольшая стоимость, быстрота наступления эффекта, выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие. Однако, как и у любого лекарственного средства, у БФ есть свои недостатки, что ограничивает их широкое применение в педиатрической практике. К основным недостаткам БФ следует отнести длительную (иногда > 10 лет) персистенцию БФ в кости, наличие транзиторной гипокальциемии, развитие вторичной хрупкости кости при длительном применении, торможение линейного роста при использовании в больших дозах, отсутствие педиатрических показаний. В связи с тем, что БФ сохраняются в кости годы и в небольших дозах длительно поступают в системный кровоток, обсуждается вопрос о безопасности применения БФ у девочек-подростков в отношении возможных рисков проникновения через плаценту и воздействия на скелет плода при наступлении беременности. Негативное влияние БФ на формирование скелета плода показано в исследованиях на животных, в отношении человека в доступной литературе имеются результаты 2 метаанализов, свидетельствующих о его безопасности: в метаанализе 1950–2008 гг. описан 51 случай [45], а в метаанализе 1945–2014 гг. — 65 случаев применения БФ во время беременности [46]. Ни в одном из случаев не описано скелетных аномалий, однако это требует дальнейшего пристального внимания.

В связи с возможным развитием транзиторной гипокальциемии после инфузии памидроновой кислоты рекомендуется введение препаратов кальция, а также дотация кальция и витамина D в возрастных дозировках для предотвращения развития остеопении.

Ингибиторы ФНО α

Применение ингибиторов ФНО α — этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба — при ХНО является сравнительно новым и, по всей видимости, успешным терапевтическим направлением. Поскольку известно о положительном эффекте ингибиции этого цитокина, были сделаны попытки применения ингибиторов ФНО α , которые оказались эффективными также в отношении ХНО [47]. В настоящее время их часто рассматривают как последнюю ступень в терапии ХНО, однако существуют предложения по более раннему их применению, например, минуя фазу применения БФ. Ингибиторы ФНО α в лечении ХНО могут быть скомбинированы с НПВП, ГК, болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами и даже БФ (при тяжелом деструктивном поражении позвоночника). В настоящее время одним из актуальных вопросов в терапии ХНО является вопрос этапности применения БФ и ингибиторов ФНО α , а также возможного применения ингибиторов ФНО α вместо БФ. При сравнении БФ и ингибиторов ФНО α следует отметить такие положительные эффекты последних, как мощный противовоспалительный и анальгетический эффект, отсутствие костной резорбции, опосредованного угнетения остеосинтеза и вторичной хрупкости кости. Ингибиторы ФНО α официально разрешено использовать в педиатрии у пациентов с ЮИА, псориазом и псориатическим артритом, при которых возможно сочетанное поражение скелета, в т. ч. ХНО. Из минусов лечения инги-

биторами ФНО α следует отметить высокую стоимость лечения, а также риск развития инфекционных осложнений, в т. ч. туберкулеза. Не до конца решен вопрос о риске онкологической безопасности.

По нашим данным, результаты применения БФ и ингибиторов ФНО α обладают примерно одинаковой эффективностью (83% для БФ и 89% — для ингибиторов ФНО α), однако следует отметить, что ингибиторы ФНО α использовались не только вместо БФ, но и в случаях неэффективности либо недостаточной эффективности БФ: таким образом, терапия ингибиторами ФНО α представляется более эффективной [5]. По данным А. Borzutzky, ожидаемая эффективность для них составляет 91% [5].

Хирургические аспекты лечения хронического небактериального остеомиелита

Хирургические методы должны обязательно применяться при ХНО на стадии диагностики заболевания [48] и значительно реже — в случае развития его ортопедических осложнений.

В качестве диагностической манипуляции при выявлении деструктивного очага в кости проводят биопсию, отдавая предпочтение наименее инвазивному варианту — чрескожной закрытой трепанбиопсии кости, используя для этого специальные костные иглы типа Yamshidi. Биопсию выполняют под рентгенологическим контролем (С-дуга), оптимальным является использование КТ-навигации. Корректный лучевой контроль и четкое понимание анатомических особенностей зоны поражения позволяют получить информативный материал практически из всех труднодоступных отделов скелета, в т. ч. из позвонков. Биопсийный материал подвергают комплексному бактериологическому (культуральному и молекулярно-генетическому) и морфологическому (цитологическому, гистологическому и иммуногистохимическому) исследованию для исключения инфекционной и опухолевой этиологии заболевания. При неинформативных результатах морфологического исследования полученной при чрескожной трепанбиопсии костной ткани выполняют открытую биопсию очага поражения с последующим бактериологическим и морфологическим исследованием материала [49].

Хирургическое лечение показано при тяжелых ортопедических осложнениях ХНО: при поражении позвонка они могут сопровождаться развитием деформации либо стойким болевым синдромом, обусловленным не только собственно деструкцией, сколько патологическим переломом с сегментарной нестабильностью позвоночника. Операция в этом случае является лечебно-диагностической и направлена на удаление разрушенного тела позвонка, восстановление опорности позвоночника и коррекцию деформации.

При отсутствии признаков сегментарной нестабильности и деформации позвоночника ведение вертебрального синдрома может ограничиваться использованием ортеза, при этом симптоматика купируется на фоне общей терапии заболевания [42].

СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В качестве наглядного примера приводим 2 из 37 собственных клинических наблюдений детей с ХНО.

Клинический пример № 1

Пациент Т., 1999 г.р. Болен с января 2009 г., когда впервые после незначительной травмы нижней трети голени появились жалобы на боль в этой области

при ходьбе, отечность в области голеностопного сустава. Обследован в хирургическом отделении стационара по месту жительства, где поставлен диагноз: «Подострый остеомиелит правой большеберцовой кости». На рентгенограмме: очаги деструкции в метаэпифизе правой большеберцовой кости. На МСКТ области правого голеностопного сустава: очаги деструкции в переднелатеральных отделах дистального метафиза большеберцовой кости, очаги 7×7×11 мм со склеротическим ободком, 10×13×12 мм — с костным секвестром до 4 мм (см. рис. 4, А). При проведении биопсии получены данные о течении хронического воспалительного процесса небактериальной природы. Исключен специфический процесс, гематогенный остеомиелит, онкопатология. Впервые для уточнения диагноза обследован в ревматологическом отделении СПбГПМА (Санкт-Петербург) в марте 2009 г. Анализы крови — без воспалительной активности. Антинуклеарный фактор отрицательный. Маркер резорбции костной ткани (β -cross-laps) 0,8 нг/мл (норма 0,2–1,2 нг/мл). На основании данных анамнеза и результатов обследования поставлен диагноз: «Хронический неспецифический остеомиелит правой большеберцовой кости». Пациент получал диклофенак в дозе 50 мг 2 раза/сут (3 мес), кальция карбонат (500 мг) в комбинации с колекальциферолом (200 МЕ) по 1 таблетке 2 раза/сут. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии после курса НПВП определялась положительная динамика в виде восстановления кортикального слоя, отсутствия секвестра большеберцовой кости. В течение 2 лет после окончания курса лечения НПВП зарегистрирована безмедикаментозная ремиссия. Обострение процесса произошло через 2 года от дебюта, в апреле 2011 г., характеризовалось болью и отечностью голеностопных суставов и по клинической картине напоминало артрит. По данным рентгенографии определялась зона разрежения кости в метаэпифизах большеберцовых костей, окруженная зоной склероза. На УЗИ голеностопных суставов: утолщение мягких тканей правой голени. Повторный курс

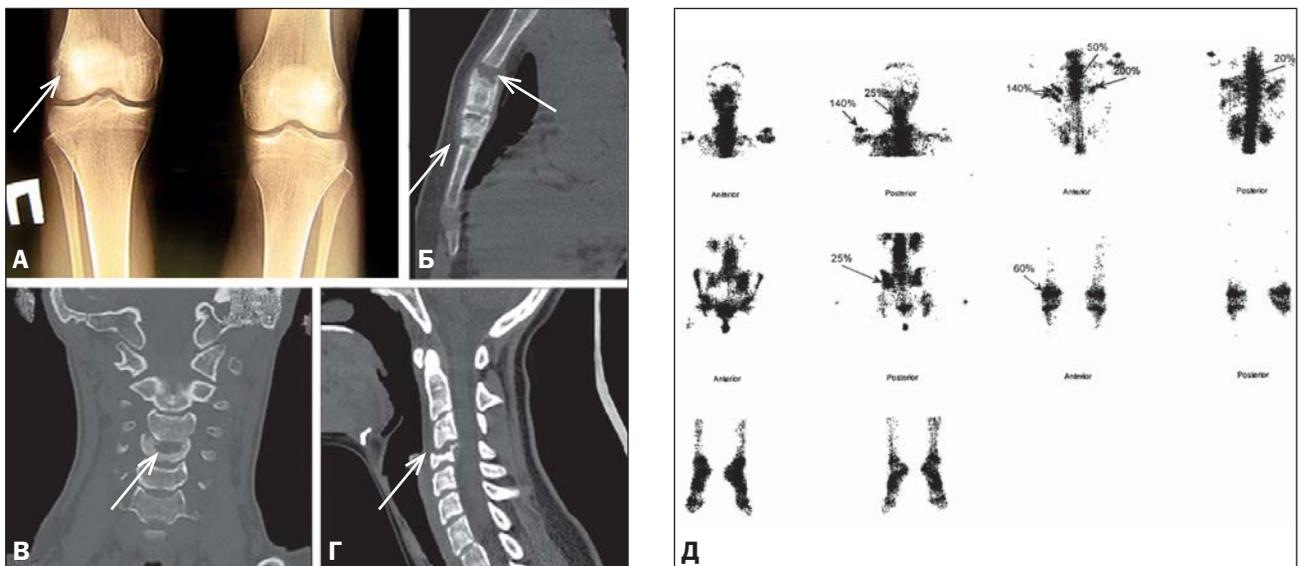
продолжительной НПВП-терапии (около 1 года) привел к развитию ремиссии, которая сохраняется уже 4 года.

Клинический пример № 2

Пациентка Г., 1994 г. р. Заболела в мае 2009 г., когда после переохлаждения появилась сильная ночная и утренняя боль в нижней части спины, которая уменьшалась после движения. Отмечалась высокая воспалительная активность в анализах крови. По результатам рентгенографии и МРТ обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, а также отек костного мозга, носящий мозаичный характер (крестцово-подвздошные сочленения, КПС, не исследовали). В динамике присоединилась боль в коленных суставах. Летом 2009 г. после травмы грудной клетки появилась припухлость в области грудины. Ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение, выполнена биопсия костного мозга, исключены онкогематологические заболевания, проведена биопсия грудины (участки нормальной костной и фиброзной ткани), исключен специфический инфекционный процесс. В ноябре 2009 г. проведена остеосцинтиграфия, при которой установлена гиперфиксация радиофармацевтического препарата в груди (рис. 9), ребрах, левом плечевом суставе, правом коленном суставе, шейном отделе позвоночника. Впервые обследована в ревматологическом отделении СПбГПМУ (Санкт-Петербург) в декабре 2009 г. При клиническом исследовании: боль при движении в коленном суставе без отчетливых признаков артрита, боль в проекции КПС с 2 сторон, отек мягких тканей над КПС, резко положительны все симптомы сакроилеита, практически отсутствует сгибание в поясничном отделе позвоночника.

В клиническом анализе крови отмечалось лишь повышение СОЭ до 22 мм/ч (при норме 0–15), в биохимическом анализе крови — незначительная гиперпротеинемия: общий белок 86 г/л (при норме 64–83), отрицательный

Рис. 9. Лучевые проявления хронического небактериального остеомиелита у пациентки Г. (указаны стрелками)



Примечание. А (рентгенограмма коленных суставов) — краевая деструкция латерального мыщелка правой бедренной кости; Б (сагиттальный КТ-срез грудины) — полисегментарная деструкция тела грудины; В, Г (коронарный и сагиттальный КТ-срез позвоночника) — деструкция тела позвонка C_{IV}; Д (остеосцинтиграфии с Tc^{99m}) — множественные очаги накопления радиофармпрепарата в различных отделах скелета.

СРБ. В иммунологическом анализе крови — отрицательные антинуклеарный фактор и антиген HLA-B27.

УЗИ органов брюшной полости: органической патологии не выявлено. МСКТ грудины: КТ-признаки остеомиелита тела грудины. МРТ КПС: признаки артрита крестцово-подвздошных сочленений. На основании жалоб, анамнеза, данных исследований поставлен диагноз: «Ювенильный артрит. Хронический мультифокальный остеомиелит». Начата терапия НПВП, пульс-терапия Солу-Медролом с положительным эффектом (купирование болевого синдрома, восстановление объема движений в позвоночнике), а также МТ в дозе 15 мг/м² в нед. Через 3 мес вновь появилась боль в спине (пояснично-крестцовый отдел позвоночника), зафиксировано нарастание воспалительной активности процесса. Рекомендовано было добавить к схеме лечения ССЗ, но от терапии родители отказались. В динамике присоединилась интенсивная боль в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в затылок. Девочка не могла спать, практически отсутствовали движения в шейном отделе позвоночника, не могла ходить (любые движения вызывали резкую боль в голове и шее). Девочка резко астенизирована, похудела на 8 кг, практически не ходила, было ограничено жевание (боль с иррадиацией в затылок). В таком состоянии пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение СПбГПМУ. При обследовании отмечена высокая воспалительная активность: СОЭ 42 мм/ч, СРБ 160 мг/дл (при норме до 6). На МСКТ: деструкция тела C_{III}, C_{IV}, C_V, поперечного отростка Th_I. На рентгенографии коленных суставов: изменения латерального мыщелка правого бедра, участок деструкции с зоной склероза (см. рис. 9).

В связи с тяжестью состояния, развитием деструкции в позвонке C_V с присоединением неврологической симптоматики, угрозой компрессии спинного мозга на уровне шейного отдела спинного мозга, неэффективностью предшествующей терапии НПВП и МТ была инициирована терапия памидроновой кислотой в дозе 30 мг

внутривенно капельно в течение 3 последующих дней, каждые 3 мес на протяжении 2 лет, на фоне которой произошло купирование лихорадки, болевого синдрома, нормализовались показатели воспалительной активности. Через 2 нед после первой инфузии препарата выполнено срочно-плановое оперативное лечение — реконструкция позвоночника C_{III-V} с использованием костного аллотрансплантата. На операции костная ткань позвонка представлена фиброзной тканью. Гистологически — признаки хронического неспецифического воспаления. В послеоперационном периоде — фиксация на протяжении 6 мес шейным ортезом до формирования полноценного костного блока. В лечении: отмена МТ и ССЗ, продолжена терапия НПВП (индометацин) в течение года, памидроновой кислотой — в течение 2 лет. Девочка позже была проконсультирована ведущим специалистом в области воспалительных остеопатий проф. Н. Hirschick (Германия). По результатам консультации имеет место CRMO (chronic recurrent multifocal osteomyelitis). Рекомендовано продолжить терапию памидроновой кислотой под контролем МРТ. С 2012 г. находится в состоянии безмедикаментозной ремиссии, является студенткой 4-го курса нашего медицинского университета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический небактериальный остеомиелит — относительно редкое иммунопатологическое заболевание. Углубление знаний о его клинической картине, патогенезе, диагностике и подходах к терапии позволит своевременно выявлять больных и назначать адекватное лечение, избегать проведения необоснованных оперативных вмешательств и антибактериальной терапии, улучшить качество жизни и существенно снизить инвалидизацию таких пациентов. На наш взгляд, целесообразно создание национального регистра этих больных, что позволит не только направленно фокусировать внимание на патологии, но и оптимизировать затраты на их ведение на этапах лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol*. 2009;7:2.
2. Tsitsami E, Dermentzoglou V, Moschovi M, Chrousos GP. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with contaminant foci of juvenile idiopathic arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2011;2011:210795.
3. Maandell GA, Conteras SJ, Conard KH, Harcke T and Maas KW. Bone Scintigraphy in the Detection of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *J Nucl Med*. 1998;39(10):1778–1783.
4. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH. Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical,

- immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology*. 2007;46:154–160.
5. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, Sundel RP. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics*. 2012;130(5):1190–1197.
6. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, Morbach H, Schnabel A, Rosen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol*. 2011;141(3):317–327.
7. Hofmann SR, Rosen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol*. 2012;143(2):116–127.

8. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Inerra MC, Vetter I, Dungan LS, Monks BG, Stutz A, Croker DE, Butler MS, Haneklaus M, Sutton CE, Nunez G, Latz E, Kastner DL, Mills KH, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, O'Neill LA. A small molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome is a potential therapeutic for inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(3):248–255.
9. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis With Tumor Necrosis Factor Blockage. *Pediatrics*. 2005;116:1231–1233.
10. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832.
11. Lats E, Xido TS, Startz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nut Rev Immunol*. 2013;13(6):347–411.
12. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):12–20.
13. Scianaro R, Insalaco A, Laudiero LB, De Vito R, Pezzullo M, Teti A, De Benedetti F, Prencipe G. Deregulation of the IL-1 β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:30.
14. Gabay C, Palmer G. Mutations in the IL1RN locus lead to autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;9:480–482.
15. Greenhull CJ, Jones GW, Nowell VA, Newton Z, Harvey AK, Noideen AN. Interleukin-10 regulates the inflammasome driven augmentation of inflammatory arthritis and joint destruction. *Arthritis Res & Ther*. 2014;16:419.
16. Gikas PD, Islam L, Aston W, Tirabosco R, Saifuddin A, Briggs TW, Cannon SR, O'Donnell P, Jacobs B. Flanagan Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *Am J Orthop Sci*. 2009;14(5):505–516.
17. Schults HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;462:11–19.
18. Ferguson PJ. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):130–141.
19. Teixeira SR, Elias Junior J, Nogueira-Barbosa MH, Guimaraes MD, Marchiori E, Santos MK. Whole body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras*. 2015;48(2):111–120.
20. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendorfer M, Winkler P, Stuber T. Typical Pattern of Bone Involvement in Whole Body MRI of Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *Rofo*. 2013;185(7):655–661.
21. Herregods N, Dehoorne J, Pattyn E, Jaremko JL, Baraliakos X, Elewaut D. Diagnostic value of pelvic entesities on MRI of the sacroiliac joints in entesitis related arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13:46.
22. Дьячкова ГВ, Митина ЮЛ, Ключин НМ, Корабельников МА. Возможности КТ в диагностике хронического остеомиелита бедренной кости. *Гений ортопедии*. 2003;2:72–76.
23. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. *Semin Plast Surg*. 2009;23(2):80–89.
24. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Simenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur spine J* (2013)22(suppl 4):S579–S586
25. Cassel SL, Janczy JR, Bing X, Wilson SP, Olivier AK, Otero JE. Inflammasome-independent IL-1 β mediates autoinflammatory disease in Pstpip2 deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;21;111(3):1072–1077.
26. Watanabe T, Ono H, Morimoto Y, Otsuki Y, Shirai M, Endoh A. Skull involvement in a pediatric case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(3):493–500.
27. Jansson AF, Muller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, Jansson V. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1152–1159.
28. Stern SH, Ferguson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):735–749.
29. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):405–425.
30. Van Den Eynde M, Lecluyse K, Chioccioli C, Brouckaert M, Caussin E, Lammens P. Crohn's disease and the SAPHO syndrome during treatment with infliximab: a case report and review of literature. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(6–7):607–610.
31. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, Bianchetti MG. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2000;159:594–601.
32. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1246–1251.
33. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;2(8):2513–2518.
34. Ferguson PJ. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):130–141.
35. Yoshitaka T, Ishida S, Mukai T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Etanercept administration to neonatal SH3BP2 knock in cherubim mice prevents TNF- α -induced inflammation and bone loss. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1170–1182.
36. Waite AL, Schaner P, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Masters SL, Brydges SD, Fox M, Hong A, Yilmaz E, Kastner DL, Reinherz EL, Gumucio DL. Pypin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1. *PLoS One*. 2009;4(7):6147.
37. Caorsi R, Picco P, Buoncompagni A, Martini A, Gattorno M.J. Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment. *Rheumatology*. 2014;41(11):2333–2334. Doi: 10.3899/jrheum.140060.
38. Girshick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Muller-Hermelink HK, Lipsky PE. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:274–285.
39. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlohner S, Hofmann U, Raab P, Girschick HJ. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):74.
40. Kostik M, Chikova I, Masalova V, Dubko M, Snegireva L, Isupova E, Kuchinskaya EM, Glebova NI, Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Chasnyk VG. Comparison of different treatment approaches in chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(1):102.
41. Abril JC, Ramirez A. Successful Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with Indometacin. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(5):587–591.
42. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):733–738.
43. Amy E, Kaplan FN, Lishner M, Koren G. Taking bisphosphonates during pregnancy. *Can Fam Phys*. 2003;49:1281–1282.
44. Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, Banerjee S, Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J*. 2010;51(11):883–887.
45. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(12):1146–1148.
46. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Health Syst Pharm*. 2014;71(23):2029–2036.
47. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor alpha blockage. *Pediatrics*. 2005;116(5):1231–1233.
48. Coinde E, David L, Cottalorda J, Allard D, Bost M, Lucht F, Stephan JL. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases. *Arch Pediatr*. 2001;8(6):577–583.
49. Мушкин АЮ, Алаторцев АВ, Маламашин ДБ, Перецманас ЕО, Куклин ДВ. Информативность чрескожной биопсии в дифференциальной диагностике ограниченных деструктивных поражений позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2012;1:62–67.

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1499

П.Ф. Литвицкий

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

Гипоксия

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 09.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В лекции характеризуются типы, причины и ключевые звенья патогенеза различных типов гипоксии, их основные проявления и механизмы их развития, расстройства в организме при гипоксических состояниях, принципы их устранения. Описаны механизмы адаптации организма к острой и хронической гипоксии, а также представление о его гипероксигенации.

Ключевые слова: гипоксия, гипоксемия, адаптация к гипоксии, гипероксигенация организма.

(Для цитирования: Литвицкий П. Ф. Гипоксия. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 45–58. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499)

ГИПОКСИЯ

Термин «гипоксия» означает абсолютную или относительную недостаточность энергообеспечения органов и тканей организма для их оптимального функционирования и интенсивности пластических процессов в них. Это состояние приводит к расстройству жизнедеятельности организма в целом.

Гипоксия — патологический процесс, характеризующийся недостаточностью биологического окисления, вызывающего нарушение энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме.

ГИПОКСЕМИЯ

Гипоксия нередко сочетается с гипоксемией.

Гипоксемия — состояние, характеризующееся уменьшением по сравнению с должными уровнями напряжения и содержания кислорода в крови.

АНОКСИЯ И АНОКСЕМИЯ

В связи с разработкой проблемы гипоксии в эксперименте (например, при работе с препаратами изолированных органов, фрагментов тканей или клеток) создают условия *аноксии* — отсутствия кислорода в воздухе или жидкости и, как правило, прекращения процессов биологического окисления, или *аноксемии* — отсутствия кислорода в крови. Воспроизводят аноксию или

аноксемию при перфузии отдельных органов, тканей, клеток или субклеточных структур. В целостном живом организме формирование этих состояний невозможно.

Критерии дифференцировки типов гипоксии

Гипоксические состояния подразделяют на несколько типов с учетом нескольких критериев:

- их причины;
- выраженности расстройств в организме при них;
- скорости их развития;
- их длительности.

По причине возникновения выделяют следующие типы гипоксии:

- экзогенные (нормо- и гипобарическую);
- эндогенные (рис. 1).

По выраженности расстройств жизнедеятельности организма различают следующие разновидности гипоксии:

- легкую;
- среднюю (умеренную);
- тяжелую;
- критическую (опасную для жизни, летальную).

В качестве основных признаков для определения тяжести гипоксии используют:

- степень нарушения нервно-психической деятельности;
- выраженность расстройств функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем;

P.F. Litvitsky

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

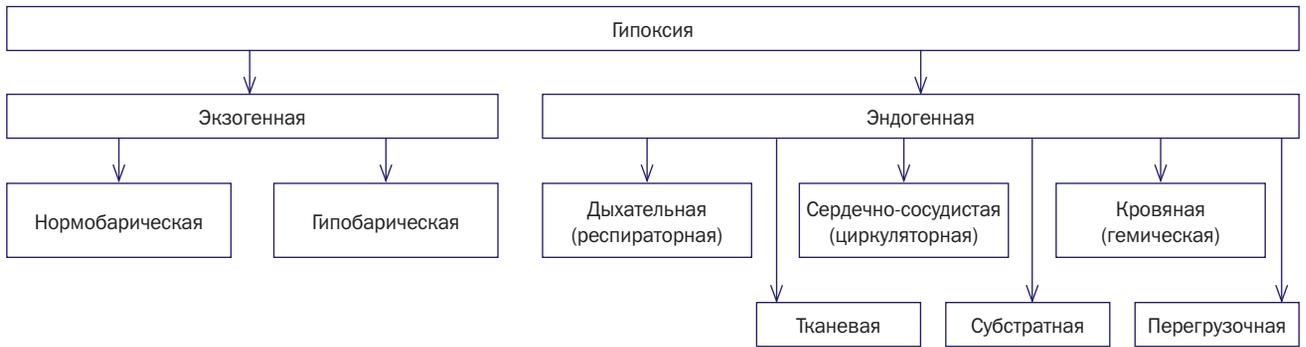
Hypoxia

The discourse characterizes types, causes and key links of the pathogenesis of different types of hypoxia, their main manifestations and mechanisms of their development, disorders in the body under hypoxic conditions, principles of their elimination. The mechanisms of body adaptation to acute and chronic hypoxia, as well as the idea of its superoxygenation are described.

Key words: hypoxia, hypoxemia, adaptation to hypoxia, body superoxygenation.

(For citation: Litvitsky P.F. Hypoxia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 45–58. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499)

Рис. 1. Типы гипоксии по причине возникновения



- величину отклонений показателей газового состава и кислотно-основного состояния крови, а также некоторых других показателей.

По критериям скорости возникновения и длительности гипоксического состояния выделяют несколько его разновидностей:

- молниеносную (син. острейшую): гипоксия возникает в течение нескольких секунд после воздействия ее причины. Как правило, мгновенно выявляется тяжелое состояние пациента, нередко служащее причиной его смерти (например, при разгерметизации летательных аппаратов на большой высоте (> 9000–11 000 м), или в результате быстрой потери большого количества крови;
- острую: гипоксия развивается через несколько минут (как правило, в пределах первого часа) после воздействия причины (например, в результате острой кровопотери или острой дыхательной недостаточности);
- подострую: гипоксия формируется в течение нескольких часов (но в пределах первых суток). Примерами могут быть гипоксические состояния, развивающиеся в результате попадания в организм метгемоглобинообразователей (нитратов, окислов азота, бензола), венозной кровопотери, медленно нарастающей дыхательной или сердечной недостаточности;
- хроническую: развивается в течение нескольких суток и более (недели, месяцы, годы), например при хронической анемии, сердечной или дыхательной недостаточности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГИПОКСИИ

Экзогенные типы гипоксии

К экзогенным типам гипоксии относят нормо- и гипобарическую ее разновидности.

Причина гипоксии экзогенного типа — уменьшение парциального давления кислорода (pO_2) в воздухе, поступающем в организм. Такая гипоксия развивается либо при нормальном барометрическом давлении, и ее обозначают как нормобарическую экзогенную гипоксию, либо при снижении барометрического давления, и ее называют гипобарической экзогенной гипоксией.

Нормобарическая экзогенная гипоксия

Причины нормобарической экзогенной гипоксии:

- ограничение поступления в организм кислорода с воздухом при нормальном барометрическом давлении. Такие условия складываются при нахождении

людей в небольшом и/или плохо вентилируемом пространстве (например, в небольшом замкнутом помещении, шахте, колодце, лифте);

- нарушение регенерации воздуха и/или подачи кислородной смеси для дыхания в летательных и глубоководных аппаратах, автономных костюмах (космонавтов, летчиков, водолазов, спасателей, пожарников);
- несоблюдение методики искусственной вентиляции легких.

Гипобарическая экзогенная гипоксия

Причиной гипобарической экзогенной гипоксии чаще всего является сниженное барометрическое давление при подъеме человека на высоту более 3000–3500 м (где pO_2 воздуха снижено примерно до 100 мм рт. ст.) или в барокамере. В этих условиях возможно развитие либо горной, либо высотной, либо декомпрессионной болезни.

Горная болезнь наблюдается при пешем подъеме в горы, где организм подвергается воздействию не только пониженного барометрического давления и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, но также более или менее выраженной физической нагрузке, охлаждению, повышенной инсоляции и другим условиям средне- и высокогорья.

Высотная болезнь развивается у людей, поднятых на большую высоту в открытых летательных аппаратах, на креслах-подъемниках, а также при снижении давления в барокамере. В этих случаях на организм действуют в основном сниженные pO_2 во вдыхаемом воздухе и барометрическое давление.

Декомпрессионная (кессонная) болезнь наблюдается при быстром снижении барометрического давления (например, при чрезмерно быстром подъеме человека в кессоне с больших глубин на поверхность). При этом формируется опасное для жизни состояние, отличающееся от горной и высотной болезни острым или даже молниеносным течением.

Патогенез экзогенных типов гипоксии

К ключевым звеньям патогенеза экзогенной гипоксии (независимо от ее причины) относят артериальную гипоксемию, гипоканию, газовый алкалоз, сменяющийся ацидозом, артериальную гипотензию, сочетающуюся с гипоперфузией органов и тканей.

- Уменьшение напряжения кислорода в плазме артериальной крови (артериальная гипоксемия) — инициальное и главное звено экзогенной гипоксии. Гипоксемия ведет к уменьшению насыщения кисло-

родом гемоглобина, общего содержания кислорода в крови и, как следствие, к нарушениям газообмена и метаболизма в тканях.

- Снижение напряжения в крови углекислого газа (*гипокапния*). Возникает в результате компенсаторной гипервентиляции легких (в связи с гипоксемией).
- *Газовый алкалоз* является результатом гипокапнии, которая может развиваться при гипервентиляции легких (например, в результате приступа истерии или в условиях избыточной вентиляции легких при использовании аппарата искусственной вентиляции легких).
- Понижение системного уровня артериального давления (*артериальная гипотензия*) в сочетании с гипоперфузией тканей в значительной мере являются следствием гипокапнии. CO_2 относится к числу основных факторов регуляции тонуса стенок сосудов мозга. Выраженное снижение парциального напряжения CO_2 в артериальной крови является сигналом к сужению просвета артериол мозга, сердца и уменьшения их кровоснабжения.

Эндогенные типы гипоксии

Эндогенные гипоксические состояния в большинстве случаев являются результатом патологических процессов и болезней, приводящих к недостаточному транспорту к органам кислорода, субстратов обмена веществ и/или использования их тканями. Гипоксия различной выраженности и длительности может развиваться также в результате существенного увеличения потребности организма в энергии в связи со значительно возросшими нагрузками на организм (например, при чрезмерной физической нагрузке).

Дыхательная гипоксия

Причина дыхательной гипоксии — недостаточность газообмена в легких (дыхательная недостаточность).

Дыхательная недостаточность может быть вызвана:

- гиповентиляцией альвеол;
- гипоперфузией ткани легких кровью;
- снижением диффузии кислорода через аэрогематический барьер;
- нарушением оптимального вентиляционно-перфузионного соотношения.

Вне зависимости от происхождения дыхательной гипоксии инициальным патогенетическим звеном ее является артериальная гипоксемия, обычно сочетающаяся с гиперкапнией и ацидозом.

Типовые изменения газового состава и pH крови при дыхательной гипоксии представлены на рис. 2.

Циркуляторная гипоксия

Причина циркуляторной гипоксии — недостаточность кровоснабжения тканей и органов, которая является результатом:

- гиповолемии;
- сердечной недостаточности;
- снижения тонуса стенок артериол и/или венул;
- расстройств микрогемодиализации;
- нарушений диффузии кислорода из капиллярной крови в интерстиций и далее к клеткам.

Гиповолемия — уменьшение общего объема крови в сосудистом русле и полостях сердца. Это один из существенных механизмов развития недостаточности кровообращения и циркуляторной гипоксии. Наиболее часто причинами гиповолемии являются большая кровопотеря, гипогидратация организма (например, при хронических поносах, ожоговой болезни, массивном длительном потоотделении).

Сердечная недостаточность характеризуется снижением сердечного выброса и, как следствие, уменьшением объема циркулирующей крови. Причины: прямое повреждение миокарда (например, при его инфаркте, диффузном кардиосклерозе, кардиотропными токсинами), перегрузка миокарда (например, в связи с увеличением массы циркулирующей крови или повышением сосудистого сопротивления ее току), нарушение диастолического расслабления сердца (например, при его сдавлении — тампонаде — экссудатом или кровью, накопившимися в полости перикарда).

Снижение тонуса стенок сосудов (как артериальных, так и венозных). Это приводит к увеличению емкости сосудистого русла и относительному уменьшению объема циркулирующей крови.

Расстройства циркуляции крови в микрососудах (интраваскулярные, трансмуральные, экстраваскулярные) обуславливают нарушение обмена в тканях кислорода, углекислого газа, метаболитов и продуктов обмена веществ.

Нарушение диффузии кислорода через стенку микрососудов, в межклеточной жидкости, через плазмолемму и цитозоль к митохондриям. В конечном итоге это приводит к дефициту кислорода в матриксе митохондрий и, следовательно, к снижению интенсивности тканевого дыхания.

Виды циркуляторной гипоксии

Важной особенностью гипоксии циркуляторного типа является возможность развития двух ее видов — локальной и системной.

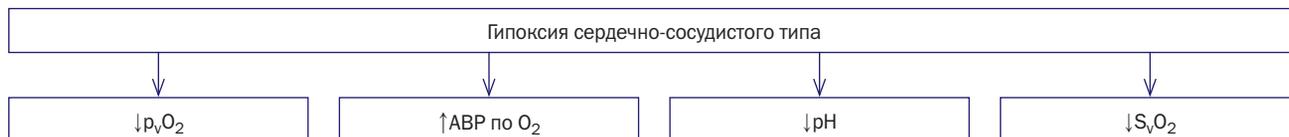
Причинами локальной гипоксии могут быть местные расстройства кровообращения (венозная гиперемия, ишемия, стаз), регионарные нарушения диффузии кислорода из крови к клеткам и их митохондриям.

Причинами системной гипоксии наиболее часто являются гиповолемия, сердечная недостаточность, генерализованные формы снижения тонуса сосудов.

Типовые изменения газового состава и pH крови при циркуляторной гипоксии представлены на рис. 3.

Рис. 2. Изменения газового состава и pH крови при гипоксии дыхательного типа



Рис. 3. Изменения газового состава и pH крови при циркуляторной гипоксии

Примечание. ABP — артериовенозная разница по кислороду.

Гемическая гипоксия

Причиной гемической (кровенной) гипоксии является снижение эффективной кислородной емкости крови и, следовательно, ее кислородтранспортующей функции.

Патогенез гемической гипоксии

Главными звеньями патогенеза снижения кислородной емкости крови являются:

- уменьшение содержания Hb в единице объема крови (и, как правило, в организме в целом). Это наблюдается при существенном уменьшении в крови числа эритроцитов и/или содержания в ней гемоглобина (иногда до 40–60 г/л), т. е. при выраженных анемиях;
- нарушения транспортных свойств Hb (гемоглинопатии). Это может быть обусловлено наследуемыми или приобретенными изменениями способности гемоглобина к оксигенации в крови капилляров альвеол и дезоксигенации его в капиллярах тканей.

В целом гемическая гипоксия характеризуется снижением способности гемоглобина эритроцитов присоединять кислород (в капиллярах легких), транспортировать и отдавать оптимальное его количество в тканях. При этом реальная кислородная емкость крови может снижаться до 5–10% (объемных).

Типичные изменения газового состава и pH крови при гемической гипоксии представлены на рис. 4.

Тканевая гипоксия

Причинами тканевой гипоксии являются факторы, снижающие эффективность процессов:

- утилизации кислорода клетками тканей;
- сопряжения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях.

Патогенез тканевой гипоксии включает, как правило, два ключевых звена:

- 1) снижение эффективности использования кислорода клетками. Наиболее часто это является результатом:
 - подавления активности ферментов биологического окисления [наблюдается при специфическом ингибировании энзимов, например ионами циана, препятствующими окислению цитохрома, антимицином А или соединениями, содержащими сульфид-ион S^{2-} , и другими веществами, блокирующими активные центры ферментов тканевого дыхания; неспецифическом подавлении активно-

сти ферментов биологического окисления ионами металлов (Ag^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+}); конкурентном ингибировании ферментов биологического окисления веществами, имеющими структурную аналогию с естественным субстратом реакции];

- значительного изменения физико-химических свойств тканей (их температуры, электролитного состава, pH, фазового состояния мембранных компонентов), которые в более или менее выраженной мере снижают эффективность биологического окисления;
 - торможения синтеза и, как следствие, дефицита ферментов биологического окисления. Это может наблюдаться при общем или частичном (особенно белковом) голодании, при большинстве гипо- и дисвитаминозов, при нарушении обмена минеральных веществ, необходимых для синтеза ферментов;
 - повреждения мембран клеток: в наибольшей мере это относится к мембранам митохондрий;
- 2) уменьшение степени сопряжения окисления и фосфорилирования макроэргических соединений в дыхательной цепи. При этом увеличиваются расход кислорода тканями и интенсивность функционирования компонентов дыхательной цепи. Однако большая часть энергии транспорта электронов трансформируется в тепло. Эффективность биологического окисления снижается, нарушается энергетическое обеспечение клеток. Выраженной способностью разобщать процессы окисления и фосфорилирования обладают многие эндогенные агенты (например, избыток Ca^{2+} , H^+ , высших жирных кислот, йодсодержащих гормонов щитовидной железы), а также экзогенные вещества (2,4-динитрофенол, дикумарин, пентахлорфенол, грамицидин и др.).
- Типовые изменения газового состава и pH крови при тканевой гипоксии представлены на рис. 5.

Субстратный тип гипоксии

Причина ее — дефицит субстратов биологического окисления в клетках. В клинической практике речь чаще всего идет о глюкозе. При этом доставка к клеткам кислорода существенно не нарушена.

Патогенез субстратной гипоксии заключается в прогрессирующем снижении эффективности биологического окисления. В связи с этим в клетках быстро уменьшается уровень аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата,

Рис. 4. Изменения газового состава и pH крови при гипоксии гемического типа

Примечание. ABP — артериовенозная разница по кислороду.

Рис. 5. Изменения газового состава и pH крови при гипоксии тканевого типа

Примечание. ABP — артериовенозная разница по кислороду. При действии разобщающих агентов может меняться незначительно.

величина мембранного потенциала, потенциала действия. Изменяются и другие электрофизиологические показатели, нарушаются различные пути метаболизма и пластические процессы.

Типовые изменения газового состава и pH крови при субстратной гипоксии представлены на рис. 6.

Перегрузочный тип гипоксии

Причина перегрузочной гипоксии — значительное и/или длительное увеличение функции тканей, органов или их систем. При этом даже интенсификация доставки к ним кислорода и субстратов метаболизма, обмена веществ, реакций сопряжения окисления и фосфорилирования не способны устранить дефицита макроэргических соединений, развивающегося в результате гиперфункции клетки. Наиболее часто это наблюдается в ситуациях, вызванных повышенным и/или продолжительным функционированием скелетных мышц и миокарда.

Патогенез перегрузочной гипоксии

Чрезмерная по уровню и/или длительности нагрузка на органы и/или ткани обуславливает:

- относительный (по сравнению с требуемым при данном уровне функции) дефицит кровоснабжения мышц, органов и тканей;
- недостаток кислорода в клетках тканей и органов (что вызывает снижение эффективности процессов биологического окисления в них);
- недостаточность биологического окисления и энергетического обеспечения клеток тканей и органов.

Типовые изменения газового состава и pH крови при перегрузочной гипоксии приведены на рис. 7.

Смешанный тип гипоксии

Смешанная гипоксия является результатом одновременного развития нескольких разновидностей гипоксии.

Причины смешанной гипоксии:

- факторы, нарушающие два и более механизмов транспорта и использования кислорода и субстратов метаболизма и/или сам процесс биологического окисления. Примером может служить действие наркотических веществ, способных в высоких дозах угнетать функцию сердца, нейронов дыхательного центра и активность ферментов тканевого дыхания, в результате чего развивается смешанная гипоксия гемодинамического, дыхательного и тканевого типа;
- острая массивная кровопотеря, которая приводит как к снижению кислородной емкости крови (в связи с уменьшением содержания гемоглобина), так и к расстройствам кровообращения: развивается гемический и гемодинамический тип гипоксии.

Патогенез гипоксии смешанного типа включает звенья механизма развития разных типов гипоксических состояний. Смешанная гипоксия часто характеризуется взаимопотенцированием отдельных ее типов с развитием тяжелых экстремальных и даже терминальных состояний.

Изменения газового состава и pH крови при смешанной гипоксии определяются доминирующими расстройствами механизмов транспорта и утилизации кислорода, субстратов обмена веществ, а также процессов биологического окисления в разных тканях. Характер изменений при этом может быть разным и весьма динамичным.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ГИПОКСИИ

Действие на организм фактора, вызывающего гипоксию любого типа, сопровождается включением взаимосвязанных процессов обуславливающих развитие:

- гипоксии,
- адаптации организма к гипоксии.

Рис. 6. Изменения газового состава и pH крови при гипоксии субстратного типа

Примечание. ABP — артериовенозная разница по кислороду.

Рис. 7. Изменения газового состава и pH крови при гипоксии перегрузочного типа

Примечание. ABP — артериовенозная разница по кислороду.

Процессы первой категории описаны выше. Ниже характеризуются общие механизмы адаптации организма к гипоксии.

Общая характеристика процесса адаптации к гипоксии

При действии даже умеренной гипоксии сразу формируется поведенческая реакция организма, направленная на уход от воздействия причины гипоксии и поиск среды существования, обеспечивающей оптимальный уровень биологического окисления.

Гипоксия служит инициальным системообразующим фактором, направленным на формирование в организме динамичной функциональной системы по достижению и поддержанию оптимального уровня биологического окисления в клетках. Эта система реализует свои эффекты за счет активации механизмов доставки кислорода и субстратов метаболизма к тканям и включения их в реакции биологического окисления. В структуру этой функциональной системы входят также физиологические системы:

- внешнего дыхания;
- сердечно-сосудистая;
- крови;
- биологического окисления;
- регуляции.

Адаптивные реакции подразделяют на две группы — экстренную и долговременную адаптацию.

Экстренная адаптация к гипоксии

Механизмы экстренной адаптации к гипоксии приведены на рис. 8.

Причиной активации механизмов срочной адаптации организма к гипоксии является недостаточность биологического окисления. Это проявляется снижением содержания в клетках АТФ, необходимого для обеспечения оптимального уровня жизнедеятельности и пластических процессов.

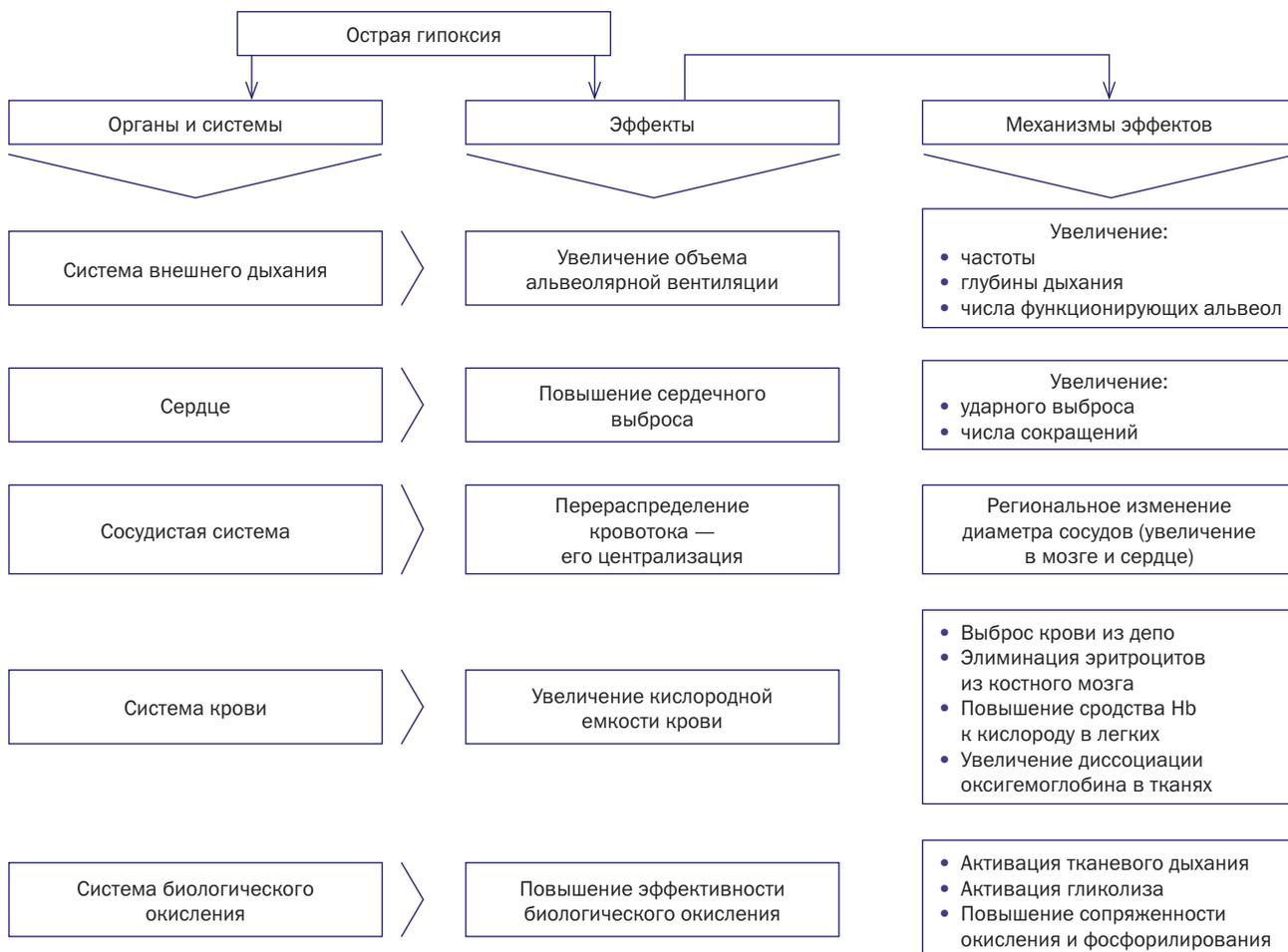
Ключевое звено экстренной адаптации организма к гипоксии заключается в активации механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам. Эти механизмы уже существуют в организме. В связи с этим они активируются сразу (экстренно, срочно) в момент возникновения гипоксии и снижения эффективности биологического окисления.

Повышенное функционирование систем транспорта кислорода и субстратов метаболизма к клеткам сопровождается интенсивным расходом энергии и субстратов обмена веществ. Таким образом, эти механизмы имеют высокую «энергетическую и субстратную цену». Именно это и является (или может стать) лимитирующим фактором степени и длительности гиперфункционирования транспортных систем организма.

Долговременная адаптация к гипоксии

Причина включения долговременной адаптации к гипоксии заключается в повторной и/или продолжаю-

Рис. 8. Механизмы экстренной адаптации организма к гипоксии



щейся недостаточности биологического окисления умеренной выраженности.

К важным условиям включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии относятся:

- повторное и/или длительное воздействие на организм умеренной гипоксии, вызывающее многократную активацию срочных механизмов адаптации;
- умеренную выраженность гипоксии (гипоксия слишком малой степени не активирует механизмов срочной и долговременной адаптации; напротив, выраженная (глубокая) гипоксия вызывает срыв процесса адаптации, расстройства функций, обмена веществ и повреждение структур организма);
- оптимальное состояние физиологических систем организма, что позволяет развить механизмы срочной адаптации и закрепить структурно-функциональные изменения, лежащие в основе долговременной адаптации к гипоксии.

Механизмы долговременной адаптации

Адаптация организма к длительной и/или повторной умеренной гипоксии имеет ряд важных особенностей:

- долговременная адаптация к гипоксии реализуется на всех уровнях жизнедеятельности — от организменного до клеточного метаболизма;
- процессы приспособления к повторной и/или длительной умеренной гипоксии формируются постепенно в результате многократной и/или продолжительной активации срочной адаптации к гипоксии;
- переход от несовершенной и неустойчивой экстренной адаптации к гипоксии к устойчивой и долговременной имеет важное биологическое (жизненно важное!) значение: такое состояние создает условия для оптимальной жизнедеятельности организма в новых, часто экстремальных, условиях существования;
- ключевым условием перехода организма к состоянию долговременной адаптированности к гипоксии является активация синтеза нуклеиновых кислот и белков;
- синтетические процессы доминируют в тех органах, которые обеспечивают транспорт кислорода и субстратов обмена веществ, а также в тканях, интенсивно функционирующих в условиях гипоксии;
- основным звеном долговременного приспособления к гипоксии является существенное повышение эффективности процессов биологического окисления в клетках;
- системы доставки кислорода и продуктов обмена веществ к тканям (внешнего дыхания и кровообращения) при устойчивой адаптации к гипоксии также приобретают новые качества — повышенную мощность, экономичность и надежность функционирования.

Системы и главные процессы реализации механизма долговременной адаптации к гипоксии представлены на рис. 9.

РАССТРОЙСТВА В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ГИПОКСИИ

Характер, динамика и степень изменений жизнедеятельности организма зависят от ряда факторов: типа гипоксии, ее степени, скорости развития, а также от состояния реактивности организма.

Острейшая (молниеносная) тяжелая гипоксия приводит к быстрой потере сознания, подавлению функций

организма и его гибели. Такая картина наблюдается, например, при вдыхании газовых смесей, не содержащих кислорода или содержащих его в малых количествах. Молниеносная гипоксия развивается также при фибрилляции желудочков сердца, при острой массивной (артериальной) кровопотере, отравлении цианидами и в других подобных ситуациях.

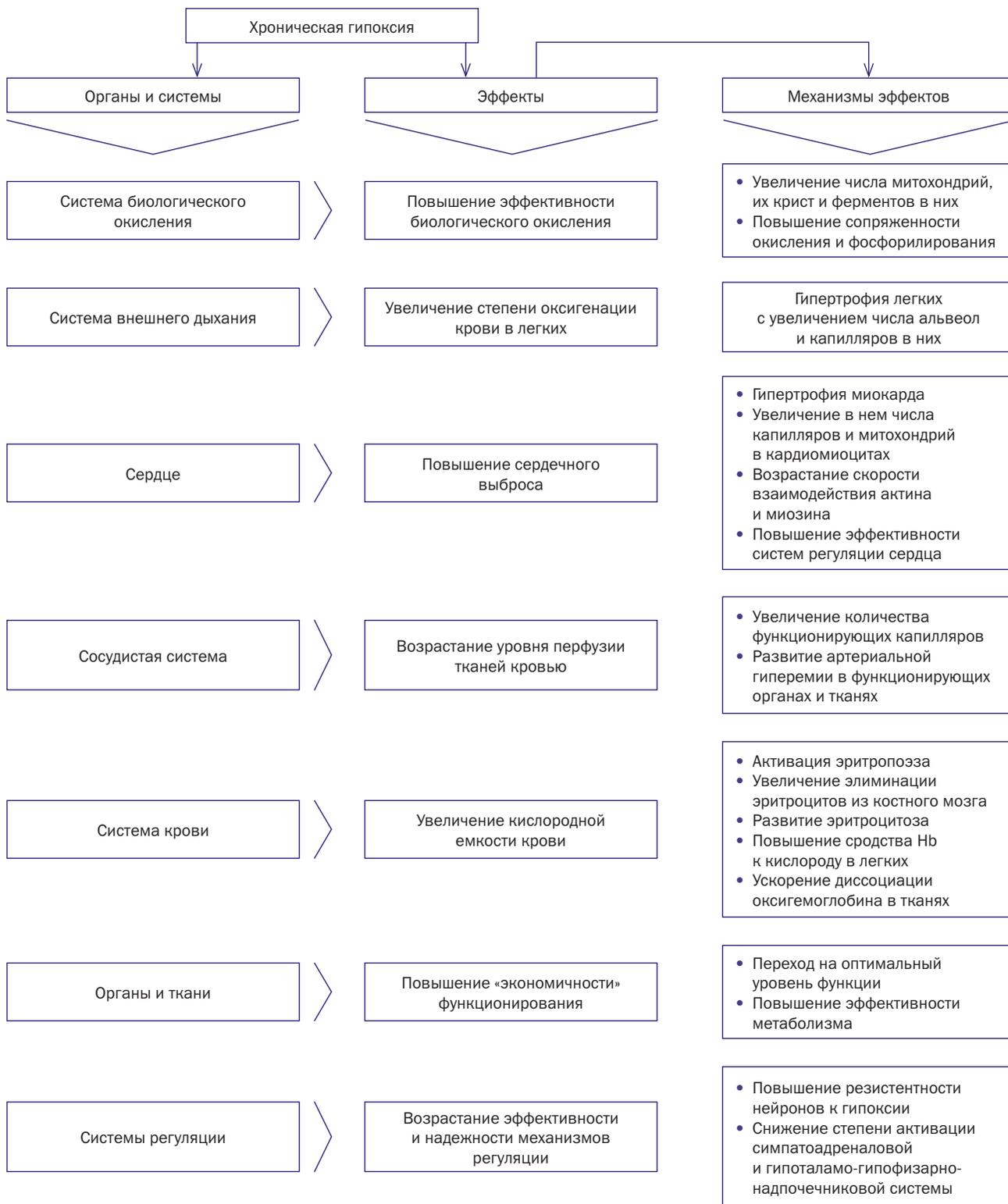
Хроническая (постоянная или прерывистая) умеренная гипоксия сопровождается, как правило, адаптацией организма к гипоксии.

Нарушения обмена веществ при гипоксии

Расстройства метаболизма (рис. 10) являются одним из ранних проявлений гипоксии.

- Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого типа прогрессирующе снижаются вследствие подавления процессов биологического окисления (особенно аэробных) и сопряжения их с рефосфорилированием аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ).
- Концентрация неорганического фосфата в тканях увеличивается. Причины: повышенный гидролиз АТФ, АДФ, АМФ и креатинфосфата; подавление реакций окислительного фосфорилирования.
- Процессы тканевого дыхания в клетках при гипоксии подавлены вследствие дефицита кислорода и субстратов обмена веществ, а также подавления активности ферментов тканевого дыхания.
- Гликолиз на начальном этапе гипоксии активируется, в последующем, при нарастании степени гипоксии и ацидоза, подавляется.
- Содержание H^+ в клетках и биологических жидкостях при гипоксии (за исключением экзогенной на ее начальном этапе из-за гипервентиляции легких) прогрессирующе нарастает и развивается ацидоз.
- Биосинтез нуклеиновых кислот и белков при гипоксии подавлен вследствие дефицита энергии. Параллельно активируется протеолиз, обусловленный активацией в условиях ацидоза протеаз, а также неферментного гидролиза молекул белка.
- Азотистый баланс становится отрицательным. Это сочетается с повышением уровня остаточного азота в плазме крови и аммиака в тканях. Причины: активация реакций протеолиза и торможение процессов протеосинтеза.
- Жировой обмен в условиях гипоксии характеризуется активацией липолиза вследствие повышения активности липаз и ацидоза; торможением ресинтеза липидов в связи с дефицитом макроэргических соединений; накоплением в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках в результате вышеуказанных процессов избытка кетоновых тел (ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, ацетона) и жирных кислот. При этом высшие жирные кислоты оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что усугубляет дефицит АТФ.
- Обмен ионов и жидкости в тканях при гипоксии существенно нарушен. Причинами этого являются дефицит АТФ, энергия которого необходима для работы АТФаз (Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -зависимой АТФазы и др.); повреждение мембран и их ионных каналов, обеспечивающих энерго- и электрозависимый

Рис. 9. Механизмы долговременной адаптации организма к гипоксии



мый перенос, а также пассивный транспорт ионов; изменение содержания в организме гормонов, регулирующих обмен ионов (минералокортикоидов, кальцитонина и др.).

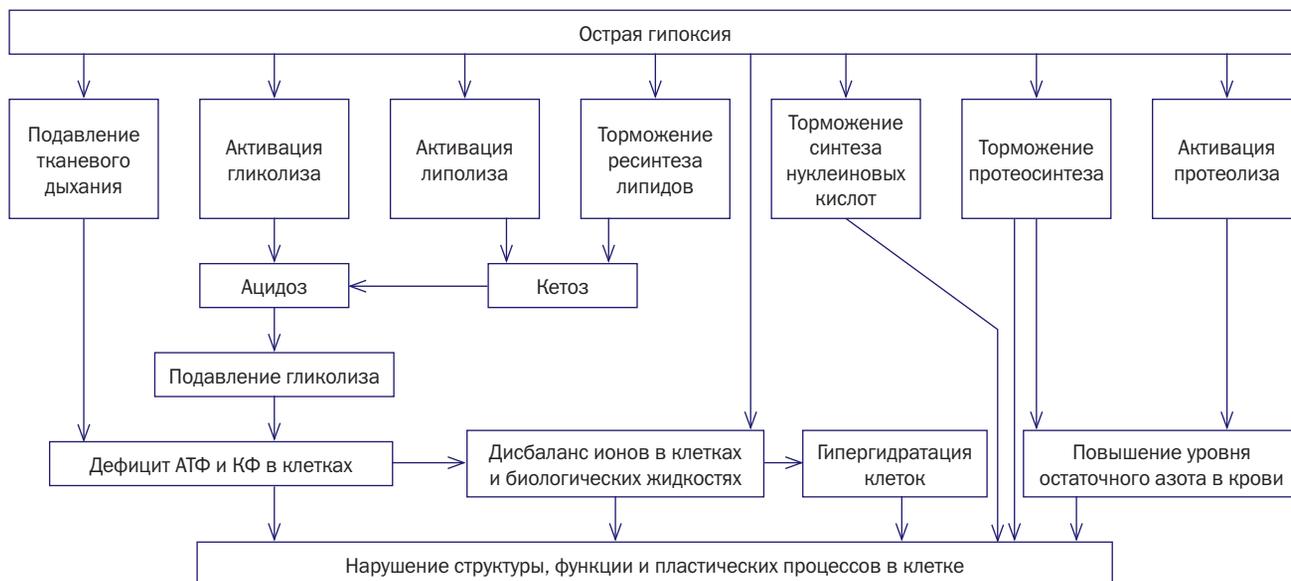
Нарушения функций органов и тканей при гипоксии

При гипоксии расстройства функций органов и тканей выражены не в одинаковой степени. Это определяется

разной устойчивостью их к гипоксии, а также скоростью ее развития, степенью и длительностью воздействия на организм. Наименьшей резистентностью к гипоксии обладает ткань нервной системы. Отсюда следует, что **последствия гипоксии для организма в целом определяются степенью повреждения нейронов коры больших полушарий и временем их развития.**

Проявления расстройств функций органов и тканей при острой гипоксии приведены на рис. 11.

Рис. 10. Расстройства обмена веществ при острой гипоксии



Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат, КФ — креатинфосфат.

Рис. 11. Проявления расстройств функций организма при острой гипоксии



ПРИНЦИПЫ УСТРАНЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГИПОКСИИ

Устранение или снижение выраженности гипоксических состояний базируется на реализации этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов (рис. 12):

- этиотропный принцип лечения при гипоксии включает мероприятия, направленные на ликвидацию либо снижение степени или длительности воздействия на организм причины гипоксии и/или ее самой. Терапия осуществляется при обязательном учете типа гипоксии;
- патогенетическая терапия при гипоксии направлена на разрыв ключевых звеньев патогенеза гипоксического состояния. Патогенетическое лечение при гипоксии включает ликвидацию или снижение степени ацидоза в организме; уменьшение выраженности

сти дисбаланса ионов в клетках, межклеточной жидкости, крови; предотвращение или снижение степени повреждения клеточных мембран; профилактику или уменьшение выраженности альтерации ферментов в клетках и биологических жидкостях; снижение расхода энергии макроэргических соединений за счет ограничения интенсивности жизнедеятельности организма;

- симптоматическое лечение при гипоксии заключается в снятии или уменьшении тягостных, усугубляющих состояние пациента ощущений, а также вторичных симптомов, связанных с последствиями воздействия гипоксии на организм. Для устранения указанных и других симптомов применяют анестетики, обезболивающие средства, транквилизаторы, кардио-, вазотропные и другие лекарственные средства.

Рис. 12. Принципы и методы устранения/снижения тяжести гипоксии

Этиотропный	Патогенетический	Симптоматический
<p>Экзогенный тип гипоксии:</p> <ul style="list-style-type: none">• нормализация pO_2 во вдыхаемом воздухе• добавление во вдыхаемый воздух углекислого газа <p>Эндогенные типы гипоксии:</p> <ul style="list-style-type: none">• устранение болезни или патологического процесса, причины гипоксии	<ul style="list-style-type: none">• Ликвидация или снижение степени ацидоза• Уменьшение дисбаланса ионов в клетках и биологических жидкостях• Предотвращение или снижение степени повреждения мембран и ферментов клетки• Оптимизация (снижение) уровня функции органов и их систем• Повышение эффективности биологического окисления	<ul style="list-style-type: none">• Устранение неприятных, тягостных ощущений, усугубляющих состояние пациента

Понятие о гипероксигенации организма

Гипероксигенация организма применяется с целью реализации как этиотропного, так и патогенетического принципа лечения пациентов при гипоксических состояниях. Нормобарическая оксигенация позволяет достичь парциального напряжения кислорода в 760 мм рт. ст. при дыхании 100% кислородом. В условиях же гипербарической оксигенации можно обеспечить любую необходимую величину pO_2 во вдыхаемом воздухе. В связи с этим важно знать возможные благоприятные и неблагоприятные последствия для пациента, развивающиеся в условиях гипероксигенации.

Оптимально проводимая гипероксигенация организма должна обеспечивать:

- нормализацию (или тенденцию к ней) объема альвеолярной вентиляции, в основном за счет уменьшения избыточной частоты дыханий;
- оптимизацию сердечного выброса в связи с урежением сокращений сердца;
- снижение объема циркулирующей крови в результате редепонирования крови.

Последствия гипероксигенации организма могут быть двоякими:

- устранение гипоксии, ее патогенных эффектов и последствий (это достигается при обоснованном, своевременном и адекватном проведении как оксигенотерапии, так и других лечебных мероприятий);
- усугубление гипоксического состояния и расстройств жизнедеятельности организма (в случаях необоснованного, несвоевременного и неадекватного выпол-

нения гипероксигенации пациента). Причина — токсическое действие избытка кислорода на организм.

Ключевыми звеньями патогенеза состояний после неадекватной гипероксигенации организма считаются:

- генерация избытка активных форм кислорода и их прямое повреждающее действие на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки и их соединения с другими веществами;
- чрезмерная неконтролируемая интенсификация свободнорадикального перекисного окисления липидов и других органических соединений;
- прямое и опосредованное подавление тканевого дыхания, усугубляющее нарушение энергообеспечения клеток.

Проявлениями токсического действия избытка кислорода на организм являются:

- судорожный синдром (причина — преимущественное повреждение головного и спинного мозга, обуславливающее избыточное возбуждение нейронов ряда нервных центров, а также мотонейронов);
- гиповентиляционное состояние (оно характеризуется развитием дыхательной недостаточности; при этом основными причинами гиповентиляции легких являются ателектазы в легких, снижение проницаемости азрогематического барьера, отек легкого);
- эндотоксинемический синдром (он характеризуется полиорганной недостаточностью).

Устранение состояния кислородного отравления достигается путем перевода пациента на дыхание воздухом с нормальным содержанием кислорода.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зильбернагл С, Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Пер. с англ. М.: *Практическая медицина*. 2015. С. 34–45, 70–93, 208–219.
2. Литвицкий ПФ. Патофизиология. Т. 1. М.: *ГЭОТАР-Медиа*. 2012. С. 422–452.
3. Copstead L, Banasic J. Pathophysiology. 4 Edn. *Saunders*. 2010. P. 489–491, 526–530.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ

ЗАДАЧА 1

В клинику поступила пациентка К., 18 лет, с жалобами на общую слабость, постоянную головную боль, головокружение, пошатывание при ходьбе, одышку, плохой аппетит, чувство жжения в кончике языка. Артериальное давление (АД) и сердечный выброс в пределах нормы. Выраженная бледность кожных покровов и слизистых оболочек.

В связи с наличием признаков диспептических расстройств (боль в подложечной области, иногда понос) был исследован желудочный сок: установлено значительное снижение его количества и кислотности.

ВОПРОСЫ

1. Есть ли у К. общие признаки гипоксии? Если да, то назовите их.
2. Характерны ли указанные Вами признаки только для гипоксии? Если нет, то при каких других типовых патологических процессах развиваются аналогичные симптомы?
3. Есть ли основания предполагать развитие у К. какого-то определенного типа гипоксии? Если да, то какие данные это подтверждают?

ЗАДАЧА 2

Юноша З., 16 лет, включивший двигатель машины, стоявшей в гараже (для согревания воздуха в салоне), через 40 мин почувствовал пульсирующую боль в висках, огушенность, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, тошноту, приведшую к рвоте. Выйдя на улицу, З. ощутил нарушение ориентации, нарастающую сонливость, подергивание отдельных мышечных групп тела, мелкий тремор пальцев рук. Дыхание стало частым и поверхностным. При осмотре З. в машине скорой медицинской помощи: пульс 100 уд./мин, ритмичный; АД 105/85 мм рт. ст.; кожные покровы и слизистые оболочки ярко-красного цвета. Врач поставил предварительный диагноз: «Отравление угарным газом».

ВОПРОСЫ

1. Уровень какой формы гемоглобина (карбоксигемоглобина или карбогемоглобина) повышается в крови при отравлении угарным газом? Какой инструментальный метод применяется для определения этой формы гемоглобина, и каков характерный (указанный в задаче) клинический признак такого отравления?
2. Какой тип гипоксии доминирует у З., судя по клиническим проявлениям?
3. Признаки поражения какого органа преобладают в клинической картине острого отравления угарным газом? Назовите другие виды гипоксии, возникшие у З., их причины и объясните механизмы их развития.

ЗАДАЧА 3

Определите тип гипоксии, назовите возможные причины возникновения и механизмы ее развития.

Показатель	Значение
$p_{\text{атм.}}O_2$, мм рт. ст.	158
p_AO_2 , мм рт. ст.	88
p_aO_2 , мм рт. ст.	61
p_aCO_2 , мм рт. ст.	59

Показатель	Значение
p_vO_2 , мм рт. ст.	16
S_aO_2 , %	88
S_vO_2 , %	25
МОД, л/мин	2,85
МОК, л/мин	8,5
pH	7,25
МК, мг%	20
ТК, ммоль/л	60
Гемоглобин, г/л	140

МОД — минутный объем дыхания, МОК — минутный объем кровообращения, МК — молочная кислота, ТК — титрационная кислотность мочи.

ЗАДАЧА 4

Определите тип гипоксии у пациентов А. и В., назовите возможные причины возникновения и механизмы ее развития.

Показатель	Данные пациента А.	Данные пациента В.
$p_{\text{атм.}}O_2$, мм рт. ст.	90	155
p_AO_2 , мм рт. ст.	72	104
p_aO_2 , мм рт. ст.	61	96
p_vO_2 , мм рт. ст.	20	36
p_aCO_2 , мм рт. ст.	24	35
S_aO_2 , %	88	96
S_vO_2 , %	34	65
Hb, г/л	140	38
МОД, л/мин	9,4	8,5
МОК, л/мин	7,3	6,8
pH	7,34	7,36
МК, мг%	19,2	17,2

МОД — минутный объем дыхания, МОК — минутный объем кровообращения, МК — молочная кислота.

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (p_aO_2) зависит (найдите ошибочное утверждение): (1)

- 1) от содержания кислорода во вдыхаемом воздухе
- 2) объема альвеолярной вентиляции легких
- 3) объема легочного капиллярного кровотока
- 4) содержания эритроцитов и гемоглобина в крови, протекающей через легкие
- 5) соотношения альвеолярной вентиляции и перфузии легких
- 6) диффузионной способности альвеолокапиллярных мембран

- 2. Какой из перечисленных процессов утилизации кислорода у человека непосредственно обеспечивает образование энергии, аккумулированной в фосфатных связях макроэргических соединений: (1)**
- 1) микросомное окисление
 - 2) пероксисомное окисление
 - 3) митохондриальное окислительное фосфорилирование
 - 4) митохондриальное свободнорадикальное окисление
 - 5) свободнорадикальное окисление
 - 6) экстрамитохондриальная ферментативная утилизация кислорода
 - 7) пентозофосфатное прямое окисление
- 3. Гипоксемия — это снижение парциального давления кислорода: (1)**
- 1) в артериальной крови
 - 2) венозной крови
 - 3) верно 1 и 2
- 4. Укажите причины гипоксии экзогенного типа: (1)**
- 1) массивная кровопотеря
 - 2) воздушная эмболия сосудов малого круга кровообращения
 - 3) пневмоторакс
 - 4) падение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе
 - 5) кессонная болезнь
 - 6) отравление цианидами
- 5. Тяжелые расстройства функций, несовместимые с жизнью, возникают у здорового нетренированного человека при снижении парциального давления кислорода в воздухе до уровня: (1)**
- 1) 75–70 мм рт. ст. (высота 6000–6500 м)
 - 2) 55–50 мм рт. ст. (высота 8000–8500 м)
 - 3) 40–35 мм рт. ст. (высота 10 000–10 500 м)
- 6. Причиной развития гипоксии дыхательного (респираторного) типа может быть: (1)**
- 1) альвеолярная гиповентиляция вследствие снижения проходимости воздухоносных путей
 - 2) альвеолярная гиповентиляция вследствие увеличения эластического сопротивления легочной ткани
 - 3) нарушение оттока крови из системы легочных вен при левожелудочковой недостаточности сердца
 - 4) правожелудочковая недостаточность сердца
 - 5) избыточное шунтирование венозной крови в легких
 - 6) внутрисердечное шунтирование крови (например, сброс крови справа налево при дефектах строения сердца)
 - 7) выраженная неравномерность альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в легких
 - 8) снижение диффузионной способности альвеолокапиллярных мембран
 - 9) все перечисленное верно
 - 10) все верно, кроме 4 и 5
 - 11) все верно, кроме 3
- 7. По механизму развития различают следующие формы гипоксии циркуляторного типа: (2)**
- 1) вазодилатационную
 - 2) венозно-застойную
 - 3) обтурационную
 - 4) компрессионную
 - 5) ишемическую
- 8. При каких перечисленных ниже формах патологии возможно развитие гипоксии гемического типа: (1)**
- 1) при лучевой болезни
 - 2) ожоговой болезни
 - 3) авитаминозе В₁₂
 - 4) наследственной метгемоглобинопатии
 - 5) наследственной эритроцитопатии
 - 6) отравлении солями тяжелых металлов
 - 7) отравлении угарным газом
 - 8) отравлении нитратами
 - 9) защелачивании крови
 - 10) все перечисленное верно
 - 11) верно только 4, 5 и 6
 - 12) все верно, кроме 1 и 2
- 9. Патогенетическую основу первично-тканевого типа гипоксии составляют: (2)**
- 1) увеличение диффузионного пути кислорода от капилляров к клеткам
 - 2) уменьшение способности клеток поглощать и утилизировать поступающий в них кислород
 - 3) снижение эффективности биологического окисления из-за резкого уменьшения сопряженности свободно-окисления и окислительного фосфорилирования
 - 4) относительная недостаточность биологического окисления из-за значительного увеличения потребности клеток в этом процессе
- 10. Для начального этапа экзогенной гипобарической гипоксии характерны: (4)**
- 1) гиперкапния
 - 2) гипокапния
 - 3) гипоксемия
 - 4) газовый алкалоз
 - 5) газовый ацидоз
 - 6) метаболический ацидоз
- 11. Дестабилизация митохондриальных мембран, ведущая к развитию гипоксии тканевого типа, может возникать: (1)**
- 1) при воздействии высокой температуры
 - 2) воздействии проникающей радиации
 - 3) микробной или вирусной интоксикации
 - 4) интоксикации эндогенными продуктами нарушенного метаболизма
 - 5) аллергических реакций
 - 6) гипероксических состояниях
 - 7) все перечисленное верно
 - 8) все верно, кроме 4 и 5
 - 9) все верно, кроме 2 и 4
- 12. Укажите причины нарушения состояния митохондриальных мембран, вызывающие тканевую гипоксию: (1)**
- 1) изменения фазового состояния липидных компонентов мембран
 - 2) активация свободнорадикального перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембран
 - 3) снижение активности антиоксидантов мембран
 - 4) осмотическое растяжение (набухание)
 - 5) действие избытка ионов Н⁺
 - 6) действие избытка ионов Са²⁺
 - 7) все перечисленное верно
 - 8) все верно, кроме 1, 4 и 5
 - 9) все верно, кроме 4 и 6

13. Укажите характерные начальные сдвиги в обмене углеводов и энергии при развитии острой гипоксии организма: (1)

- 1) снижение содержания макроэргических соединений в клетках
- 2) увеличение содержания в клетках продуктов распада макроэргических соединений
- 3) активация анаэробного гликолиза
- 4) активация гликогенолиза
- 5) увеличение потенциала фосфорилирования
- 6) снижение коэффициента фосфорилирования
- 7) гиперлактацидемия
- 8) гиперпируватемия
- 9) все перечисленное верно
- 10) все верно, кроме 2 и 4
- 11) все верно, кроме 7 и 8

14. Расстройства жирового обмена в организме при острой гипоксии характеризуются: (1)

- 1) усилением процессов липолиза в жировой ткани
- 2) развитием гиперлипидемии
- 3) увеличением в крови содержания свободных жирных кислот
- 4) развитием жировой инфильтрации в печени, легких, почках
- 5) возникновением жировой эмболии микрососудов
- 6) развитием гиперкетонемии
- 7) развитием ацетонурии
- 8) накоплением незэстерифицированных жирных кислот в различных клетках
- 9) все перечисленное верно
- 10) все верно, кроме 4 и 8
- 11) все верно, кроме 3 и 4

15. Участие системы кровообращения в адаптации организма к острой гипоксии экзогенного типа выражается: (3)

- 1) увеличением минутного объема сердца преимущественно за счет повышения частоты сердечных сокращений (тахикардии)
- 2) увеличением минутного объема сердца преимущественно за счет возрастания ударного выброса
- 3) повышением системного АД вследствие сужения сосудов органов брюшной полости и скелетных мышц
- 4) падением системного АД вследствие шунтирования кровотока в различных органах
- 5) централизацией кровообращения (увеличением кровотока в головном мозге и сердце)

16. Особенности долговременной адаптации организма к гипоксии заключаются: (4)

- 1) в увеличении эффективности функционирования кислородообеспечивающих систем организма за счет максимального использования их резервных возможностей
- 2) увеличении экономичности функционирования кислородообеспечивающих систем организма за счет повышения их мощности и совершенствования процессов регуляции
- 3) повышении основного обмена и увеличении использования кислорода тканями
- 4) снижении основного обмена и более экономном использовании кислорода тканями
- 5) активации синтеза нуклеиновых кислот и белков в головном мозге, обеспечивающей повышение его функциональной устойчивости к патогенным воздействиям

- 6) снижении синтеза нуклеиновых кислот и белков в головном мозге, приводящем к ограничению его функциональных возможностей
- 7) изменении водно-солевого обмена, характеризующемся снижением содержания резервного натрия и воды в организме
- 8) изменении водно-солевого обмена, характеризующемся увеличением содержания натрия в организме

17. При развитии острой гипоксии головного мозга в нейронах обнаруживаются следующие закономерные расстройства водно-электролитного обмена: (1)

- 1) снижение содержания внутриклеточного K^+
- 2) снижение концентрации K^+ в матриксе митохондрий
- 3) накопление внутриклеточного Na^+
- 4) увеличение концентрации Na^+ в матриксе митохондрий
- 5) накопление в цитоплазме Ca^{2+}
- 6) снижение Ca^{2+} -аккумулирующей способности митохондрий и эндоплазматического ретикулаума
- 7) внутриклеточная дегидратация
- 8) внутриклеточная гипергидратация
- 9) все перечисленное верно
- 10) все верно, кроме 7
- 11) все верно, кроме 2, 4 и 8

18. При острой гипоксии (например, экзогенного типа) нарушения функций сердечно-сосудистой системы, как правило, характеризуются: (3)

- 1) вначале тахикардией в покое, а затем неадекватным увеличением частоты сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку
- 2) вначале чрезмерной тахикардией в ответ на физическую нагрузку, а затем тахикардией в покое
- 3) прогрессирующим с начала действия гипоксического фактора уменьшением ударного выброса крови сердцем
- 4) вначале увеличением, а затем уменьшением ударного выброса крови сердцем
- 5) вначале повышением, а затем снижением системного АД
- 6) вначале кратковременным снижением, затем повышением и вновь последующим снижением АД

19. При тяжелой гипоксии снижение иммуногенной реактивности организма развивается вследствие: (1)

- 1) уменьшения синтеза иммуноглобулинов и функциональной активности Т лимфоцитов
- 2) снижения активности реакции бласттрансформации лимфоцитов
- 3) ослабления фагоцитарной реакции макрофагов и активности системы комплемента
- 4) все перечисленное верно
- 5) верно только 1 и 2
- 6) верно только 2 и 3

20. Отличительным признаком срочной (экстренной) формы адаптации организма к гипоксии, кроме быстрого ее развития, является (найдите ошибочное утверждение): (1)

- 1) развитие неспецифической стресс-реакции (т.е. активация адренергической и гипоталамо-надпочечниковой систем)
- 2) активация преформированных специализированных резервов кислородообеспечения организма

- 3) формирование дополнительных резервов (например, усиление эритропоэза) кислородообеспечения организма
- 4) инаktivация тканей и органов, не принимающих непосредственного участия в кислородообеспечении организма
- 5) расстройство функции головного мозга, прежде всего его высших отделов, выражающееся в нарушениях поведения и двигательной активности

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

К ЗАДАЧЕ 1

1. Да, у К. есть признаки общей гипоксии. К ним относятся слабость, головная боль, головокружение, одышка в покое.
2. Нет, эти признаки встречаются не только при гипоксии. Они могут наблюдаться, например, при различных видах экзо- и/или эндогенной интоксикации организма.
3. Есть основания предполагать развитие гипоксии гемического типа: у К. имеются нарушения функций пищеварительной системы (плохой аппетит, диспептические расстройства, снижение количества и кислотности желудочного сока). Это позволяет допустить возможность расстройств эритропоэза в связи со снижением усвоения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) витамина В₁₂, железа и других веществ вследствие его поражения, а также скрытой хронической кровопотери в условиях поражения ЖКТ. Для обоснованного заключения необходимо исследовать состояние крови (уровень гемоглобина, число эритроцитов, мазок крови), определить кислородную емкость крови, а также провести гастро-, энтеро- и колоноскопию.

При дополнительном исследовании крови К. установлено значительное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина; в мазке периферической крови — признаки нарушения эритропоэза (мегалобласты, мегалоциты, тельца Жолли, кольца Кабо).

При гастро-, энтеро- и колоноскопии выявлена гипотрофия слизистой оболочки желудка и кишечника.

Заключение. У К. развилась гипоксия преимущественно гемического типа, которая стала результатом нарушения эритропоэза вследствие дефицита витамина В₁₂ (обусловленного гипотрофией слизистой оболочки желудка). Кроме того, не исключается вторичная тканевая гипоксия.

К ЗАДАЧЕ 2

1. При отравлении угарным газом в крови повышается уровень карбоксигемоглобина (HbCO). Этот вид гемоглобина определяется при спектральном анализе крови. Характерным клиническим признаком отравления угарным газом, указанным в условии задачи, является ярко-красный цвет крови, кожи и слизистых оболочек, придаваемый им карбоксигемоглобином.
2. В клинических проявлениях отравления угарным газом доминируют признаки гипоксии гемического типа. Это обусловлено тем, что гемоглобин имеет большую аффинность к CO, чем к O₂ (например, при концентрации 0,3–0,5% угарного газа во вдыхаемом воздухе связывается 60–70% гемоглобина). Карбоксигемоглобин утрачивает кислородтранспортную функцию. Об этом свидетельствует снижение показателя кислородной емкости крови.

3. К гипоксии наиболее чувствителен головной мозг. Гипоксия мозга приводит к нарушениям функций нейронов дыхательного и сосудодвигательного центра, расстройствам дыхания и кровообращения, а затем других функций организма. В связи с этим у З. развились, наряду с гемическим, также респираторный и циркуляторный типы гипоксии. Кроме того, у З. при тяжелом отравлении CO может развиваться первично-тканевой тип гипоксии (CO подавляет активность дыхательных ферментов митохондрий).

К ЗАДАЧЕ 3

1. Тип гипоксии смешанный — респираторный и циркуляторный. О респираторном типе гипоксии (вызванном гиповентиляцией легких) свидетельствуют снижение p_aO₂ (гипоксемия), повышение p_aCO₂ (гиперкапния) и низкий, по сравнению с нормой, минутный объем дыхания (МОД).
2. На циркуляторный тип указывает повышенная артериовенозная разница по O₂ (S_aO₂–S_vO₂). Снижение pH обусловлено накоплением лактата и H₂CO₃ в крови. Функция почек, судя по их способности секретировать избыток H⁺ (процесс ацидогенеза), не нарушена. Об этом свидетельствует высокое значение ТК (титруемой кислотности суточной мочи).

К ЗАДАЧЕ 4

1. У **пациента А.** экзогенная гипобарическая гипоксия. Об этом свидетельствуют сниженные p_aO₂ и p_aCO₂. Недостаток кислорода в окружающем воздухе приводит к снижению его напряжения в альвеолярном воздухе, к гипоксемии и, как правило, к метаболическому ацидозу. При этом компенсаторно увеличивается МОД и МОК. Развивается вторичная тканевая гипоксия. Причиной этой гипоксии у пациента стал подъем на высоту более 4000 м (p_{атм.}O₂ 90 мм рт. ст.). Встречается у альпинистов, не использующих ингаляцию кислорода при подъеме в горы на большие высоты.
2. У **пациента В.** гемическая гипоксия, о чем свидетельствует низкий уровень гемоглобина. Остальные показатели газового состава крови у В. в пределах нормы. Компенсаторно увеличены МОД и МОК. Развивается вторичная тканевая гипоксия, повышается уровень молочной кислоты (МК) вследствие активации гликолиза, развивается компенсированный метаболический ацидоз. Причиной развития у пациента В. гемической гипоксии могла стать анемия любого происхождения.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

1 — 4	11 — 7
2 — 3	12 — 7
3 — 3	13 — 9
4 — 4	14 — 9
5 — 2	15 — 1, 3, 5
6 — 9	16 — 2, 4, 5, 7
7 — 2, 5	17 — 10
8 — 10	18 — 2, 3, 5
9 — 2, 3	19 — 4
10 — 2, 3, 4, 6	20 — 3

Е.И. Алексеева^{1, 2}, О.Л. Ломакина¹, С.И. Валиева^{1, 3}, Т.М. Бзарова^{1, 2}, И.П. Никишина⁴,
Е.С. Жолобова^{2, 5}, Г.Н. Торосян², С.Р. Родионовская⁶, М.И. Каледа⁴, Л.А. Галстян², И.Б. Алакаева⁶,
Е.А. Короткова², А.В. Артёмов⁷, Д.Ю. Вурдов⁷

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

⁴ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁶ Детская клиническая больница ФМБА № 38, Москва, Российская Федерация

⁷ ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Российская Федерация

Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 27.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Цель исследования: изучить особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА). **Методы:** проведено ретроспективное исследование данных, включенных в регистр сЮИА, за период с 2002 по 2015 г. **Результаты:** изучены показатели 384 детей с сЮИА. До верификации диагноза всем пациентам были назначены жаропонижающие, 98% — антибиотики. После постановки диагноза нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получали 282 (73,4%) пациента: диклофенак натрия — 163 (40,1%), нимесулид — 88 (22,9%) больных. Средняя длительность приема НПВП с 2002 по 2015 г. снизилась с $81,5 \pm 115,3$ до $3,3 \pm 3,7$ мес ($p < 0,001$). До верификации диагноза глюкокортикоиды внутривенно или внутримышечно получали 265 (69,0%) пациентов, перорально — 176 (45,8%). Всего глюкокортикоиды получали 330 (85,9%) пациентов: метилпреднизолон — 300 из 384 (78,1%), преднизолон — 174 (45,3%), всего было 1855 назначений у 668 пациентов. Средняя длительность приема глюкокортикоидов с 2002 по 2015 г. снизилась с $13,7 \pm 26,7$ до $5,0 \pm 3,8$ мес ($p < 0,001$). В качестве базисного препарата метотрексат получали 237 (61,7%), циклоспорин — 193 (50,6%) пациента. Всего было зарегистрировано 809 назначений генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у 430 больных, в том числе в 2002–2005 гг. — 8, в 2011–2015 гг. — 602 у 397 пациентов ($p = 0,001$). Тоцилизумаб получают 210 (52,9%) из 397 больных, канакинумаб — 37 (9,3%) пациентов. Длительность заболевания от момента манифестации до назначения иммунодепрессантов с 2002 по 2015 г. снизилась с $27,3 \pm 23,9$ до $1,0 \pm 0$ мес ($p < 0,001$), назначения ГИБП — с $70,7 \pm 26,3$ до $0,5 \pm 0,7$ мес, соответственно ($p < 0,001$). **Заключение:** за 13 лет произошли положительные изменения в противоревматической терапии у детей с сЮИА — сократилась длительность приема НПВП и глюкокортикоидов, уменьшился период между верификацией диагноза и назначением иммунодепрессантов и ГИБП. Вместе с тем по-прежнему широко используются антибиотики, неселективные НПВП и глюкокортикоиды.

Ключевые слова: дети, регистр, юношеский артрит с системным началом, противоревматическая терапия, генно-инженерные биологические препараты.

(Для цитирования): Алексеева Е. И., Ломакина О. Л., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Никишина И. П., Жолобова Е. С., Торосян Г. Н., Родионовская С. Р., Каледа М. И., Галстян Л. А., Алакаева И. Б., Короткова Е. А., Артёмов А. В., Вурдов Д. Ю. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 59–67. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500

ОБОСНОВАНИЕ

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) характеризуется прогрессирующим течением хронического артрита, персистенцией системных проявлений, таких как лихорадка, сыпь, гепатосплено-

мегалия, лимфаденопатия, полисерозит [1]. сЮИА — наиболее тяжелый вариант заболевания. У половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит, прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается тяжелая функциональная недостаточность

[2, 3]. Для лечения системного артрита применяют широкий спектр противоревматических средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, иммунодепрессанты [4–6]. Проанализировать частоту назначения того или иного препарата, тенденции развития лекарственной терапии в реальной клинической практике дает возможность электронная база данных — регистр [7–9].

Регистр — это система клинического мониторинга популяции пациентов, объединенных по признаку заболевания или проводимой терапии с момента постановки диагноза и до исхода заболевания, позволяющая наблюдать реальную клиническую практику ведения пациентов в течение продолжительного времени и оценивать ее результаты. В мировой практике разработаны регистры, целью которых в основном является оценка эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Так, в португальский регистр включены дети с ЮИА, получающие только ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , в японский — дети с сЮИА, которые лечатся только тоцилизумабом [9, 10]. В немецком и североамериканском регистре оценивается не только биологическая, но и иммуносупрессивная терапия [11], но не анализируется лечение от момента дебюта заболевания, верификации диагноза в течение длительного времени [7, 12]. Задачей Общероссийского регистра

пациентов с сЮИА является не только оценка эффективности и безопасности ГИБП, но также анализ особенностей противоревматической терапии.

Целью настоящего исследования было изучить особенности лекарственной терапии больных сЮИА за период с 2002 по 2015 г. с анализом сроков и частоты назначения противоревматических препаратов — НПВП, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, ГИБП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование с изучением данных, аккумулированных в электронной системе мониторинга — Общероссийском регистре пациентов с сЮИА Союза педиатров России.

Методика сбора информации

Заполнение врачами электронных карт пациентов включало динамическое описание информации, полученной на всех визитах детей с сЮИА в соответствующий федеральный центр. Электронные карты интегрированы в онлайн CRM-платформу на базе Microsoft Dynamics CRM (v. 2011). Разработчик — компания «Норбит», группа «ЛАНИТ» (Россия).

Проанализированы дозы и частота назначения НПВП, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и ГИБП, а также

Ye.I. Alekseeva^{1, 2}, O.L. Lomakina¹, S.I. Valieva^{1, 3}, T.M. Bzarova^{1, 2}, I.P. Nikishina⁴, Ye.S. Zholobova^{2, 5}, G.N. Torosyan², S.R. Rodionovskaya⁶, M.I. Kaleda⁴, L.A. Galstyan², I.B. Alakaeva⁶, Ye.A. Korotkova², A.V. Artyomov⁷, D.Yu. Vurdov⁷

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

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁵ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶ Children's Clinical Hospital of the FMBA of Russia No. 38, Moscow, Russian Federation

⁷ ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russian Federation

Features of the Drug Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis Results of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia

Objective: Our aim was to study features of the drug therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). **Methods:** We conducted a retrospective data analysis included in the Register of sJIA cases, for the period from 2002 to 2015. **Results:** The indicators of 384 children with sJIA are studied. Prior to the diagnosis verification, all patients were prescribed to intake antipyretic agents, 98% — antibiotics. After the diagnosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were intaken by 282 (73.4%) patients: diclofenac sodium — by 163 (40.1%), nimesulide — by 88 (22.9%) patients. The average duration of NSAID intake from 2002 to 2015 decreased from 81.5 ± 115.3 to 3.3 ± 3.7 months ($p < 0.001$). Prior to the diagnosis verification, glucocorticoids were received intravenously or intramuscularly by 265 (69.0%) patients, orally — 176 (45.8%). Totally, glucocorticoids were received by 330 (85.9%) patients: methylprednisolone — 300 of 384 (78.1%), prednisolone — 174 (45.3%), there were totally 1855 prescriptions in 668 patients. The average duration of glucocorticoid intake from 2002 to 2015 decreased from 13.7 ± 26.7 to 5.0 ± 3.8 months ($p < 0.001$). As a disease-modifying drug, methotrexate was intaken by 237 (61.7%), Cyclosporin — by 193 (50.6%) patients. There were totally 809 prescriptions of genetically engineered biological preparations (GIBP) in 430 patients: in 2002–2005–8, in 2011–2015–602 in 397 patients ($p = 0.001$). Tocilizumab is intaken by 210 (52.9%) of 397 patients, kanakinumab — 37 (9.3%) patients. The disease duration from the manifestation to the prescription of immunosuppressive drugs from 2002 to 2015 decreased from 27.3 ± 23.9 to 1.0 ± 0 months ($p < 0.001$), GIBP prescriptions — from 70.7 ± 26.3 to 0.5 ± 0.7 months, respectively ($p < 0.001$). **Conclusion:** In 13 years there have been positive changes in the antirheumatic therapy in children with sJIA — the duration of NSAIDs and glucocorticoids intake reduced, the period between diagnosis verification and immunosuppressants and GIBP prescription decreased. However, it is still widely used antibiotics, non-selective NSAIDs and glucocorticoids.

Key words: children, register, juvenile arthritis with systemic onset, antirheumatic therapy, genetically engineered biological preparations.

(For citation: Alekseeva Ye. I., Lomakina O. L., Valieva S. I., Bzarova T. M., Nikishina I. P., Zholobova Ye. S., Torosyan G. N., Rodionovskaya S. R., Kaleda M. I., Galstyan L. A., Alakaeva I. B., Korotkova Ye. A., Artyomov A. V., Vurdov D. Yu. Features of the Drug Therapy of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Analysis Results of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 59–67. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1500)

сроки назначения противоревматических препаратов от манифестации первых проявлений и верификации диагноза, длительность лечения.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз сЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1];
- дети, наблюдающиеся в федеральном медицинском центре.

Критерии исключения из исследования:

- псориаз у пациента и родственников 1-й степени родства;
- анкилозирующий спондилит, ассоциированный с энтезитом, сакроилеит при наличии воспалительных заболеваний кишечника, синдром Рейтера, передний увеит у родственников 1-й степени родства;
- обнаружение ревматоидного фактора не менее чем в 2 лабораторных анализах в течение 3 мес;
- генетически подтвержденный аутовоспалительный синдром;
- положительный результат генетического анализа на антиген HLA-B27.

Условия проведения

Регистр формировали с участием Научного центра здоровья детей (НЦЗД, специализированное ревматологическое отделение, Москва), НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (детское отделение, Москва), Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва), Морозовской детской городской клинической больницы (отделения пульмонологии и кардиоревматологии, Москва), Центральной детской клинической больницы (специализированное ревматологическое отделение, Москва).

Продолжительность исследования

Период ретроспекции — 2002–2015 гг. Дата последней актуализации базы данных регистра — 01.11.2015 г.

Статистический анализ

Обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 22 (StatSoft Inc., США). Описание рядов количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, представлено с помощью медианы (25-й; 75-й процентиля). При нормальном распределении количественных

данных их описание выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводили при помощи метода Friedman ANOVA и посредством дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В регистр были включены 384 пациента с сЮИА, из них 213 (55,5%) девочек и 171 (44,5%) мальчик. Средний возраст пациентов на момент включения в регистр составил $12,0 \pm 4,2$ года (разброс 2–18 лет); средний возраст дебюта заболевания (данные для 380 больных) — $3,0 \pm 3,5$ (2–15) года, средняя длительность болезни от манифестации ее первых проявлений ($n = 383$) — $6,0 \pm 3,9$ (от 10 мес до 17 лет) года, от постановки диагноза до момента последней актуализации регистра ($n = 382$) — $6,0 \pm 3,8$ года (от 4 мес до 16 лет).

Терапия до верификации диагноза

Все пациенты до постановки диагноза нерегулярно принимали жаропонижающие и/или противовоспалительные средства, 380 (98,9%) больным было назначено от 1 до 7 курсов антибиотиков, включая антибиотики резерва; 85 (21,8%) детям применяли внутривенный человеческий иммуноглобулин, 6 (1,6%) проводили плазмаферез. Несмотря на то, что диагноз сЮИА не был верифицирован, 265 (69%) пациентам были назначены глюкокортикоиды для внутривенного и/или внутримышечного введения, 176 (46%) детям — преднизолон *per os*.

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами

После верификации диагноза НПВП (в т.ч. диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, ацетилсалициловую кислоту, индометацин, напроксен) в плановом порядке получали 282 (73,4%) пациента (табл. 1).

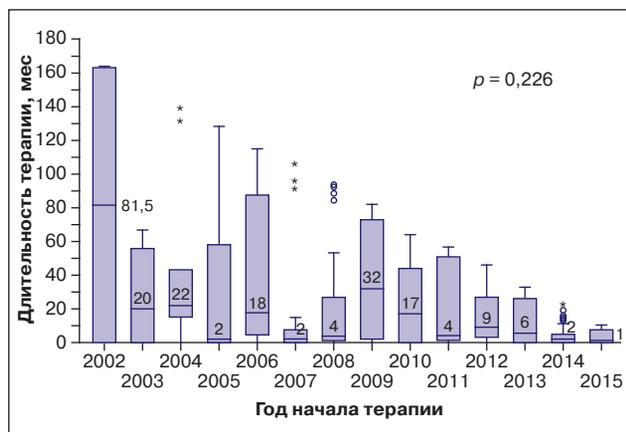
Медиана длительности приема НПВП в 2002 г. составляла 81,5 (0; 163) мес, разброс от 0 до 163 мес, в 2005 г. — 2 (0; 58) мес, разброс от 0 до 128 мес. В последующем, в 2008 и 2012 гг., продолжительность приема составила 4 (1,0; 27,0) мес, в 2012 г. — 9 (3,0; 36) мес. В 2015 г. медиана продолжительности приема НПВП составила уже 1 (0,5; 7,5) мес (рис. 1). На момент последней актуализации базы данных Общероссийского регистра НПВП получали 66 (17,1%)

Таблица 1. Применение НПВП у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, включенных в Общероссийский регистр ($n = 384$)

Препарат	Получали препарат, абс. (%)	Доза препарата, мг/сут	Доза препарата, мг/кг в сут
Ацетилсалициловая кислота	3 (0,8)	200 (125; 475)	9,8 (5,8; 23,3)
Диклофенак	163 (42,4)*	50 (25; 50)	1,5 (1,0; 2,3)
Ибупрофен	12 (3,1)	100 (100; 100)	6,8 (6,2; 7,5)
Индометацин	3 (0,8)	37,5 (21,9; 50,0)	1,9 (1,2; 2,5)
Мелоксикам	12 (3,1)	7,5 (7,5; 7,5)	0,25 (0,2; 0,3)
Напроксен	1 (0,3)	206 (206; 206)	15,2 (15,2; 15,2)
Нимесулид	88 (22,9)	75 (50; 138)	2,9 (1,8; 3,8)

Примечание. * — в т.ч. 4 пациента получали препарат внутримышечно.

Рис. 1. Изменение длительности терапии НПВП у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 208$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, ° — на выбросы, * — на экстремальные значения.

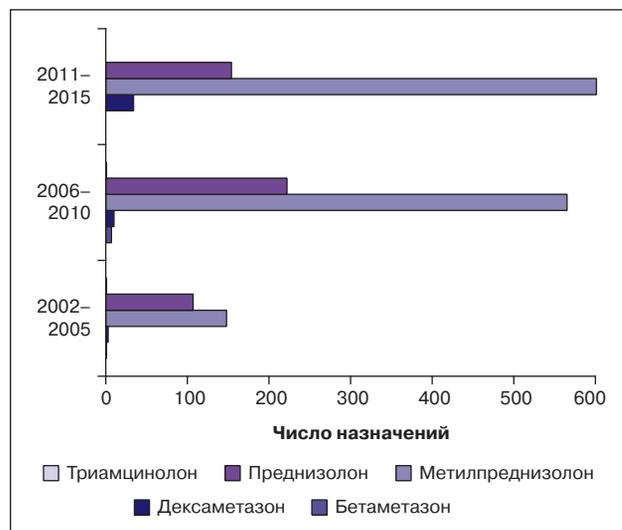
из 384 пациентов, из них диклофенак натрия — 46 (11,9%), нимесулид — 16 (4,1%), мелоксикам — 3 (0,78%), индометацин — 1 (0,26%) больной.

Терапия глюкокортикоидами

Из 384 больных 330 (85,9%) человек получали глюкокортикоиды. Наиболее часто назначали метилпреднизолон — 300 (78,1%) пациентам; в виде внутривенных инфузий — 248 (64,6%), внутримышечных инъекций — 24 (6,3%), *per os* — 172 (44,8%), внутрисуставно — 2 (0,5%) пациентам. Преднизолон применяли у 174 (45,3%) пациентов: в виде внутривенных инфузий — у 27 (7,0%), внутримышечных инъекций — у 21 (5,5%), *per os* — у 142 (37,0%) больных. Дексаметазон получал 31 (8,0%) ребенок: в виде внутривенных инфузий — 16 (4,2%), внутримышечных инъекций — 5 (1,3%), в таблетированной форме — 9 (2,3%) детей. Бетаметазон был назначен 7 (1,8%) пациентам только в виде внутримышечных инъекций — 4 (1,0%) и внутрисуставно — 3 (0,9%); триамцинолон внутрисуставно — 2 (0,5%) больным.

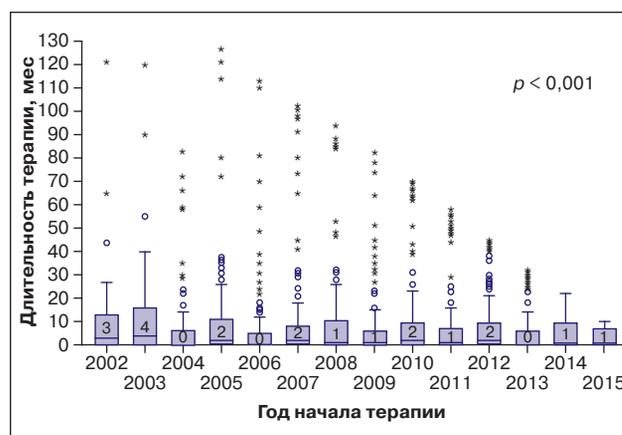
Всего с 2002 по 2015 г. было сделано 1855 назначений глюкокортикоидов у 668 пациентов (один и тот же пациент мог получать различные препараты). С 2002 по 2005 г. было зарегистрировано 260 назначений у 112 пациентов, чаще всего назначали метилпреднизолон — 148/1855 (8,0%) назначений у 60 пациентов ($p = 0,001$ в сравнении с частотой назначения других глюкокортикоидов), реже — преднизолон — 107 (5,8%) назначений у 47 детей, еще реже — дексаметазон — 8 (0,4%) назначений у 3 больных. В период с 2006 по 2010 г. было зарегистрировано 805/1855 (43,4%) назначений глюкокортикоидов, из них 565 (30,4%) метилпреднизолона — у 158 пациентов, 222 (12%) преднизолона — у 87 детей, 10 (0,5%) дексаметазона — у 8 больных, 7 (0,4%) бетаметазона — у 6 детей, 1 (0,05%) триамцинолона — у 1 больного. С 2011 по 2015 г. число назначений глюкокортикоидов увеличилось по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$) и составило 789 у 296 пациентов: метилпреднизолона — 601/1855 (32,3%) назначений у 202 больных, преднизолона — 154 (8,3%) назначений у 75 детей, дексаметазона — 34 (1,8%) назначения у 19 пациентов (рис. 2).

Рис. 2. Общее число назначений глюкокортикоидов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 1855$)



Примечание. $p < 0,001$ — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

Рис. 3. Изменение длительность применения глюкокортикоидов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 384$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, ° — на выбросы, * — на экстремальные значения.

Медиана длительности применения глюкокортикоидов в 2002 г. составляла 3 (0; 13) мес, разброс от 0 до 121 мес; в 2005 г. — 2 (0; 11) мес, разброс от 0 до 127 мес; в 2008 г. — 1 (0; 10,5) мес, разброс от 0 до 94 мес; в 2012 г. — 2 (0; 10) мес, разброс от 0 до 45 мес; в 2015 г. — 1 (0; 7) мес, разброс от 0 до 10 мес (рис. 3). Статистически значимое снижение длительности применения глюкокортикоидов зарегистрировано с 2006 г. ($p = 0,001$ в сравнении с 2002 г.). На момент последней актуализации данных Общероссийского регистра ($n = 384$) глюкокортикоиды получали 158 (41,1%) пациентов, из них 115 (29,9%) — метилпреднизолон, медиана продолжительности терапии составила 23 (13; 49) мес; 41 (10,7%) — преднизолон в течение 30 (13; 70) мес; 2 (0,5%) — дексаметазон, оба в течение 22 мес.

Таблица 2. Применение иммунодепрессантов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.)

Препарат	Число назначений (n = 1603)	Пациенты, получавшие препарат (n = 340)	Доза, мг/кг в сут
Лефлуномид	22 (1,4)	18 (5,3)	0,31 (0,27; 0,47)
Сульфасалазин	42 (2,6)	38 (11,2)	16,4 (12,6; 20,4)
Циклоспорин	421 (26,5)	253 (74,4)	2,5 (1,9; 3,3)
Циклофосфамид	26 (1,6)	17 (5,0)	7,9 (4,6; 10,7)
Гидроксихлорохин	10 (0,6)	10 (2,9)	3,9 (2,6; 4,3)
Микофенолата мофетил	5 (3,1)	5 (1,5)	22,0 (18,6; 28,2)
Азатиоприн	2 (0,1)	1 (0,3)	1,5

Терапия иммунодепрессантами

За весь период наблюдения сделано 1603 назначения иммунодепрессантов у 340 пациентов, включенных в регистр. Наиболее часто для лечения сЮИА применяли метотрексат — 1079/1603 (67,3%) назначений. Всего сделано 311 первичных назначений метотрексата. Однако в разное время использовали различные дозировки и пути введения препарата. В период с 2002 по 2010 г. активно назначали метотрексат для перорального приема в дозе (медиана) 5 (5; 5) мг/м² поверхности тела в неделю. Всего за этот период (2002–2010 гг.) было зарегистрировано 52/311 (16,7%) первичных назначений препарата и 60/311 (19,3%) назначений метотрексата в таблетированной форме за весь период наблюдения.

С 2004 г. начали применять пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м² в нед — 65/311 (20,9%) первичных назначений. Наиболее активно пульс-терапию метотрексатом использовали с 2006 по 2011 г.: 46/311 (14,8%) первичных назначений. Начиная с 2006 г. для лечения сЮИА чаще применяли метотрексат для подкожного и внутримышечного введения в дозе 15 (12,5; 17,5) мг/м² в нед: 129 назначений (табл. 2; рис. 4).

Вторым по частоте назначения иммунодепрессантом был циклоспорин А: 421/1603 (26,2%) назначений

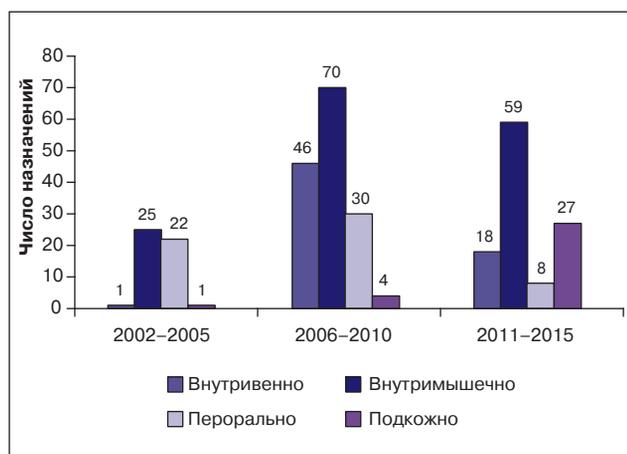
у 253 больных ($p = 0,089$ при сравнении с другими иммунодепрессантами). Наиболее активно препарат в дозе 2,54 (1,94; 3,25) мг/кг в сут применяли с 2006 по 2010 г.: 297/1603 (18,5%) всех назначений у 173 пациентов.

Для лечения пациентов с сЮИА, включенных в регистр, также использовали другие иммунодепрессанты: сульфасалазин, лефлуномид, циклофосфамид, гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, азатиоприн (см. табл. 2; рис. 5), однако частота их назначения была значительно ниже, чем таковая применения метотрексата и циклоспорина А (во всех случаях $p < 0,05$).

На момент последней актуализации базы данных регистра 253 (65,9%) из 384 пациентов получали метотрексат, медиана длительности терапии составила 43 (21; 67) мес; 74 (19,3%) — циклоспорин в течение 53 (28; 80) мес; 6 (1,6%) — сульфасалазин на протяжении 89 (75,5; 101) мес; 5 (1,3%) — лефлуномид в течение 44 (13; 82) мес; 1 (0,2%) — циклофосфамид на протяжении 110 мес.

В ходе исследования анализировали длительность периода между дебютом заболевания, верификацией диагноза и назначением иммунодепрессантов. Медиана длительности заболевания от манифестации ее первых признаков до назначения иммунодепрессантов соста-

Рис. 4. Частота первичных назначений метотрексата у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; n = 311)

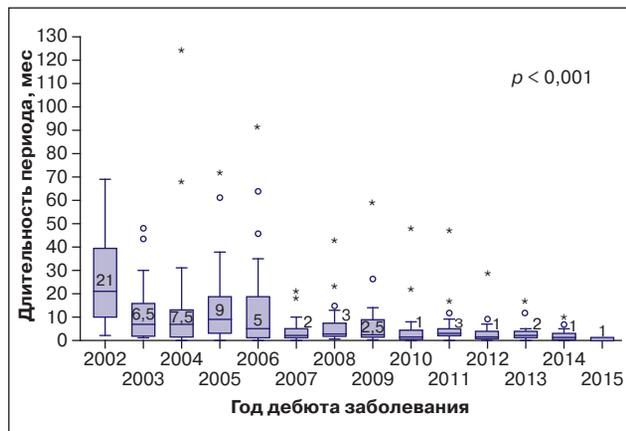


Примечание. $p < 0,001$ — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

Рис. 5. Изменение числа назначений иммунодепрессантов пациентам с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; n = 340)

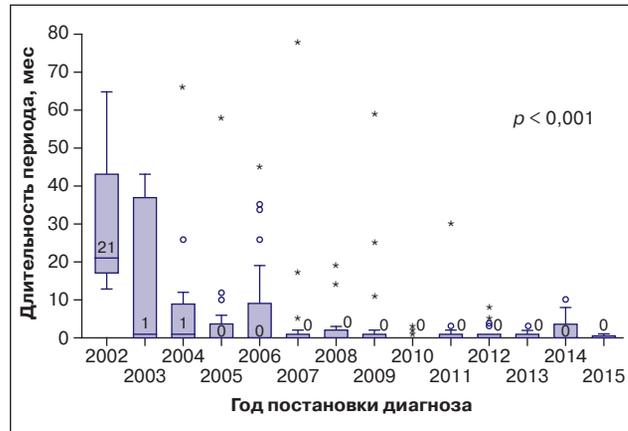


Рис. 6. Изменение длительности периода от дебюта системного ювенильного идиопатического артрита до назначения первого иммунодепрессанта по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 328$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й перцентили), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, \circ — на выбросы, * — на экстремальные значения.

Рис. 7. Изменение длительности периода от момента верификации диагноза системного ювенильного идиопатического артрита до назначения иммунодепрессанта по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 257$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й перцентили), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, \circ — на выбросы, * — на экстремальные значения.

вила в 2002 г. — 21 (3; 42) мес; в 2005 г. — 9 (3; 19) мес; в 2008 г. — 3 (2; 7) мес; в 2012 г. — 1 (1; 5) мес; в 2015 г. — 1 (1; 1) мес (рис. 6). Статистически значимое уменьшение длительности заболевания с момента дебюта до назначения первого иммунодепрессанта зарегистрировано с 2005 г. ($p < 0,001$ в сравнении с показателем в 2002 г.).

Длительность периода между постановкой диагноза и назначением иммунодепрессанта (данные для 257 больных) в 2002 г. составила 21 (13; 65) мес. В последующем (начиная с 2005 г.) иммунодепрессанты назначали практически сразу после верификации диагноза сЮИА (рис. 7). Однако статистически значимое уменьшение длительности периода от момента постановки диагноза заболевания до назначения первого иммунодепрессанта было отмечено начиная с 2007 г. ($p < 0,001$ в сравнении с показателем в 2002 г.).

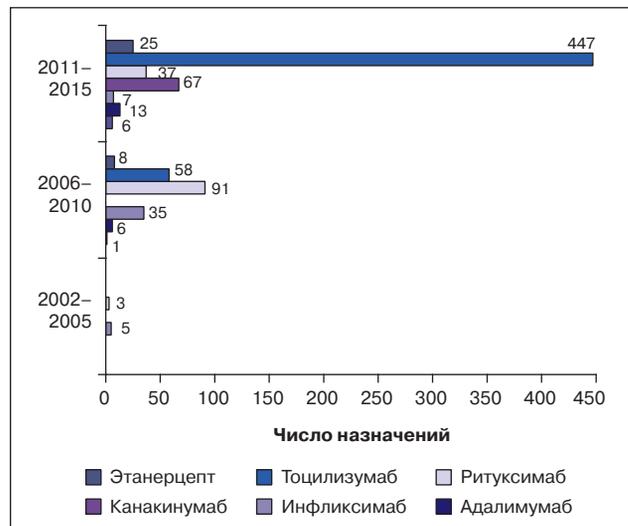
Терапия генно-инженерными биологическими препаратами

С 2002 по 2015 г. зарегистрировано 809 назначений ГИБП у 430 пациентов (один и тот же пациент мог получать последовательно несколько препаратов). С 2002 по 2006 г. было 8 назначений ГИБП у 7 пациентов, из них 5 назначений инфликсимаба, 3 — ритуксимаба. В период с 2006 по 2010 г. число назначений ГИБП достигло 199 (24,6% от общего числа назначений в 2002–2015 гг.) у 110 пациентов ($p = 0,001$). Наиболее часто применялся ритуксимаб — 91 (46%) назначение 36 больным, реже тоцилизумаб — 58 (29%) назначений у 35 детей. В числе ингибиторов ФНО α инфликсимаб использовался 35 (17,6%) раз у 24 пациентов, этанерцепт — 8 (4%) раз у 8 пациентов, адалимумаб — 6 (3%) раз у 6 пациентов; было сделано 1 (1%) назначение абатацепта ($p < 0,001$). С 2011 по 2015 г. число назначений ГИБП выросло более чем в 3 раза и составило 602 у 367 пациентов ($p < 0,001$ в сравнении с показателем за период с 2006 по 2010 г.). Наиболее часто применяли тоцилизумаб — 447 (74%) назначений у 210 пациентов, канакинумаб — 67 (11%) назначений у 37 больных. Зарегистрировано 37 (6%) назначений

ритуксимаба — у 22 детей, 25 (4%) назначений этанерцепта у 25 больных, 13 (2%) назначений адалимумаба у 8 пациентов. Остальные препараты применяли еще реже: инфликсимаб — 7 (1%) раз у 6 пациентов, абатацепт — 6 (1%) раз у 5 детей ($p < 0,001$; рис. 8). Всего за период анализа (2002–2015) ГИБП получал 261 (68,0%) из 384 пациентов, из них 1 препарат — 178 (68,2%) из 261 ребенка, 2 препарата — 53 (20,3%), 3–18 (6,9%), 4–7 (2,7%), 5–4 (1,5%), 8 препаратов — 1 (0,4%) пациент.

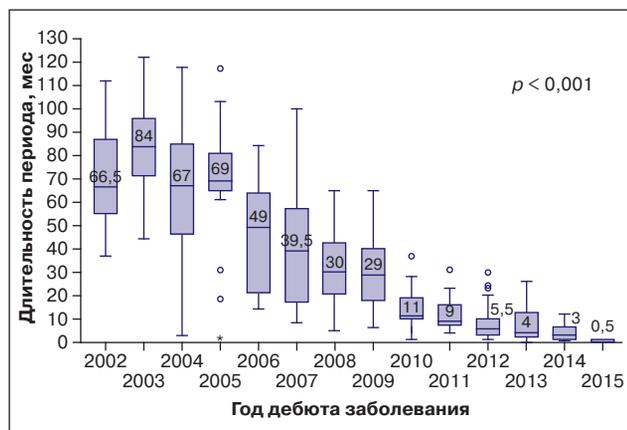
Медиана длительности заболевания от манифестации ее первых признаков до назначения ГИБП составила в 2002 г. 66,5 (55; 87) мес; в 2005 г. — 69 (65; 81) мес; в 2008 г. — 30 (20; 43) мес; в 2012 г. — 5,5 (3; 10) мес; в 2015 г. — 0,5 (0; 1) мес (рис. 9). Статистически значимое

Рис. 8. Изменение числа назначений ГИБП пациентам с системным ювенильным идиопатическим артритом по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 809$)



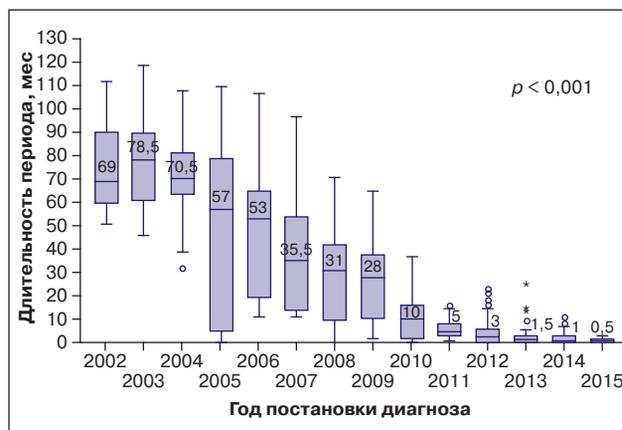
Примечание. $p < 0,001$ — при сравнении показателей 2002–2005 и 2006–2010 гг.; 2006–2010 и 2011–2015 гг.; 2002–2005 и 2011–2015 гг.

Рис. 9. Изменение длительности периода от манифестации системного ювенильного идиопатического артрита до начала назначения ГИБП по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 261$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, \circ — на выбросы, * — на экстремальные значения.

Рис. 10. Изменение длительности периода от момента верификации диагноза системного ювенильного идиопатического артрита до назначения ГИБП по данным Общероссийского регистра (2002–2015 гг.; $n = 261$)



Примечание. Описание выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля), отрезки (I) указывают на минимальные и максимальные значения, \circ — на выбросы, * — на экстремальные значения.

уменьшение длительности периода от момента дебюта заболевания до назначения первого ГИБП зарегистрировано с 2007 г. ($p < 0,001$).

Медиана длительности периода между постановкой диагноза сЮИА и назначением ГИБП в 2002 г. составила 69 (51; 112) мес; в 2005 г. — 57 (5; 79) мес; в 2008 г. — 31 (10; 42) мес; в 2012 г. — 3 (0; 5) мес; в 2015 г. — 0,5 (0; 2) мес (рис. 10). Статистически значимое уменьшение длительности периода от момента постановки диагноза сЮИА до назначения первого ГИБП зарегистрировано с 2008 г. ($p < 0,001$ при сравнении с показателем в 2002 г.).

На момент последней актуализации базы данных Общероссийского регистра ГИБП получали 225 (58,6%) из 384 пациентов, из них тоцилизумаб — 174 (45,3%), канакинумаб — 26 (6,8%), этанерцепт — 11 (2,9%), инфликсимаб — 7 (1,8%), адалимумаб — 3 (0,8%), ритуксимаб и абатацепт — по 2 (0,5%) больных, соответственно. Всего за период ведения регистра (2002–2015) большинство детей с сЮИА — 222 (57,8%) из 384 — получали тоцилизумаб, из них 1 в виде подкожных инъекций, остальные — в форме внутривенных инфузий. Ритуксимаб назначен 48 (12,5%) из 384 больных, канакинумаб — 37 (9,6%), инфликсимаб — 34 (8,9%), этанерцепт — 25 (6,5%), адалимумаб — 14 (3,6%), абатацепт — 7 (1,8%) пациентам.

ОБСУЖДЕНИЕ

сЮИА — тяжелая форма ювенильного артрита. Своевременно начатое адекватное лечение является необходимым условием достижения ремиссии заболевания и высокого качества жизни самого ребенка с сЮИА и членов его семьи [3, 6].

Общероссийский регистр детей с сЮИА позволил проанализировать противоревматическую терапию, которую проводили у 384 больных с системным артритом на протяжении последних 13 лет (с 2002 по 2015 гг.). Результаты изучения данных регистра показали, что сразу после дебюта заболевания в стационарах по месту жительства большинству (99%) больных назначали анти-

бактериальные препараты. Проведение антибактериальной терапии было связано с тем, что диагноз у всех детей трактовался как инфекционное заболевание. Ввиду неэффективности первого антибиотика детям назначали от 2 до 7 препаратов, включая антибиотики резерва, что значительно повышало риск развития резистентности к антибактериальной терапии [1–3]. Наряду с антибактериальными препаратами, при том что диагноз сЮИА оставался неустановленным, более 2/3 (69%) детей получали глюкокортикоиды, в т.ч. для перорального приема (46%), что противоречит рекомендациям по лечению детей с сЮИА [1, 6].

После верификации диагноза большинству пациентов (73%) в плановом порядке назначали НПВП, причем за все время наблюдения предпочтение отдавалось диклофенаку натрия (в 40% случаев), который является неселективным ингибитором циклооксигеназы и характеризуется широким спектром нежелательных явлений, включая гастро- и нефропатии [2]. Несмотря на наличие показаний, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го поколения (нимесулид и мелоксикам), отличающиеся лучшим профилем безопасности, применялись значительно реже (суммарно — в каждом четвертом случае).

Анализ длительности применения НПВП показал, что в 2002–2010 гг. дети принимали противовоспалительные препараты в течение длительного времени. Однако в последующем длительность приема НПВП значительно сократилась и в 2015 г. составила (медиана) 1 мес. Число детей, получающих НПВП, также уменьшилось (с 73% в 2002 до 17% в 2015 г.).

По данным регистра, глюкокортикоиды продолжали оставаться препаратами первого ряда для лечения детей с сЮИА на протяжении всего периода наблюдения. Несмотря на регистрацию в России 2 ГИБП с показанием к применению при сЮИА у детей с двухлетнего возраста, использование которых позволяет воздержаться от назначения глюкокортикоидов [3, 6], число назначений гормональных препаратов, в т.ч. для перорального приема, за 13 лет не уменьшилось. В то же время отмечено сокращение длительности приема глюкокортикои-

дов почти втрое, что, безусловно, является позитивной тенденцией в лечении детей с сЮИА [1–3].

Анализ иммуносупрессивной терапии показал, что на протяжении 13 лет препаратом выбора для лечения детей с сЮИА был метотрексат. С 2002 по 2010 гг. его применяли в таблетированной форме и в низкой дозировке, недостаточной даже для лечения детей с ЮИА без системных проявлений [2, 6]. С 2004 г. для лечения пациентов, включенных в регистр ($n = 65$), начали применять пульс-терапию метотрексатом в дозе 50 мг/м^2 в нед. На основании результатов, полученных в реальной клинической практике, было показано, что введение высоких доз метотрексата позволило индуцировать ремиссию у 1/3 пациентов с резистентным сЮИА через 12 мес от начала лечения [13]. С 2010 г. стали активно применять метотрексат для подкожного и внутримышечного введения в дозе 15 мг/м^2 , что соответствует международным и отечественным рекомендациям по ведению больных с сЮИА [1, 6, 14].

Необходимо отметить, что в России распространено применение циклоспорина для лечения ЮИА, в частности его системного варианта. Циклоспорин получали 2/3 пациентов, включенных в регистр. Наиболее активно препарат использовали в период с 2006 по 2010 г., когда было сделано 297 его назначений. Циклоспорин А стал первым инновационным препаратом после традиционного метотрексата, который начали применять off-label для лечения больных с сЮИА с 2004 г. Препарат позволял индуцировать ремиссию болезни у 15% больных [15], что на тот период времени было большим достижением.

В настоящее время, несмотря на то (как отмечено выше), что зарегистрировано 2 ГИБП для детей с сЮИА, врачи продолжают необоснованно назначать циклоспорин А. В период с 2011 по 2015 г. было зарегистрировано 152 назначения, что не соответствует современным тенденциям в лечении сЮИА, а также международным и российским рекомендациям по ведению этих больных [14–16]. Препарат рекомендован лишь для использования при рефрактерном увеите у детей с олиго- или полиарtritом [15], а также при гемофагоцитарном синдроме у пациентов с сЮИА [15].

Сравнение спектра противоревматических препаратов у пациентов, включенных в Общероссийский регистр и регистр детей с системным артритом американской ревматологической ассоциации CARRA ($n = 246$), показало, что в обеих странах большинство больных получают метотрексат (76 и 80%, соответственно), значительно реже — циклоспорин А (22 и 13%, соответственно) [11].

Необходимо отметить, что у российских пациентов с сЮИА применяют, хоть и редко, и другие противоревматические препараты (сульфасалазин, циклофосфамид и др.), которые не включены в клинические рекомендации [1, 11, 14, 17].

В 2002 г. в Российской Федерации началась эра ГИБП. Первым препаратом, который был зарегистрирован по показанию «Ревматоидный артрит» у взрослых и начал применяться off-label при ювенильном артрите, в частности при сЮИА, был инфликсимаб — химерное моноклональное антитело к ФНО α . Большой опыт, накопленный в нашей стране, показал, что препарат эффективен при ювенильном артрите без системных проявлений и недостаточно неэффективен при сЮИА [18]. Учитывая

низкую эффективность инфликсимаба, с 2006 г. для лечения сЮИА начали применять ритуксимаб — синтетическое (генно-инженерное) химерное (комбинация мышиных и человеческих пептидов) моноклональное антитело, обладающее специфичностью к CD20-антигену. До 2009 г. ритуксимаб становится самым назначаемым препаратом для лечения детей, включенных в регистр. Было сделано 94 назначения у 39 пациентов. В тот период это был единственный препарат, который индуцировал ремиссию сЮИА у 43% больных [13]. После регистрации в 2009 г. основным препаратом для лечения детей, включенных в регистр, стал тоцилизумаб. С 2010 г. зарегистрировано 447 назначений тоцилизумаба у 210 пациентов. В настоящее время препарат получают 174 (45%) пациента. После регистрации тоцилизумаба, препарата с доказанной эффективностью у пациентов с сЮИА, ритуксимаб стали назначать реже (37 назначений), и его место занял канакинумаб (67 назначений), который в 2014 г. был зарегистрирован по показаниям «сЮИА» с двухлетнего возраста.

Несмотря на то, что ингибиторы ФНО α и блокатор костимуляции Т лимфоцитов недостаточно эффективны при сЮИА, их, по данным регистра, по-прежнему назначают некоторым (8%) пациентам.

Сравнительный анализ спектра применяемых ГИБП при сЮИА в Общероссийском и международных регистрах показал, что в регистре американской ассоциации ревматологов CARRA ($n = 246$) ГИБП получали 65% пациентов [11], в Общероссийском регистре — 68%. Большинство (49%) больных в регистре CARRA получали ингибиторы ФНО α , 39% — блокаторы интерлейкина 1 (анакинру), 5% — тоцилизумаб, 5% — абатацепт, 1% — ритуксимаб [11], тогда как в Общероссийском регистре тоцилизумаб получают 57%, а ингибиторы ФНО α — 19% пациентов. В нидерландском регистре больных сЮИА ($n = 89$) большинство (65%) детей также получают анакинру и лишь 5% — тоцилизумаб [19]. В японском регистре все пациенты с сЮИА, включенные в регистр ($n = 417$), получают тоцилизумаб [10]. Необходимо отметить, что за 13 лет радикально сократилось время принятия решения об инициации лечения ГИБП у пациентов, включенных в регистр (в среднем с 66 мес в 2002 до 0,5 мес в 2015 г.).

Ограничения исследования

В качестве основного ограничения исследования следует указать тот факт, что данные были получены из ФНЦ, и в исследование не вошли пациенты, наблюдаемые только в медицинских учреждениях регионального уровня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общероссийский регистр пациентов с сЮИА Союза педиатров России — очень важная система мониторинга, которая позволила проанализировать особенности лекарственной терапии детей с сЮИА и определить негативные и позитивные тенденции в лечении этого тяжелого заболевания на протяжении многих лет. Полученные результаты свидетельствуют о заметном прогрессе в противоревматической терапии в России и позволяют разработать мероприятия и рекомендации по оптимизации лечения сЮИА у российских детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спонсор регистра сЮИА — компания «Рош», официальное юридическое лицо — ЗАО «Рош-Москва».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Phizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

О. Л. Ломакина, И. П. Никишина, Е. С. Жолобова, Г. Н. Торосян, С. Р. Родионовская, М. И. Каледа, Л. А. Галстян, И. Б. Алакаева, Е. А. Короткова, А. В. Артёмов, Д. Ю. Вурдов — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Title VI, Ross E. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2016. P. 205–216.
2. Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общ. Ред. АА Баранова. М. 2007. С. 10, 177.
3. Детская ревматология: атлас. Под ред. АА Баранова, ЕИ Алексеевой. 2-е изд. Перераб. и доп. М.: ПедиатрЪ. 2015. С. 66–69.
4. Mellins ED, MacAubas A, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):416–426.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372:383–391.
6. Sandborg C, Mellins ED. A new era in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395.
7. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1638–1644.
8. Cooper N, Arnold DM. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. *Br J Haematol*. 2010;149:3–13.
9. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998–1006.
10. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. Doi:10.1136/annrheumdis-2015
11. Beukelman T, Ringold S, Davis T, Dewitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, Kimura Y. Disease-modifying Antirheumatic Drug Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-sectional Analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol*. 2012;39:1867–1874.
12. Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, Жолобова ЕС, Родионовская СР, Каледа МИ, Галстян ЛА, Алакаева ИБ, Короткова ЕА. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(6):661–673.
13. Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Денисова РВ, Бзарова ТМ, Исаева КБ, Митенко ЕВ. Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты). *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(1):37–45. Doi: 10.15690/vsp.v11i1.130
14. Баранов АА, Алексеева ЕИ. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатра. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с.
15. Алексеева ЕИ, Шахбазян ИЕ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Исаева КБ. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(6):104–117.
16. Ringold S, Weiss PF, 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.
17. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam*. 2012; Article ID 271569:16
18. Алексеева ЕИ, Алексеева АМ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Денисова РВ. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7(2):42–54.
19. Marieke H, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, Hoppenreijns EPAH, Armbrust W, Gorter SL. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1379–1386. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-204641.

И.Н. Захарова¹, М.Д. Ардатская², Н.Г. Сугян^{1, 3}¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация² Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация³ Амбулаторно-поликлинический центр № 133 г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач России, почетный профессор НЦЗД, главный педиатр ЦФО РФ

Адрес: 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (499) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 28.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Пробиотики широко применяют в педиатрии для коррекции кишечной микрофлоры. Вместе с тем существенное значение имеет восстановление метаболической активности облигатной микрофлоры кишечника. **Цель исследования:** изучить клиническую эффективность мультиштаммового пробиотика при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его влияние на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста. **Методы:** в сравнительное плацебоконтролируемое исследование включали детей в возрасте от 2 нед до 6 мес с функциональными нарушениями ЖКТ. Длительность наблюдения составила 21 сут. Анализировали динамику симптоматики функциональных нарушений ЖКТ, а также показатели метаболической активности кишечной микрофлоры на основании результатов газожидкостной хроматографии образцов кала. **Результаты:** основную группу (получали мультиштаммовый пробиотик) составили 30, группу плацебо — 15 детей. Исходно кишечные колики наблюдали у 21 (70%) ребенка основной и 11 (73%) — контрольной группы. После применения мультиштаммового пробиотика кишечные колики сохранились у 3 (10%) детей основной группы и у всех детей группы плацебо. Срыгивания в начале исследования отмечались у 1/3 детей основной группы и у 3 (20%) человек в группе плацебо. Через 2 нед срыгивания имели место только у 3 (10%) детей основной группы. В группе плацебо частота срыгиваний не изменилась. После приема пробиотика у 24 (80%) детей стул стал кашицеобразным, в группе плацебо нарушения стула (жидкий, водянистый стул или отсутствие стула с необходимостью опорожнения после клизмы) были зарегистрированы у 13 (87%) детей. На фоне приема мультиштаммового пробиотика отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, снижению активности факультативной и остаточной анаэробной и аэробной микрофлоры. **Заключение:** мультиштаммовый пробиотик может быть рекомендован в качестве средства коррекции функциональных нарушений ЖКТ и метаболической активности кишечной микрофлоры у детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, мультиштаммовый пробиотик, короткоцепочечные жирные кислоты, функциональные нарушения ЖКТ, плацебо.

(Для цитирования: Захарова И. Н., Ардатская М. Д., Сугян Н. Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 68–73. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1501)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время разрабатывают новые пробиотики с учетом данных об их благотворном влиянии на здоровье человека. Многие международные организации, включая Всемирную организацию гастроэнтерологов и Американское общество нутрициологов, определили в качестве приоритетных исследования, направленные

на изучение клинической эффективности пробиотиков [1]. В США показанием для назначения пробиотиков является нарушение частоты опорожнения кишечника, а не восстановление кишечной микрофлоры, хотя этот вопрос до сих пор обсуждается [2]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA), опираясь на научные исследования, отмечает, что при-

ем пробиотиков должен сопровождаться положительными физиологическими эффектами на организм человека, а именно действовать на время транзита фекалий в кишечнике, консистенцию стула, снижение риска возникновения желудочно-кишечного дискомфорта, защиту от кишечных инфекций. EFSA не рекомендует назначение пробиотиков с целью нормализации кишечной микрофлоры, т. к. до сих пор отсутствуют данные о стандартном профиле нормальной кишечной микрофлоры [3]. Кроме того, в настоящее время рекомендуется оценивать пробиотики с учетом доказанной эффективности каждого штамма, входящего в препарат, поскольку механизмы действия разных пробиотических штаммов на организм могут варьировать [4].

Пероральное введение пробиотиков способствует изменению среды обитания (нормализует ее), что позволяет восстанавливать или стабилизировать микрофлору, влияя на нормализацию физиологических, биохимических и иммунных реакций организма-хозяина [5]. В пилотном исследовании N. Vekkali и соавт. показано, что смесь разных пробиотических штаммов бифидо- и лактобактерий способствует увеличению частоты опорожнения кишечника у детей с запорами и снижает частоту эпизодов вторичного энкопреза [6]. На основании полученных результатов исследователи выдвинули гипотезу, что смесь бифидобактерий и лактобацилл в большей степени влияет на продукцию лактата, ацетата и других короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), за счет чего снижается рН толстой кишки, что влияет на кишечную моторику [6].

В последние годы широкое распространение приобрел метод оценки состояния микробиоты кишечника, основанный на изучении метаболитов микроорганизмов,

в частности КЖК, которые продуцируются микрофлорой дистального отдела тонкой и толстой кишки путем ферментации неперевариваемых углеводов, пищевых волокон и других плохо перевариваемых полисахаридов [7–9]. Ацетат, пропионат, бутират являются преобладающими КЖК в просвете кишечника у человека. После выделения КЖК легко поглощаются колоноцитами. Бутират в основном используется эпителием толстой кишки в качестве источника энергии. Пропионат участвует в поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, регуляции детоксикационной функции печени. Значительное количество ацетата попадает в кровоток и достигает периферических тканей [10].

Условно можно выделить КЖК с неразветвленной цепью, которые являются продуктом метаболизма углеводов сахаролитической микрофлорой, и КЖК с разветвленной цепью, продуктом расщепления белков, аминокислот, нуклеотидов микроорганизмами [7]. Ранее было изучено клиническое значение КЖК в профилактике антибиотикоассоциированной диареи [11], при функциональных нарушениях ЖКТ у детей [12, 13].

Целью нашего исследования было оценить клиническую эффективность мультиштаммового пробиотика на проявления функциональных нарушений ЖКТ, а также метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сравнительное плацебоконтролируемое исследование. Распределение по группам осуществлено

I.N. Zakharova¹, M.D. Ardatskaya², N.G. Sugyan^{1, 3}

¹ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

³ Outpatient Center No. 133 of the city of Moscow, Moscow, Russian Federation

The Effect of Multi-Strain Probiotic on the Metabolic Activity of the Intestinal Microflora in Infants with Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract: the Results of a Placebo-Controlled Study

Background: Probiotics are widely used in pediatrics for correcting the intestinal microflora. However, the recovery of metabolic activity of the obligate intestinal microflora has vital importance. **Objective:** Our aim was to study clinical efficacy of a multi-strain probiotic in functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) and its effect on the metabolic activity of the intestinal microflora in infants. **Methods:** The comparative placebo-controlled study included children aged from 2 weeks to 6 months with functional GIT disorders. The duration of follow-up was 21 days. We analyzed the dynamics of symptoms of functional GIT disorders, as well as indices of the metabolic activity of the intestinal microflora on the basis of GLC results of fecal samples. **Results:** The main group (received multi-strain probiotic) comprised 30 children, the placebo group — 15 children. Initially, intestinal colics were noted in 21 (70%) children from the main group, and in 11 (73%) — from the control group. After multi-strain probiotic intake, intestinal colics kept in 3 (10%) children from the main group, and in all children from the placebo group. At the baseline, possetting was noted in 1/3 of children from the main group and in 3 (20%) patients in the placebo group. After 2 weeks possetting occurred only in 3 (10%) children from the main group. In the placebo group the possetting frequency did not change. After probiotic intake, 24 (80%) children had semi-liquid feces, in the placebo group stool disorders (loose stool, watery diarrhea or constipation with the need of voiding after enema) were reported in 13 (87%) children. While intaking the multi-strain probiotic, a tendency to restore the activity of the obligate colonic microflora, to reduce the activity of facultative and residual anaerobic and aerobic microflora was noted. **Conclusion:** The multi-strain probiotic can be recommended as a preparation of correction of functional disorders of the GIT and metabolic activity of the intestinal microflora in infants.

Key words: children, multi-strain probiotic, short-chain fatty acids, functional GIT disorders, placebo.

(For citation: Zakharova I.N., Ardatskaya M.D., Sugyan N.G. The Effect of Multi-Strain Probiotic on the Metabolic Activity of the Intestinal Microflora in Infants with Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract: the Results of a Placebo-Controlled Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 68–73. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1501)

с использованием конвертов, содержащих информацию о назначаемом препарате. Конверты последовательно вскрывали по мере включения детей в исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- здоровые доношенные дети в возрасте от 2 нед до 6 мес, родившиеся с нормальными массо-ростовыми показателями и оценкой по шкале Апгар ≥ 7 баллов, находящиеся на грудном, смешанном или искусственном вскармливании;
- клинические проявления функциональных нарушений кишечника (нарушение характера стула — диарея, запор, неустойчивый стул);
- подписанное информированное согласие родителей на участие ребенка в клиническом исследовании.

Критерии не включения:

- органическая патология ЖКТ;
 - наличие острого инфекционного заболевания;
 - прием других про- и пребиотиков в течение последнего месяца перед включением в исследование (в том числе вскармливание адаптированной смесью с пробиотиком);
 - одновременное участие в другом клиническом исследовании.
- Критерии исключения из исследования:*
- индивидуальная непереносимость, аллергические реакции на пробиотические штаммы и иные ингредиенты препарата;
 - возникновение инфекционного или соматического заболевания, требующее назначения антибактериальной терапии или иного медикаментозного лечения;
 - желание родителей прекратить участие ребенка в настоящем исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на клинической базе кафедры педиатрии РМАПО (Амбулаторно-поликлинический центр № 133 г. Москвы). Период проведения исследования — с 15.11.2014 по 30.04.2015 г. Дети были включены в исследование после подписания родителями информированного согласия на участие ребенка в исследовании.

Этапы исследования

Исследование предусматривало не менее 3 визитов пациентов к врачу за период наблюдения, при необходимости была обеспечена возможность общения по телефону.

Первый визит — скрининговый. Проводились сбор анамнеза, осмотр и оценка общего состояния ребенка для принятия решения о соответствии пациента критериям включения в исследование. После подписания родителями ребенка информированного согласия назначены дополнительные обследования: копрограмма, определение метаболической активности кишечной микрофлоры методом газожидкостной хроматографии.

Второй визит — распределение в группы, выдача препарата или плацебо. После включения в исследова-

ние родители получали специально разработанную карту, которую заполняли ежедневно. В карте необходимо было отмечать переносимость назначенного препарата, состояние кожных покровов, характер стула и другие показатели.

Третий визит осуществлялся через 7 сут после окончания курса приема пробиотика: проводились повторный осмотр ребенка, оценка состояния ЖКТ, повторные анализы.

Длительность наблюдения за участниками исследования составила 21 сут.

Описание медицинского вмешательства

Мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет беби (Probiotics Int., Великобритания) содержит 7 пробиотических штаммов в титре 10^9 , а также фруктоолигосахариды. Препарат плацебо содержит мальтодекстрин и идентичен по цвету, форме и органолептическим свойствам препарату пробиотика. Оба препарата назначали по единой схеме: по 1 саше 1 раз/сут за 15 мин до еды в течение 14 сут.

Исходы исследования

Основной исход исследования — динамика метаболической активности КЖК на основании значения суммарного содержания КЖК, профилей каждой кислоты. Дополнительные исходы исследования — динамика выраженности функциональных нарушений ЖКТ.

Методы регистрации исходов

Состояние ребенка на всех визитах оценивали по следующим показателям:

- общая активность и настроение ребенка;
- общеклинические — анамнестические данные, общий клинический осмотр с оценкой состояния кожи и слизистых оболочек;
- оценка функции ЖКТ:
 - аппетит ребенка;
 - наличие абдоминального синдрома (боль в животе, кишечные колики, метеоризм);
 - наличие диспепсического синдрома (тошнота, срыгивания, рвота);
 - характеристики стула: частота, консистенция.

На первом и третьем визите было проведено взятие образцов кала для исследования метаболической активности кишечной микрофлоры методом газожидкостной хроматографии. При этом определяли суммарное содержание КЖК, а также их профиль путем расчета доли (в %) уксусной (C_2), пропионовой (C_3) и масляной (C_4) кислот по формуле:

$$pC_n = C_n / C_2 + C_3 + C_4,$$

где pC_n — доля кислоты, C_n — суммарная концентрация КЖК, C_2 – C_4 — концентрации отдельных кислот. По отношению суммы концентраций пропионовой и масляной кислоты к концентрации уксусной кислоты определяли анаэробный индекс (АИ), отображающий окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды кишечника.

На основании анализа динамики содержания отдельных КЖК выделили 2 типа изменений состава внутрипросветной среды:

- I тип (анаэробная среда) характеризуется повышением относительного содержания пропионовой и масляной кислоты, снижением относительного содержания уксусной кислоты, отклонением значений АИ в область резкоотрицательных значений;
- II тип (аэробная среда) отличается повышением относительного количества уксусной кислоты, снижением профиля пропионовой и масляной кислоты, отклонением значений АИ в область слабоотрицательных значений.

Этическая экспертиза

Разрешение на проведение исследования было получено от Локального этического комитета ДГП № 133 ДЗМ (решение № 01/14 от 22.10.2014 г.).

Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен при помощи пакета программ Microsoft Excel 2003. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках применяли соответствующий *t*-критерий Стьюдента, в зависимых выборках — критерий Уилкоксона. Сравнение качественных признаков в независимых выборках выполнено с помощью критерия χ^2 Пирсона, при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности < 5 — с помощью точного критерия Фишера. Различия между сравниваемыми данными считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 45 детей в возрасте от 2 нед до 6 мес, у которых было выявлено нарушение характера стула на фоне введения прикорма или перехода на искусственное вскармливание. Детей последовательно распределяли в основную группу ($n = 30$) и группу плацебо ($n = 15$). Дети сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, характеру вскармливания,

причинам, приведшим к нарушению стула, и его характеристикам (табл. 1).

Основные результаты исследования

Исходная оценка метаболической активности кишечной микрофлоры методом газожидкостной хроматографии показала разнонаправленные изменения концентрации КЖК по отношению к норме (дети в возрасте 1–6 мес). Так, у детей с I типом изменений состава внутрипросветной среды исходно отмечено относительно высокое содержание пропионовой и масляной кислоты ($p = 0,026$ при сравнении с нормальными значениями), а также отклонение АИ в область отрицательных значений. II тип изменений характеризовался исходно относительно низким содержанием КЖК и высоким — относительного количества уксусной кислоты ($p = 0,032$ при сравнении с нормальными значениями). Обнаружено отклонение значений АИ в область слабоотрицательных значений (табл. 2).

У детей основной группы с I типом изменения профиля кислот после двухнедельного приема мультиштаммового пробиотика зарегистрирована тенденция к снижению абсолютной концентрации кислот (на 1,75 мг/г по сравнению с исходным значением), снижению доли пропионовой ($\Delta 7,5 \pm 2,0\%$), масляной ($\Delta 2,6 \pm 1,1\%$) кислоты и повышению доли уксусной ($\Delta 10,1 \pm 4,5\%$) кислоты. Эти изменения привели к увеличению значений АИ на 0,157 ед., при этом разница значений АИ с нормой составила -0,015 ед ($p = 0,026$).

У детей основной группы со II типом изменения профиля кислот после приема мультиштаммового пробиотика абсолютная концентрация кислот повысилась на 1,23 мг/г. Зарегистрирована тенденция к повышению доли пропионовой ($\Delta 10,6\%$) и масляной ($\Delta 0,9\%$) кислоты, снижению доли уксусной ($\Delta 2,6\%$) кислоты. При этом величина АИ была выше референсных значений на 0,084 ед. ($p = 0,032$).

При повторном обследовании у детей группы плацебо с I типом изменений состава внутрипросветной среды также отмечалась тенденция к снижению концентрации КЖК (на 1,68 мг/г; $p = 0,072$). При этом отмечено увеличение АИ в сравнении с исходным значением на 0,077 ед.; разница значений АИ через 14 сут приема плацебо с нормой составила -0,065 ед. ($p = 0,032$).

Таблица 1. Характеристика детей, включенных в исследование

Показатель	Основная группа ($n = 30$)	Контрольная группа ($n = 15$)	p
Возраст, мес	3,3 \pm 0,3	3,4 \pm 0,3	0,253
Девочки, абс. (%)	18 (60)	8 (53)	0,671
Характер вскармливания, абс. (%)			
• искусственное	23 (77)	12 (80)	1,000
• смешанное	7 (23)	3 (20)	
Причина нарушений стула, абс. (%)			
• введение прикорма	8 (27)	2 (13)	0,456
• кормление молочной смесью	22 (73)	13 (87)	
Характеристики стула, абс. (%)			
• жидкий, водянистый	16 (53)	7 (47)	0,671
• густой, плотный	4 (13)	3 (20)	0,670
• отсутствие самостоятельного стула	8 (27)	5 (33)	0,732
• чередование запоров и поносов	2 (7)	0	0,545

Таблица 2. Метаболическая активность кишечной микрофлоры (содержание короткоцепочечных жирных кислот, КЖК) в динамике исследования

Показатель	Норма (n = 30/15)	I тип изменений (анаэробная среда), n = 20/9			II тип изменений (аэробная среда), n = 10/6		
		Исходно	Через 14 сут (пробиотик)	Через 14 сут (плацебо)	Исходно	Через 14 сут (пробиотик)	Через 14 сут (плацебо)
Сумма КЖК, мг/г	3,69 ± 1,21	5,84 ± 1,51	4,09 ± 1,20	4,16 ± 1,27	2,23 ± 0,84	3,46 ± 1,01	2,78 ± 0,96
Уксусная кислота, %	84,3 ± 11,7,0	75,3 ± 7,8*	85,4 ± 12,3	79,9 ± 10,6*	93,3 ± 11,2*	90,7 ± 12,2*	92,1 ± 14,6*
Пропионовая кислота, %	11,0 ± 2,4	16,9 ± 4,3*	9,4 ± 2,3	13,2 ± 3,2*	4,6 ± 1,9*	6,3 ± 1,9*	5,0 ± 1,6*
Масляная кислота, %	4,7 ± 1,3	7,8 ± 2,9*	5,2 ± 1,8	6,9 ± 1,8*	2,1 ± 1,6*	3,0 ± 1,1*	2,9 ± 0,9*
АИ	-0,19 ± 0,01	-0,33 ± 0,03*	-0,17 ± 0,02	-0,25 ± 0,02*	-0,07 ± 0,01*	-0,10 ± 0,02*	-0,09 ± 0,02*

Примечание. Нормальные значения получены при изучении метаболической активности кишечной микрофлоры у детей в возрасте 1–6 мес, находившихся на искусственном вскармливании (предоставлены лабораторией). * $p < 0,05$ — при сравнении с показателем нормы; $p < 0,05$ — при сравнении с исходным показателем.

При II типе изменений зафиксирована тенденция к повышению абсолютной концентрации КЖК (на 0,55 мг/г), а также тенденция к снижению доли уксусной кислоты и повышению доли пропионовой и масляной кислоты (см. табл. 2). Данные изменения были менее выражены по сравнению с динамикой значений показателей в основной группе ($p = 0,065$).

Дополнительные результаты исследования

При детальном сборе анамнеза и осмотре пациентов у 26 (87%) детей основной группы и 11 (73%) человек группы плацебо были выявлены такие симптомы функциональных нарушений ЖКТ, как кишечные колики, метеоризм, срыгивания. В начале исследования кишечные колики наблюдали у 21 (70%) ребенка основной группы и 11 (73%) детей группы плацебо. Через 2 нед в основной группе только у 3 (10%) детей присутствовали кишечные колики, в то время как они сохранялись у всех (100%) детей группы плацебо. Срыгивания в начале исследования были зарегистрированы у 1/3 детей основной группы, через 2 нед — только у 3 (10%) детей.

В начале исследования у 15 (50%) детей основной группы стул был жидкий, водянистый, из них у 8 человек самостоятельный стул отсутствовал. Через 2 нед от начала приема пробиотика у 24 (80%) детей стул стал кашицеобразным ($p = 0,026$ при сравнении с исходным значением), и только у 2 (7%) опорожнение кишечника происходило после постановки клизмы. В группе плацебо у 13 (87%) детей характеристики стула (водянистый стул, нарушения опорожнения кишечника — стул только после клизмы) к концу исследования остались без изменений.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений, связанных с приемом мультиштаммового пробиотика и плацебо, зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание уделяют низкомолекулярным метаболитам индигенной микрофлоры макроорганизма, в частности короткоцепочеч-

ным жирным кислотам. Доказано, что данные продукты жизнедеятельности микрофлоры могут служить интегральными характеристиками ее состояния, т.к. отдельные КЖК продуцируются различными популяциями микроорганизмов. Кроме того, установлено их локальное и системное участие в обеспечении разнообразных функций макроорганизма, что может быть положено в основу диагностики различных патологических состояний [9].

Изменения профилей кислот можно объяснить как нарушением моторной функции кишечника, так и с позиций изменения видового состава кишечной микрофлоры, продуцирующей различные короткоцепочечные кислоты. Ранее было показано, что изменение моторики кишечника приводит к формированию и усугублению изменений качественного состава микроорганизмов, а это, в свою очередь, посредством изменения продукции КЖК и других метаболитов усугубляет и поддерживает нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника [12].

Положительное влияние пробиотик оказал и на метаболическую активность кишечной микрофлоры. Исходные изменения абсолютного содержания суммарного КЖК при I типе указывали на выраженную активизацию анаэробных микроорганизмов, а именно представителей родов бактероидов, пропиони-, фузо-, зубактерий и кластридий. Эти микроорганизмы являются основными продуцентами пропионовой и масляной кислоты. Известно, что значения анаэробного индекса указывают на среду обитания микроорганизмов [7]. При данном типе изменений среда обитания способствует росту анаэробов. Изменения относительного содержания КЖК при II типе отражают степень активизации аэробных микроорганизмов, продуцирующих в основном уксусную кислоту, представителей факультативной и остаточной микрофлоры. Внутрикишечная среда обитания является подходящей для роста аэробов.

При повторном анализе содержания КЖК установлены изменения, характеризующиеся восстановлением метаболической активности сахаролитической микрофлоры толстой кишки (бифидобактерии и лактобациллы), произошли изменения видового состава толстокишечной микрофлоры, характеризующегося снижением

активности факультативных и остаточных анаэробных (при I типе) и аэробных (при II типе) популяций микрофлоры. Несколько более выраженная тенденция изменений (значимая по ряду показателей) к окончанию лечения отмечена у детей основной группы.

У детей первого года жизни нарушения частоты и характера стула при введении продуктов прикорма или переводе ребенка на искусственное или смешанное вскармливание наблюдаются в 90% случаев. Помимо кишечного синдрома, функциональные нарушения ЖКТ часто характеризуются и другими клиническими симптомами, такими как кишечные колики, срыгивания, метеоризм. Прием мультиштаммового пробиотика в течение 14 сут у детей первого года жизни с функциональными нарушениями ЖКТ позволяет купировать нарушения характера и частоты стула в 80% случаев, проявления кишечных колик — у 86%, срыгиваний — у 70% и метеоризма — у 78% детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке АО «Фармамед».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: probiotics and prebiotics. 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46:468–481.
2. United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Dietary Supplements Guidance Documents and Regulatory Information. 2008. URL: <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/dietarysupplements/default.htm>»pmc_ext»<http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/dietarysupplements/default.htm> (Available: 12.11.2015).
3. Katan MB. Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims for probiotics. *Benef Microbes.* 2012;3:85–89.
4. Lynne V McFarland Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4:005047. Doi:10.1136/bmjopen-2014-005047.
5. Binnendijk KH, Rijkers GT. What is a health benefit? An evaluation of EFSA opinions on health benefits with reference to probiotics. *Benef Microbes.* 2013;4:223–230.
6. Bekkali N, Bongers M, Vanden Berg M, Liem O, Benninga M. The role of probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutrition J.* 2007;4:6:17.
7. Ардатская МД, Иконников НС, Минушкин ОН. Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газо-

Ограничения исследования

Учитывая, что необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался, основным ограничением настоящего исследования является небольшое число его участников. Кроме того, недостаточно изучена воспроизводимость результатов газожидкостной хроматографии, что не позволяет в полной мере относить динамику метаболической активности кишечной микрофлоры к эффекту пробиотической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованный мультиштаммовый пробиотик характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью и может быть применен у детей раннего возраста с целью коррекции функциональных нарушений ЖКТ, таких как кишечные колики, метеоризм, нарушения характера стула, которые возникают на фоне введения продуктов прикорма или заменителей грудного молока.

- жидкостной хроматографии. Патент РФ № 2220755 от 10.01.2004.
8. Ардатская МД, Минушкин ОН, Иконников НС. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М. 2004. 35 с.
9. Ардатская МД. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 2003. 45 с.
10. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *Gut Microbes.* 2013;4(5):416–421.
11. Захарова ИН, Сугян НГ. Антибиотиассоциированные диареи у детей и их профилактика. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009;54(5):44–52.
12. Сугян НГ. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2010. 26 с.
13. Захарова ИН, Ардатская МД, Свиницкая ВИ, Сугян НГ, Елезова ЛИ, Гадзова ИС. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего BIFIDOBACTERIUM BB-12, LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-5 и фруктоолигосахарид. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского.* 2011;90(3):118–124.

О.С. Мельничук, Т.В. Куличенко, Н.А. Маянский, А.Е. Малахова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Диагностическая значимость показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при тяжелых бактериальных инфекциях у детей младше 5 лет

Контактная информация:

Мельничук Олег Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: melnichuk@nczd.ru

Статья поступила: 16.11.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Диагностика тяжелых бактериальных инфекций (ТБИ) у детей младшего возраста остается трудной задачей. **Цель исследования:** установить закономерности изменения показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления для дифференциальной диагностики ТБИ у детей в возрасте до 5 лет. **Методы:** проведено сравнительное ретроспективное исследование. Проанализированы диагностические характеристики лабораторных маркеров ТБИ при обследовании 306 детей с фебрильной лихорадкой. В крови определяли число лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов, эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах, С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин. **Результаты:** наибольшей диагностической точностью при дифференциальной диагностике ТБИ у детей с инфекционной лихорадкой в разгар заболевания обладает исследование содержания СРБ. Установлено, что положительный результат СРБ (≥ 37 мг/л) повышает вероятность ТБИ у пациента с 17,6 до 70%, а отрицательный (< 37 мг/л) — снижает вероятность ТБИ до 4%. **Заключение:** пороговые значения (cut-off) лабораторных показателей, полученные в настоящей работе, могут быть использованы при оценке посттестовой вероятности ТБИ у детей с инфекциями, сопровождающимися фебрильной лихорадкой.

Ключевые слова: дети, лихорадка, дифференциальная диагностика, тяжелые бактериальные инфекции, показатели гемограммы, С-реактивный белок, прокальцитонин.

(Для цитирования: Мельничук О.С., Куличенко Т.В., Маянский Н.А., Малахова А.Е. Диагностическая значимость показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при тяжелых бактериальных инфекциях у детей младше 5 лет. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 74–81. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1502)

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой, служат причиной 20–35% всех обращений к врачу и госпитализаций детей младшего возраста [1, 2].

Каждый ребенок младше 5 лет ежегодно переносит в среднем от 3 до 6 эпизодов острых инфекционных заболеваний, сопровождаемых лихорадкой [3]. В большинстве случаев такие инфекции протекают доброка-

O.S. Melnichuk, T.V. Kulichenko, N.A. Mayanskiy, A.Ye. Malakhova

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

The Diagnostic Significance of Hemogram Indicators and Serum Markers of Inflammation in Serious Bacterial Infections in Children Under 5 Years of Age

Background: Diagnosis of serious bacterial infections (SBI) in young children is a difficult task for pediatricians. **Objective:** Our aim was to determine regularities of the change of hemogram indicators and serum markers of inflammation for the differential diagnostics of SBI in children under the age of 5 years. **Methods:** The comparative retrospective study is carried out. We analyzed diagnostic characteristics of laboratory markers of SBI during the examination of 306 children with pyretic fever. We determined the number of leukocytes, neutrophils, immature granulocytes, reticulocyte hemoglobin equivalent, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. **Results:** The study of CRP content has the greatest diagnostic accuracy at differential diagnostics of SBI in children with infectious fever at the height of disease. It is established that the positive result of CRP (≥ 37 mg/L) increases the probability of SBI in patient from 17.6% to 70%, and the negative result (< 37 mg/L) reduces the probability of SBI to 4%. **Conclusion:** Cut-off values of the laboratory parameters obtained in our study can be used when assessing the post-test probability of SBI in children with infections accompanied by pyretic fever.

Key words: children, fever, differential diagnostics, serious bacterial infections, hemogram indicators, C-reactive protein, procalcitonin.

(For citation: Melnichuk O.S., Kulichenko T.V., Mayanskiy N.A., Malakhova A.Ye. The Diagnostic Significance of Hemogram Indicators and Serum Markers of Inflammation in Serious Bacterial Infections in Children Under 5 Years of Age. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 74–81. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1502)

чественно и не представляют угрозы жизни и здоровью ребенка. Однако в ряде случаев фебрильная лихорадка обусловлена тяжелой бактериальной инфекцией (ТБИ), которая требует активной тактики ведения пациента и назначения антибактериальных препаратов [4].

ТБИ встречаются у 10–25% детей, госпитализированных с инфекционной лихорадкой, и именно эти состояния могут иметь крайне неблагоприятный прогноз в случае несвоевременной диагностики [5]. К ТБИ относят пневмонию, пиелонефрит, менингит, бактериемию, сепсис [6]. Риск развития и неблагоприятных исходов ТБИ особенно высок у детей младше 3 лет [4].

Особые трудности представляет дифференциальная диагностика ТБИ у лихорадящих детей при отсутствии очага инфекции (лихорадка без очага инфекции), доля которых может составлять до 20% всех случаев этой категории детей [5, 7]. Причиной лихорадки без очага инфекции могут быть серьезные патологические состояния, в частности скрытая (окулярная) бактериемия. Клиническая картина болезни в этих случаях представлена лихорадкой и интоксикацией различной степени выраженности. Большое значение при оценке вероятности ТБИ имеют возраст (к группе риска по развитию ТБИ относятся дети в возрасте до 36 мес), наличие сопутствующей патологии (у иммунокомпрометированных больных риск ТБИ особенно высок), выраженность катаральных явлений (наличие катара характерно для вирусных инфекций) [4, 8].

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение ТБИ могут определить крайне неблагоприятный, и даже фатальный исход болезни. В связи с этим проведение антибактериальной терапии пациенту с ТБИ жизненно важно [9]. Вместе с тем назначение антибиотиков детям с вирусными инфекциями способствует росту микробной резистентности, увеличивает затраты на лечение и повышает частоту развития лекарственных побочных эффектов [10].

Во многих странах вакцинация против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, основных возбудителей ТБИ, позволила значительно (до 1–2%) снизить распространенность этих инфекций в группе детей в возрасте до 36 мес [11–13]. В отсутствие вакцинации против основных возбудителей ТБИ распространенность бактериемии достигала 12%. При этом на долю пневмококка приходилось 50–90% случаев заболеваний, от 3 до 25% случаев вызывала *H. influenzae* типа b, а остальные случаи бактериемии были обусловлены *Salmonella ssp.* и *Neisseria meningitidis* [14]. Одновременно со снижением распространенности бактериемии и менингита на фоне вакцинации от пневмококка и гемофильной палочки во многих странах сократилась и заболеваемость пневмококковой пневмонией [15].

Для дифференциальной диагностики инфекций, протекающих с фебрильной лихорадкой у детей, были предложены различные клинические шкалы. Они основаны на одновременном учете определенного числа клинических признаков, каждый из которых делает свой вклад в общий «счет». Например, широко используемая Йельская шкала оперирует 6 признаками: характер крика, реакция на обращение родителей, положение, цвет кожного покрова, степень гидратации и эмоциональный

контакт. При оценке вероятности ТБИ у ребенка с лихорадкой шкала обладает чувствительностью 77% и специфичностью 88%. При оценке по этой шкале в 10 и менее баллов риск ТБИ составляет 3%, оценка ≥ 16 баллов повышает риск ТБИ до 92% [16]. При этом значения в диапазоне 11–15 баллов затрудняют принятие решения о наличии или отсутствии ТБИ.

В целом математические модели, учитывающие только клинические данные детей младше 5 лет с инфекционной лихорадкой, не отличаются высокой диагностической точностью. Вероятно, это связано с широким индивидуальным разнообразием симптомов, и прежде всего с субъективностью их оценки [17, 18]. Важное место в диагностике ТБИ у детей с лихорадкой занимают лабораторные исследования [19]. Наиболее информативными и надежными считают показатели гемограммы (общее число лейкоцитов, нейтрофилов), а также некоторые сывороточные параметры, в частности прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) [20]. Помимо этих, уже ставших рутинными, маркеров, современные лабораторные аналитические системы дают возможность исследовать и другие показатели. В частности, незрелые гранулоциты и эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) [21], диагностическая значимость которых у детей с инфекциями, протекающими с фебрильной лихорадкой, требует верификации.

Целью нашего исследования было установить закономерности изменения показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления для дифференциальной диагностики ТБИ у детей с фебрильной лихорадкой в возрасте младше 5 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включали данные всех детей в возрасте младше 5 лет, поступивших в отделение неотложной помощи с фебрильной лихорадкой ($\geq 38^\circ\text{C}$) без очага бактериальной инфекции и получивших по поводу данного заболевания не более 1 дозы антибиотика.

Результаты обследования детей с верифицированным при поступлении очагом бактериальной инфекции (острый стрептококковый тонзиллит, острый средний отит, острый гнойный риносинусит, инвазивная диарея, явления дизурии, указывающие на инфекцию мочевыводящих путей), синдромом бронхиальной обструкции, инфекционным мононуклеозом в исследование не включали.

Источник данных

Анализировали истории болезней детей, госпитализированных в отделение неотложной педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с ноября 2011 по ноябрь 2013 г.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории НЦЗД.

Взятие крови на анализ осуществляли при поступлении ребенка в отделение после осмотра педиатром. Образцы крови для анализа показателей гемограммы собирали посредством вакуумных систем для забора крови — пробирок с K_2 -ЭДТА, держателей и игл (Vacutainer, Becton Dickinson, США). При помощи гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Sysmex Corporation, Япония) у включенных в исследование детей оценивали число лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов, эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He).

Образцы крови для анализа сывороточных маркеров воспаления (концентрация ПКТ и СРБ) собирали в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (Vacutainer, Becton Dickinson, США). Содержание СРБ измеряли с помощью иммунотурбидиметрического метода на биохимическом анализаторе Unicel DxС 800 (Beckman Coulter, США), ПКТ — на иммунофлуоресцентном анализаторе MiniVidas (BioMerieux, Франция).

Анализ диагностических характеристик лабораторных маркеров тяжелой бактериальной инфекции

Диагностические характеристики лабораторных маркеров воспаления были рассчитаны у включенных в исследование пациентов с лихорадкой без очага бактериальной инфекции ретроспективно, при условии последующей верификации диагноза.

На первом этапе для определения диагностической точности исследованных показателей при выявлении ТБИ мы провели ROC-анализ. Общее представление о мере диагностической точности теста дает площадь под ROC-кривой (от англ. area under the curve, AUC), которая может принимать значения от 0 до 1. Чем больше AUC, тем выше диагностическая точность лабораторного теста: высокая — $> 0,90$; средняя — $0,70-0,90$; низкая — $0,50-0,70$; отсутствует — $< 0,50$ [22].

Для интерпретации лабораторного теста нужно сравнить его результат с определенным дискриминационным уровнем, пороговым значением (от англ. cut-off, букв. отсечка). В связи с этим на втором этапе для всех показателей рассчитывали оптимальное пороговое значение, которое дифференцирует пациентов с ТБИ и без ТБИ, а также соответствующее ему сочетание чувствительности (Se) и специфичности (Sp) диагностического теста:

$$Se = ИП / (ИП + ЛО)$$

и

$$Sp = ИО / (ИО + ЛП),$$

где ИП — истинноположительный, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный, ИО — истинноотрицательный результат теста.

Вычисление оптимального порогового значения проводили с помощью двух методов одновременно. Согласно первому методу, оптимальное пороговое значение рассчитывается как минимальное значение выражения $[(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2]$ [23]. Графически это выглядит как сочетание Se и Sp, наиболее близко расположенное

к точке (0;1) ROC-кривой на диаграмме. Второй метод — расчет оптимального порогового значения с помощью Youden index [23]. Согласно этому методу, оптимальному пороговому значению соответствует максимальное значение выражения $(Se + Sp - 1)$. На диаграмме — это максимальное расстояние по вертикали между ROC-кривой и референсной штрих-линией.

С помощью значений Se и Sp рассчитывали отношение правдоподобия (ОП) положительного и отрицательного результатов теста (ОП_{пол} и ОП_{отр}):

$$ОП_{пол} = Se / (1 - Sp)$$

и

$$ОП_{отр} = (1 - Se) / Sp.$$

ОП_{пол} показывает, во сколько раз положительный результат теста более вероятен у лица с заболеванием (ТБИ) по сравнению с лицом, у которого нет заболевания (без ТБИ). И, наоборот, ОП_{отр} свидетельствует о том, во сколько раз отрицательный результат теста более вероятен у лица без ТБИ по сравнению с пациентом с ТБИ.

Вероятность наличия у пациента ТБИ до получения результата лабораторного теста определяли как претестовую (ПреВ). Претестовая вероятность зависит от ряда факторов: данных анамнеза, результатов медицинского осмотра, квалификации врача, распространенности заболевания в регионе, профиля медицинского учреждения (поликлиника, больница, стационар и т. п.).

Учитывая, что посттестовые шансы (ПостШ) наличия заболевания у пациента зависят от претестовых шансов (ПреШ) и ОП лабораторного теста [24], для исследованных показателей ПостШ рассчитывали по формуле:

$$ПостШ = ПреШ \times ОП.$$

ПреШ рассчитывали по формуле:

$$ПреШ = ПреВ / (1 - ПреВ).$$

Далее ПостШ конвертировали в посттестовую вероятность (ПостВ) по формуле:

$$ПостВ = ПостШ / (1 - ПостШ).$$

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НЦЗД, протокол № 11 от 14.11.2011 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS 20 (IBM, США). Для количественных параметров вычисляли медиану (25-й; 75-й процентиля). Сравнение лабораторных показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при

$p < 0,05$. Для значений AUC, ОП и ПостВ вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование включены результаты обследования 306 детей в возрасте младше 5 лет. При обследовании в отделении ТБИ была верифицирована у 54 (17,6%) пациентов. Распределение пациентов по группам (с/без ТБИ), возрасту, полу, длительности лихорадки, а также структура окончательных клинических диагнозов представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Значения всех исследованных лабораторных показателей у пациентов с/без ТБИ колебались в широких пределах. Однако было установлено, что показатели статистически значимо отличаются между двумя группами (рис. 1).

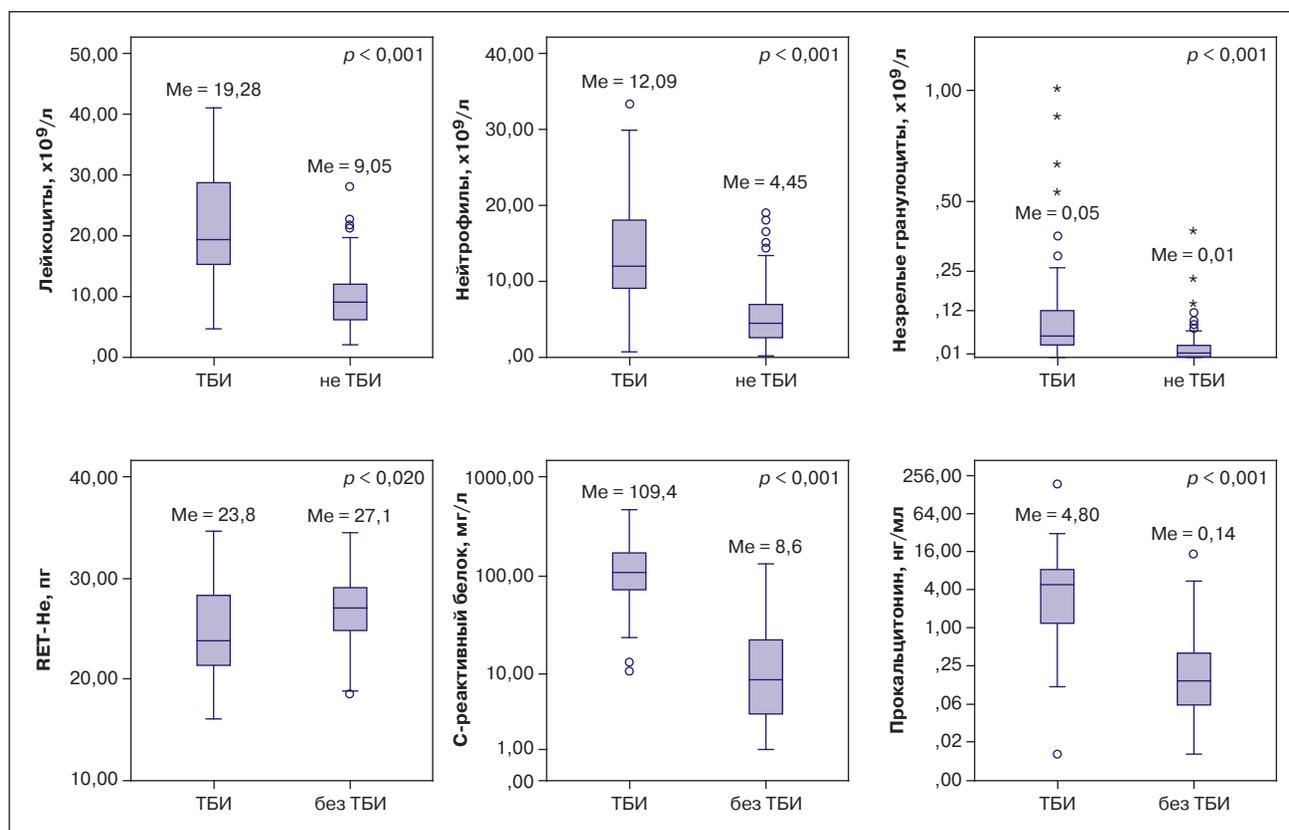
Диагностическая точность (AUC) исследованных маркеров при выявлении ТБИ представлена на рис. 2 и в табл. 2. AUC для СРБ значимо отличалась от AUC прокальцитонина ($p = 0,017$), лейкоцитов ($p = 0,003$), нейтрофилов ($p = 0,005$), незрелых гранулоцитов и RET-He ($p < 0,001$). В табл. 2 также представлены оптимальные пороговые

Таблица 1. Данные пациентов ($n = 306$), включенных в исследование

Показатели	ТБИ (+), $n = 54$	ТБИ (-), $n = 252$	p
Возраст, мес	26 (10; 37)	22 (13; 36)	0,914
Девочки, абс. (%)	28 (52)	105 (42)	0,171
Длительность лихорадки, сут	3 (2; 4)	2 (1; 3)	0,091
Окончательный диагноз, абс. (%)			
• ИМП	27 (8,8)	-	-
• Пневмония	13 (4,2)	-	-
• Бактериемия	14 (4,6)	-	-
• Бронхит	-	20 (6,5)	-
• Гастроэнтерит	-	28 (9,2)	-
• Острый назофарингит	-	204 (66,7)	-

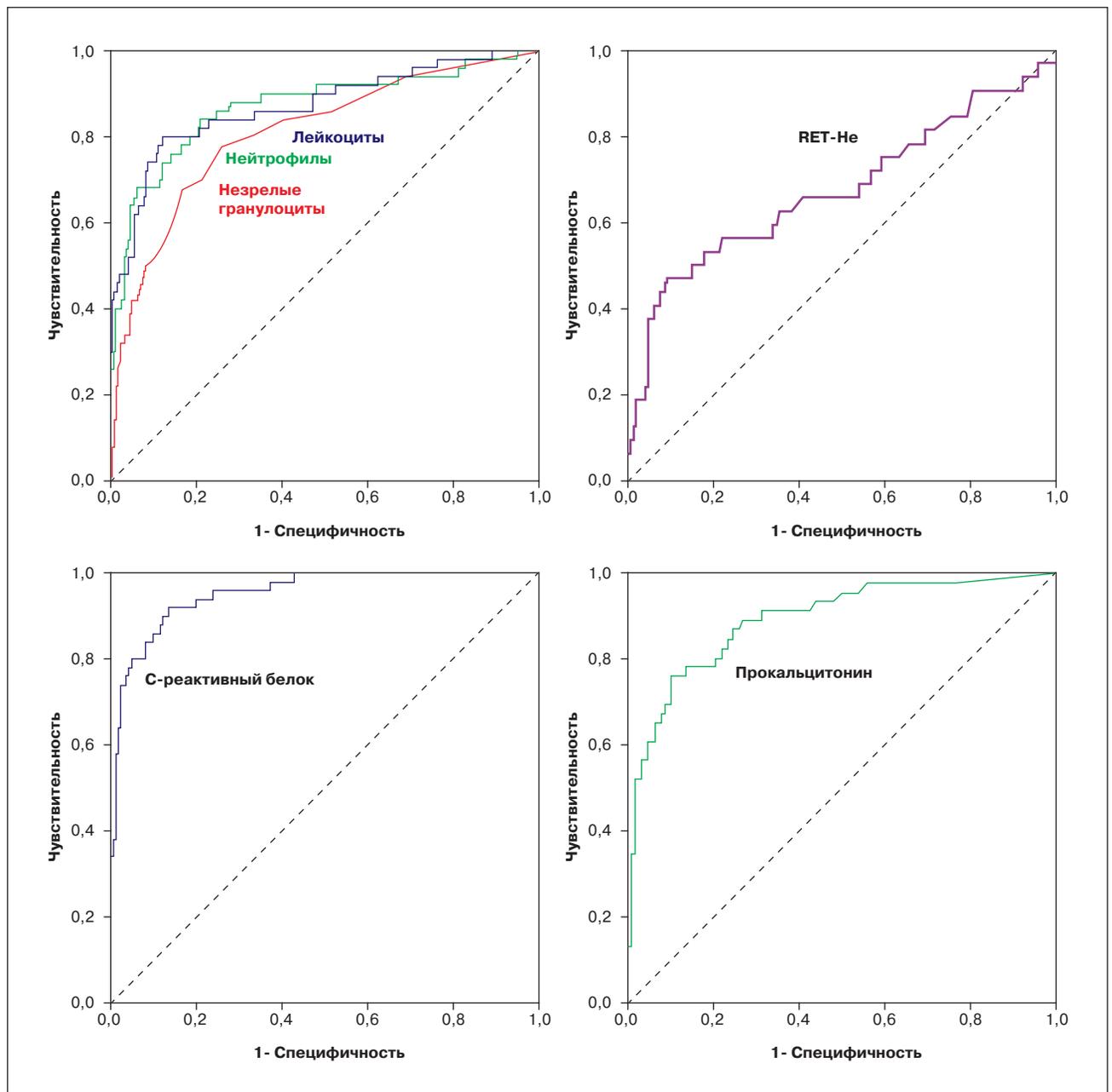
Примечание. ТБИ (+) — группа пациентов с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией, ТБИ (-) — группа пациентов без тяжелой бактериальной инфекции, ИМП — инфекции мочевыводящих путей.

Рис. 1. Показатели гемограммы и сывороточные маркеры воспаления у пациентов с/без тяжелой бактериальной инфекции



Примечание. ТБИ — тяжелая бактериальная инфекция, Me — медиана. Здесь и далее (на рис. 2): RET-He — эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах.

Рис. 2. ROC-кривые показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при выявлении тяжелой бактериальной инфекции



Примечание. Диагональная штрих-линия разделяет график на участок с $AUC < 0,50$ (под штрих-линией) и $AUC \geq 0,50$.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа лабораторных показателей для выявления тяжелой бактериальной инфекции

Показатель	Оптимальное пороговое значение	Se (%)	Sp (%)	AUC (95% ДИ)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,16	79	88	0,88 (0,82–0,94)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	7,73	83	79	0,87 (0,81–0,93)
Незрелые гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,03	70	78	0,81 (0,74–0,88)
RET-He, пг	24,8	56	75	0,66 (0,55–0,78)
СРБ, мг/л	37	90	86	0,95 (0,92–0,98)
ПКТ, нг/мл	0,95	76	87	0,89 (0,84–0,95)

Примечание. Здесь и далее (в табл. 3–5): RET-He — эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах, СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

значения для всех изученных показателей и соответствующие им значения Se и Sp. Так, например, оптимальным сочетанием Se (90%) и Sp (86%) для СРБ обладало значение на уровне 37 мг/л. Это означает, что у 90% пациентов с ТБИ значения СРБ будут ≥ 37 мг/л, а у 86% пациентов без ТБИ они будут < 37 мг/л.

Вероятность наличия или отсутствия ТБИ у конкретного пациента оценивали путем объединения ОП лабораторного теста с величиной претестовой вероятности. Для оптимальных пороговых значений всех исследованных показателей были рассчитаны ОП_{пол} и ОП_{отр}. Положительный результат теста приводил к повышению посттестовой вероятности ТБИ, а отрицательный результат — к ее снижению (табл. 3).

Для каждого показателя была проведена оценка посттестовой вероятности с учетом пороговых значений,

позволяющих диагностировать ТБИ с высокой (95%) специфичностью (табл. 4) и чувствительностью (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании частота встречаемости ТБИ составила 17,6%. Такие же результаты были получены P.N. Pulliam и соавт. [25]. По данным исследования лабораторных маркеров ТБИ у детей с лихорадкой в возрасте от 1 до 36 мес, частота встречаемости ТБИ составила 29% [26]. Распространенность и трудности диагностики ТБИ у пациентов с фебрильной лихорадкой указывают на необходимость изучения лабораторных маркеров бактериального воспаления в различных условиях оказания медицинской помощи детям.

Диагностическая точность СРБ при дифференциальной диагностике ТБИ и главным образом небактериальных

Таблица 3. Диагностическая значимость лабораторных показателей при выявлении тяжелой бактериальной инфекции (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

Показатели	Оптимальное пороговое значение	ОП _{пол} (95% ДИ)	ОП _{отр} (95% ДИ)	Посттестовая вероятность ТБИ, % (95% ДИ)	
				Результат (+)	Результат (-)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	14,16	6,5 (4,5–9,3)	0,24 (0,14–0,40)	59 (50–67)	5 (3–8)
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	7,73	4,0 (3,1–5,3)	0,21 (0,12–0,39)	47 (40–54)	4 (3–8)
Незрелые гранулоциты, $\times 10^9$ /л	0,03	3,3 (2,4–4,4)	0,38 (0,25–0,59)	42 (35–49)	8 (5–11)
RET-He, пг	24,8	2,2 (1,5–3,4)	0,58 (0,39–0,88)	33 (24–43)	11 (8–16)
СРБ, мг/л	37	6,9 (4,6–10,5)	0,11 (0,05–0,26)	70 (60–78)	4 (2–8)
ПКТ, нг/мл	0,95	5,7 (3,6–9,1)	0,28 (0,16–0,46)	68 (57–77)	9 (6–15)

Примечание. Для всех тестов (кроме RET-He) результат положительный, если значение \geq порогового значения, и отрицательный, если значение $<$ порогового значения. Для RET-He — наоборот.

Таблица 4. Диагностическая значимость лабораторных показателей для подтверждения тяжелой бактериальной инфекции: пороговые значения, соответствующие 95% специфичности (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

Показатель и пороговое значение (95% Sp)	ОП _{пол} (95% ДИ)	Посттестовая вероятность ТБИ положительного результата теста, % (95% ДИ)
Лейкоциты $\geq 17,10 \times 10^9$ /л	12,1 (6,9–21,4)	73 (60–82)
Нейтрофилы $\geq 10,80 \times 10^9$ /л	12,1 (6,9–21,4)	73 (60–82)
Незрелые гранулоциты $\geq 0,07 \times 10^9$ /л	5,2 (3,3–8,0)	53 (42–64)
RET-He $\leq 21,7$ пг	7,5 (3,2–17,4)	62 (41–79)
СРБ ≥ 69 мг/л	17,2 (8,2–35,9)	85 (73–92)
ПКТ $\geq 2,80$ нг/мл	12,9 (5,7–29,1)	83 (68–91)

Таблица 5. Диагностическая значимость лабораторных показателей для исключения тяжелой бактериальной инфекции: пороговые значения, соответствующие 95% чувствительности (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

Показатель и пороговое значение (95% Se)	ОП _{отр} (95% ДИ)	Посттестовая вероятность ТБИ отрицательного результата теста, % (95% ДИ)
Лейкоциты $< 6,72 \times 10^9$ /л	0,13 (0,03–0,50)	3 (1–10)
Нейтрофилы $< 2,2 \times 10^9$ /л	0,20 (0,05–0,79)	4 (1–15)
Незрелые гранулоциты $< 0,02 \times 10^9$ /л	0,30 (0,17–0,52)	6 (4–10)
RET-He $> 32,6$ пг	0,87 (0,11–7,18)	16 (2–61)
СРБ < 25 мг/л	0,08 (0,03–0,24)	3 (1–7)
ПКТ $< 0,14$ нг/мл	0,09 (0,02–0,34)	3 (1–11)

инфекций оказалась лучшей среди исследованных нами маркеров. Эффективность оценки концентрации СРБ у лихорадящих детей младше 3 лет с подозрением на ТБИ была показана и другими авторами [25]. Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что положительный результат СРБ (≥ 37 мг/л) повышает вероятность выявления ТБИ у пациента до 70%, а отрицательный результат (< 37 мг/л) снижает вероятность наличия ТБИ у пациента до 4%. D.J. Isaacsman и соавт. в своей работе по оценке диагностической точности СРБ у детей с ТБИ зафиксировали близкое пороговое значение для этого маркера — 44 мг/л ($Se = 63\%$ и $Sr = 81\%$) [27].

По нашим данным, оптимальное пороговое значение ПКТ при дифференциальной диагностике ТБИ у детей младше 5 лет составило 0,95 нг/мл. В других исследованиях по изучению диагностических характеристик лабораторных тестов при ТБИ у детей младше 3 лет пороговое значение варьировало от 0,5 до 0,9 нг/мл [20, 28].

В ряде работ продемонстрировано, что СРБ уступает по чувствительности и специфичности ПКТ в диагностике ТБИ у лихорадящих детей при аутоиммунных заболеваниях [29] и нейтропении [30]. Кроме того, С. Luaces-Cubells и соавт. сравнили диагностическую ценность ПКТ и СРБ у 868 детей младше 36 мес с лихорадкой без очага инфекции. Встречаемость ТБИ составила 1,7% [31]. Оптимальное пороговое значение ПКТ для ТБИ составило 0,9 нг/мл ($OP_{пол} = 9,13$, $OP_{отр} = 0,15$), пороговое значение СРБ — 80 мг/л ($OP_{пол} = 6,45$, $OP_{отр} = 0,7$). Особый интерес при сравнении диагностической точности ПКТ и СРБ вызывают результаты обследования 275 пациентов с длительностью лихорадки менее 8 ч. Проведение терапии именно в этот временной интервал характеризуется наилучшим результатом при лечении сепсиса, менингита, пиелонефрита. Диагностическая точность ПКТ в этой группе пациентов была значимо выше по сравнению с СРБ — $AUC = 0,97$ (95% ДИ 0,94–0,99) [31].

Проведенный нами анализ совпадений результатов СРБ и ПКТ у детей с инфекционной лихорадкой показал, что у 9 из 11 пациентов с ТБИ при СРБ ≥ 37 мг/л уровень ПКТ был $< 0,95$ нг/мл. При этом только у 1 из 35 пациентов без ТБИ при СРБ < 37 мг/л содержание ПКТ составляло $\geq 0,95$ нг/мл. Вероятно, это связано с тем, что уровень ПКТ в крови максимально повышается через 2–4 ч после бактериального заражения, в то время как концентрация СРБ достигает максимума в крови через 12–24 ч [32]. В нашей работе медиана длительности лихорадки на момент взятия крови составила 2 сут (разброс значений от 1 до 6 сут). Возможно, именно этот факт объясняет то, что величины AUC , $OP_{пол}$ и $OP_{отр}$ были выше у СРБ по сравнению с ПКТ (см. табл. 2, 3).

Полученное в нашей когорте пациентов оптимальное пороговое значение лейкоцитов $14,16 \times 10^9$ /л соответствовало уровню лейкоцитоза для возрастной группы младше 5 лет [33]. Близкие оценки пороговых значений ($15,00 \times 10^9$ /л) продемонстрированы в нескольких публикациях, посвященных сравнению диагностической точности показателей гемограммы с СРБ при выявлении ТБИ у детей в возрасте от 1 до 36 мес

[25, 31]. В работе С. Luaces-Cubells и соавт. пороговому значению лейкоцитов $15,00 \times 10^9$ /л соответствовали $OP_{пол} = 1,62$ и $OP_{отр} = 0,8$ [31]. В нашей выборке пациентов число лейкоцитов обладало большей диагностической пользой: лейкоцитозу $\geq 14,16 \times 10^9$ /л соответствовали $OP_{пол} = 6,5$ и $OP_{отр} = 0,24$ (см. табл. 3).

Оптимальное пороговое значение числа нейтрофилов в нашем исследовании составило $7,73 \times 10^9$ /л, что несколько ниже результатов, полученных в работах, направленных на изучение диагностической точности лабораторных маркеров при ТБИ — 10×10^9 /л [20, 27]. При этом результаты анализа числа нейтрофилов ниже оптимального порогового значения, зафиксированного нами, укладывались в референсный интервал числа нейтрофилов для возрастной группы детей от 1 года до 5 лет, но существенно превышали верхнюю границу референсного интервала для детей в возрасте до 1 года [34].

Результаты проведенного исследования указывают на хорошую диагностическую значимость определения числа незрелых гранулоцитов, особенно для исключения ТБИ у детей с фебрильными инфекциями (см. табл. 3).

В число потенциальных маркеров для дифференциальной диагностики ТБИ мы включили RET-He. Этот выбор был основан на данных литературы, которые характеризуют RET-He как чувствительный индикатор изменения обмена железа на фоне воспаления [33]. В ответ на провоспалительные сигналы различной природы за счет увеличения продукции гепцидина (одного из главных регуляторов метаболизма железа) происходит депонирование железа в мононуклеарных фагоцитах [35]. Это ведет к снижению его доступности для эритропоэза, что немедленно отражается на гемоглобинизации ретикулоцитов и снижает уровень RET-He. По нашим данным, диагностическая точность RET-He при дифференциальной диагностике ТБИ оказалась скромнее по сравнению с другими исследованными лабораторными маркерами. Вместе с тем определение RET-He у пациентов с ТБИ может оказаться полезным при оценке эффективности проводимого лечения. Так, M. Schoorl и соавт. показали динамичность изменения RET-He при лечении антибактериальными препаратами [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлены пороговые значения для содержания СРБ, ПКТ, числа лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов и эквивалента концентрации гемоглобина в ретикулоцитах. Эти данные позволяют оценить влияние результата лабораторного исследования на посттестовую вероятность ТБИ у конкретного пациента. Многоуровневая оценка посттестовой вероятности ТБИ в зависимости от результата лабораторного исследования может быть использована при принятии решения о тактике лечения детей с лихорадкой без очага инфекции. Показано, что из изученных лабораторных маркеров наибольшей диагностической точностью при дифференциальной диагностике ТБИ у детей с длительностью лихорадки без очага инфекции 2 (1; 3) дня обладает исследование уровня СРБ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Girodias JB, Bailey B. Approach to the febrile child: A challenge bridging the gap between the literature and clinical practice. *Paediatr Child Health*. 2003;8:76–82.
2. Баранов А.А. Лихорадочные синдромы у детей. Под ред. АА Баранова, ВК Таточенко, МД Бахрадзе. М.: Союз педиатров России. 2011.25 с.
3. Hay AD, Heron J, Ness A. ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam. Pract.* 2005;22:367–374.
4. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayden A et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:1594.
5. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010;8(11):1231–1237.
6. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*. 2001;8(8):781–787.
7. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000;36(6):602–614.
8. Baraff LJ. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):546–549.
9. Schouten JA, Prins JM, Bonten M, Degener JE, Janknegt R, Hollander JM et al. Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. VIII. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with community acquired pneumonia. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2005;149(45):2495–2500.
10. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008 Nov;14(11):1722–30.
11. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129(3):590–596.
12. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localizing signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):144–147.
13. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the post pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):220–225.
14. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(6):466–473.
15. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med*. 2007;14(3):243–249.
16. Bonadio WA. The history and physical assessments of the febrile infant. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(1):65–77.
17. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG et al. Observation scale to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802–809.
18. McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill appearing and well appearing febrile children. *Pediatrics*. 1985;76(2):167–171.
19. Elhassani AF, Hesham AA, Alrefae F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag Healthc Policy*. 2013;6:7–12.
20. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–677.
21. Weimann A, Weimann K, Lun A. Laboratory haematological changes in the field of intensive care medicine — the extended differential blood count. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009;44(3):164–170.
22. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intens Care Med*. 2003;29(7):1043–1051.
23. Perkins NJ, Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of 'optimal' cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristics curve. *Am J Epidemiol*. 2006;163:670–675.
24. Attia J. Moving beyond sensitivity and specificity: using likelihood ratios to help interpret diagnostic tests. *Austr Prescr*. 2003;26(5):111–113.
25. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6):1275–1279.
26. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054–1060.
27. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):905–909.
28. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160(2):95–100.
29. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, Hsieh YC, Yo PH, Cheng HY et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034–3042.
30. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(7):539–544.
31. Luaces-Cubells C, Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodriguez J, Benito J. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):645–647.
32. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620–630.
33. Баранов АА, Семикина ЕЛ, Мельничук ОС, Гордеева ОБ, Намазова-Баранова ЛС, Морозова НА, Кожевникова ОВ, Геворкян АК, Маянский НА. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2(4):17–21.
34. Маянский НА, Балабанов АС, Копыльцова ЕА, Лукоянова ОЛ, Мельничук ОС, Блинова ТА, Семикина ЕЛ. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(6):5–10.
35. Маянский НА, Семикина ЕЛ. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23.
36. Schoorl M, Snijders D, Schoorl M, Boersma WG, Bartels PC. Temporary impairment of reticulocyte haemoglobin content in subjects with community acquired pneumonia. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(4):390–395.

Н.М. Богданова, Е.М. Булатова, В.А. Ражева, И.А. Гаврина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Роль продуктов прикорма в формировании правильного пищевого поведения у детей первого года жизни

Контактная информация:

Булатова Елена Марковна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней СПбГПМУ, главный внештатный педиатр Минздрава России в СЗФО

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 295-08-71, e-mail: bulatova2008@gmail.com

Статья поступила: 14.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Представлены результаты оценки влияния различных схем введения продуктов прикорма на формирование пищевого поведения, моторную функцию желудочно-кишечного тракта и нутритивный статус детей первого года жизни. 50 детей основной группы получали прикорм промышленного производства, 46 человек группы сравнения прикармливали продуктами домашнего приготовления. Дети в группах были сопоставимы по полу, возрасту и массо-ростовым показателям. Критериями переносимости вводимых продуктов служили изменение аппетита, отказ от приема продукта, состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек, появление или усиление срыгиваний, коликов, метеоризма, изменение частоты и консистенции стула. Период адаптации к вводимым продуктам прикорма у большинства детей обеих групп протекал без особенностей. Показано, что использование сбалансированных по составу продуктов прикорма промышленного производства, а также оптимальный алгоритм их введения обеспечивают «выравнивание» показателей упитанности детей. Кроме того, к концу 3-го мес получения продуктов прикорма практически все имеющиеся синдромы функциональных нарушений со стороны органов пищеварения купировались полностью, кроме синдрома срыгиваний. Введение исследуемых продуктов прикорма более чем в 2 раза уменьшило частоту встречаемости данного синдрома. Реакции пищевой непереносимости встречались практически с одинаковой частотой у детей обеих групп, однако в основной группе были более легкими. Таким образом, использование в рационе питания детей первого года жизни исследованных продуктов прикорма обеспечивает «выравнивание» показателей упитанности, нормализацию функций желудочно-кишечного тракта, позволяет сформировать правильное пищевое поведение и снижает риск колонизации кишечника ребенка патологическими видами микроорганизмов.

Ключевые слова: продукты прикорма, пищевое поведение, формирование вкуса, нутритивный статус.

(Для цитирования: Богданова Н. М., Булатова Е. М., Ражева В. А., Гаврина И. А. Роль продуктов прикорма в формировании правильного пищевого поведения у детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 82–86. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1503)

ВВЕДЕНИЕ

Тема прикорма широко обсуждается как среди врачей-педиатров, так и среди родителей. В Национальной программе по оптимизации вскармливания детей пер-

вого года жизни в Российской Федерации [1] подробно изложено и научно обосновано время введения первого продукта прикорма, порядок и последовательность их введения. Однако до настоящего времени некоторые

N.M. Bogdanova, Ye.M. Bulatova, V.A. Razheva, I.A. Gavrina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

The Role of Complementary Food Products in Formation of the Proper Eating Behavior in Infants

The evaluation results of an impact of various patterns of the introduction of complementary food products on the eating behavior formation, motor function of the gastrointestinal tract and nutritional status of infants are presented. 50 children of the main group received the manufactured complementary food, 46 children of the control group were fed by home-made products. Children in groups were matched by sex, age, and weight-height criteria. The criteria for tolerance of the introduced products were appetite changes, refusal to eat the product, condition of the skin and visible mucous membranes, occurrence or worsening of possetting, colics, flatulence, changes in frequency and consistency of the stool. The period of adaptation to the introduced complementary food products ran within normal findings in most children of both groups. It is shown that the use of the manufactured content-balanced complementary food, as well as the optimal algorithm of their introduction ensure the «levelling» of indices of children's condition of flesh. In addition, by the end of the third month of receiving complementary food products almost all existing syndromes of functional disorders of the digestive system were completely arrested, except for possetting syndrome. The introduction of the studied complementary food products reduced more than twofold the incidence of this syndrome. Food intolerance reactions occurred with almost equal frequency in children of both groups, but they were lighter in the main group. Thus, the use of the studied complementary products in the food ration of infants provides the «leveling» of indices of condition of flesh, normalization of the gastrointestinal tract functions, allows to create the proper eating behavior and reduces the risk of intestinal tract colonization by pathological species of microorganisms.

Key words: complementary food products, eating behavior, taste sense formation, nutritional status.

(For citation: Bogdanova N. M., Bulatova Ye. M., Razheva V. A., Gavrina I. A. The Role of Complementary Food Products in Formation of the Proper Eating Behavior in Infants. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 82–86. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1503)

аспекты использования продуктов прикорма вызывают затруднения.

Введение продуктов и блюд прикорма представляет собой процесс обучения, приобщения ребенка не только к новой консистенции еды, но и к новым вкусам и ароматам, в результате чего закладываются основы для формирования вкусовых предпочтений и пищевого поведения. Закладка навыков здорового питания обеспечивает профилактику развития алиментарно-зависимых заболеваний в первую очередь ожирения и метаболического синдрома в старшем возрасте.

Учитывая это, целью нашей работы была оценка влияния на формирование пищевого поведения и нутритивный статус детей первого года жизни различных схем введения продуктов прикорма домашнего и промышленного приготовления.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Работа проводилась на базе городской детской поликлиники г. Санкт-Петербурга и представляла собой открытое проспективное исследование. В исследование были отобраны практически здоровые дети в возрасте 4–6 мес. Продолжительность наблюдения за детьми в среднем составила 3 мес.

В основную группу вошли 50 детей [из них 24 (48%) девочек], родители которых подписали информированное согласие строго следовать рекомендациям, полученным от врача-исследователя. В рацион питания детей данной группы вводили только продукты прикорма промышленного производства («Низкоаллергенная гречневая каша», «Низкоаллергенная кукурузная каша», «Низкоаллергенная рисовая каша», «Низкоаллергенная гречневая каша с омега 3» «Первая овсяная кашка», «Кабачки», «Брокколи», «Цветная капуста», «Тыквочка», «Нежная индеечка», «Нежная крольчатинка», «Сочное яблочко», «Спелая грушка», «Чернослив»). Все продукты, используемые для питания детей основной группы, произведены компанией Heinz (США).

В группу сравнения включили 46 детей [из них 20 (43%) девочек]. Дети этой группы преимущественно получали продукты прикорма домашнего приготовления, при этом от родителей не требовалось безусловного выполнения советов врача-педиатра.

Дети в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту и массо-ростовым показателям.

Отмечено различие по виду вскармливания. В основной группе число детей на грудном вскармливании (ГВ) было несколько ниже, чем в группе сравнения: 27 (54%) против 33 (72%).

Возраст введения первого продукта прикорма в группах наблюдения был практически одинаков (в основной группе $153,68 \pm 20,1$, в группе сравнения — $151,65 \pm 23,7$ дня) и не имел различий в зависимости от вида вскармливания.

По совокупности показателей физикального осмотра и данных из «Дневника наблюдения матери» оценивали состояние здоровья ребенка.

Критериями переносимости вводимых продуктов служили изменение аппетита, отказ от приема продукта, состояние кожного покрова и видимых слизистых обо-

лочек, появление или усиление срыгиваний, колик, метеоризма, изменение частоты и консистенции стула.

Продукты вводили с учетом физиологических, конституциональных особенностей ребенка и индивидуальной переносимости, соблюдая все правила введения прикорма в соответствии с существующими рекомендациями [1].

Введение стартовых продуктов прикорма

Выбор первого продукта прикорма осуществляли с учетом функциональных особенностей желудочно-кишечного тракта и нутритивного статуса ребенка.

Детям с низкими показателями массы тела, единичными срыгиваниями, эпизодическими коликами и метеоризмом, как и абсолютно здоровым, первым вводили зерновой прикорм (каша). В основной группе — безмолочные, в группе сравнения родители с одинаковой частотой использовали как безмолочную, так и молочную кашу.

При повышенных показателях массы тела или затрудненной дефекации в качестве стартового продукта прикорма детям основной группы предлагалось овощное пюре.

Последующее введение продуктов прикорма

В основной группе мясное пюре всем детям вводили в возрасте 6–6,5 мес, чаще (в 67% случаев) третьим продуктом прикорма. Фруктовое пюре и тыкву давали в последнюю очередь, после введения каши, овощного и мясного пюре, в возрасте 7,5–8 мес.

За время наблюдения в рацион питания детей основной группы нам удалось ввести от 6 до 12 предложенных монокомпонентных гипоаллергенных исследуемых продуктов прикорма промышленного производства. Такой разброс по числу введенных продуктов был обусловлен индивидуальной непереносимостью ребенком какого-либо вида продуктов.

В группе сравнения мясное пюре дети начинали получать несколько позже, в возрасте 6,5–7,5 мес. В большинстве (68%) случаев перед включением в питание мясного пюре родители самостоятельно вводили фруктовое и ягодное пюре.

Продукты прикорма все дети получали в 3–4 приема, в суточном объеме (к моменту завершения исследования) 400–450 г. Из них каши — 180–200 г/сут, овощное пюре — 150–180 г/сут, мясное пюре — 40–60 г/сут, фруктовое пюре — 60–80 г/сут. Общий суточный объем питания не превышал 1000 мл (продукты прикорма, грудное молоко или адаптированная молочная смесь).

Формирование пищевого поведения

Наблюдение на протяжении $10,65 \pm 3,65$ нед показало, что период адаптации к вводимым продуктам прикорма у большинства детей протекал без особенностей. В ряде случаев при знакомстве малыша с новыми вкусами и ароматами (чаще всего при введении овощного пюре из кабачка и брокколи и безмолочной гречневой каши) мама фиксировала в дневнике наблюдения отказ или нежелание ребенка есть предлагаемый продукт.

Ввиду того, что в основной группе при отказе (нежелании) ребенка употреблять предлагаемый продукт, мама продолжала настойчиво предлагать вводимое блюдо прикорма, 8 (61,5%) из 13 детей к концу исследования стали с удовольствием есть нелюбимое ранее блюдо. В группе сравнения, где мама практически сразу меняла продукт на другой, только 1 (25%) ребенок из 4 стал положительно относиться к нелюбимому ранее блюду.

Оценка нутритивного статуса (состояния питания)

Для объективной оценки нутритивного статуса был рассчитан индекс Кетле II — индекс массы тела (ИМТ). Интерпретацию полученных результатов проводили с учетом принадлежности к группе, вида вскармливания, возраста, пола в соответствии с медианой (М). Отклонение от медианы в диапазоне 90–110% расценивали как нормальный уровень упитанности, от 111 до 120% — как повышенный, от 89 до 85% — как сниженный. Выраженность белково-калорийной недостаточности (без нарушения белкового обмена) определяли по следующим отклонениям ИМТ от медианы: I степень — 84–80%, II степень — 79–75%, III степень — если показатель был $\leq 74\%$.

Данные об упитанности наблюдаемых детей в зависимости от типа вскармливания представлены в табл. 1.

Оценка нутритивного статуса в группах наблюдения показала, что основная часть детей вне зависимости от вида вскармливания как до введения продуктов прикорма, так и на их фоне имела нормальный уровень упитанности.

На фоне введения продуктов прикорма в основной группе произошло увеличение числа детей с нормальным уровнем упитанности (на ГВ — с 66,8 до 74,2%, на искусственном вскармливании — с 82,7 до 88,4%) при уменьшении числа детей с повышенным и недостаточным уровнем упитанности (пониженный уровень и белково-калорийная недостаточность). В группе сравнения наблюдалась совершенно иная картина. Число детей с нормальным уровнем упитанности уменьши-

лось (на ГВ — с 84,8 до 78,8%, на искусственном вскармливании — с 69,3 до 62,3%), при этом практически в 2 раза увеличилось число детей с избыточным уровнем упитанности, особенно среди детей, находившихся на ГВ (с 9 до 15,2%). Доля детей с недостаточным уровнем упитанности (пониженный уровень и белково-калорийная недостаточность) практически не изменилась.

Таким образом, можно отметить, что использование сбалансированных по составу продуктов прикорма промышленного производства, а также оптимальный алгоритм их введения обеспечивает «выравнивание» показателей упитанности. Данный эффект можно рассматривать как протективный в плане развития ожирения и метаболического синдрома.

Функциональные нарушения пищеварения у детей групп наблюдения

К моменту включения детей в исследование минимальные нарушения функции органов пищеварения несколько чаще встречались в основной группе, чем в группе сравнения: 14 (28%) и 10 (21,7%) человек, соответственно. Преимущественно дети имели сочетание 2, реже 3 синдромов (в основной группе 63, в группе сравнения — 70%). Синдром срыгивания был ведущим у детей обеих групп. Динамика показателей функциональных нарушений пищеварения у детей групп наблюдения представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, к концу 3-го мес получения продуктов и блюд прикорма практически все имеющиеся синдромы функциональных нарушений со стороны органов пищеварения купировались полностью, кроме синдрома срыгиваний. Введение исследуемых продуктов прикорма более чем в 2 раза уменьшило частоту встречаемости данного синдрома ($p = 0,038$). Соблюдение матерями основной группы рекомендаций по выбору и очередности введения продуктов прикорма способствовало более быстрому купированию синдромов функциональных нарушений у их детей.

Таблица 1. Динамика нутритивного статуса у детей в группах наблюдения в зависимости от вида вскармливания

Показатель	Основная группа				Группа сравнения			
	До введения первого продукта прикорма		На фоне введения продуктов прикорма (через 10,65 ± 3,65 нед)		До введения первого продукта прикорма		На фоне введения продуктов прикорма (через 10,65 ± 3,65 нед)	
	ГВ (n = 27)	ИВ (n = 23)	ГВ (n = 23)	ИВ (n = 17)	ГВ (n = 33)	ИВ (n = 13)	ГВ (n = 33)	ИВ (n = 13)
Повышенная упитанность, %	18,6 ¹	4,3 ¹	17,3	-	9 ¹	23 ¹	15,2	30
Нормальный уровень упитанности, %	66,8	82,7	74,2	88,4	84,8	69,3	78,8	62,3
Пониженная упитанность, %	3,7	8,7	4,3	5,8	6,2	-	3	-
БКН I степени, %	7,5	4,3	4,3	5,8	-	-	3	-
БКН II степени, %	3,7	-	-	-	-	7,7	-	7,7

Примечание. ГВ — грудное вскармливание, ИВ — искусственное вскармливание, БКН — белково-калорийная недостаточность.

¹ — значимость различий внутри группы между детьми на ГВ и ИВ до введения продуктов прикорма ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей функциональных нарушений пищеварения у детей в группах наблюдения на фоне введения продуктов прикорма

Синдром	Основная группа		Группа сравнения	
	До введения первого продукта прикорма (n = 50)	На фоне введения продуктов прикорма (через 10,65 ± 3,65 нед) (n = 40)	До введения первого продукта прикорма (n = 46)	На фоне введения продуктов прикорма (через 10,65 ± 3,65 нед) (n = 46)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Срыгивания	14 (28) ¹	5 (12,5) ¹	10 (21,7)	6 (13,8)
Колики	7 (13)	0 (0)	4 (7,7)	0 (0)
Метеоризм	4 (8)	0 (0)	3 (6,8)	0 (0)
Младенческая дисхезия	3 (6,7)	0 (0)	2 (5,4)	0 (0)
Склонность к запору	3 (6,7)	2 (4,3)	3 (6,8)	1 (3)

Примечание. ¹ p = 0,038 — значимые различия между детьми основной группы до и на фоне введения продуктов прикорма.

Индивидуальная переносимость апробируемых продуктов

Реакции пищевой непереносимости встречались практически с одинаковой частотой у детей обеих групп: в основной — у 15 (30%), в группе сравнения — у 13 (28,3%).

В основной группе из 15 детей с реакциями пищевой непереносимости кожные проявления были зафиксированы у 9 (60%), интестинальные — у 6 (40%) человек.

Следует отметить, что из 9 (18%) детей с кожной реакцией пищевой непереносимости (появление незначительной гиперемии кожного покрова и мелкоочечной сыпи) 3 человека имелиотяженный аллергологический анамнез, 3 — проявления атопического дерматита в виде незначительной сухости кожного покрова и шелушения в области щек, у 3 имелись легкие симптомы атопического дерматита в анамнезе, которые отсутствовали на момент включения малыша в исследование.

Реакции пищевой непереносимости мы отметили на следующие продукты прикорма промышленного производства: «Низкоаллергенная гречневая каша с омега 3» (n = 4), «Цветная капуста» (n = 2), «Тыквочка» (n = 2), «Кабачок» (n = 1).

Диспептические нарушения характеризовались кратковременным изменением дефекации (затруднение или учащение) и минимальными клиническими проявлениями. Учащение стула на 1–3 дефекации и его более жидкую консистенцию мы зафиксировали у 2 (4%) из 50 детей. В 1 случае — на фоне введения чернослива, в 1 — тыквы. Проанализировав каждую конкретную ситуацию у детей с интестинальными нарушениями, мы предположили, что изменение частоты дефекаций можно рассматривать как реакцию либо на сам продукт, либо на его наполнители.

Все перечисленные диспептические нарушения встречались у детей, находившихся на ГВ. В связи с этим не исключено, что нарушение рациона питания самой матерью приводило к вышеуказанным симптомам.

В группе сравнения негативную реакцию на вводимые продукты и блюда прикорма имели 13 (28,3%) из 46 детей. Проявления пищевой гиперчувствительности в виде мелкопятнистой розовой или кореподобной

сыпи с локализацией на лице, груди или голенях зафиксированы у 7 (15,2%) из 46 детей. Высыпания чаще отмечали при введении молочной каши, киселя, фруктового или ягодного пюре.

Диспептические нарушения (разжижение и учащение стула) отмечены у 6 (13%) из 46 детей. Легкая форма диарейного синдрома у 4 из 6 детей могла быть обусловлена погрешностью в диете матери, поскольку дети находились на ГВ.

Таким образом, в основной группе диспептические нарушения у детей были легкими и неустойчивыми (урежение/учащение дефекации и разжижение стула), а в группе сравнения преобладал диарейный синдром, обусловленный контаминацией детей патогенными формами *Escherichia coli*. Контаминация детей в группе сравнения происходила, вероятнее всего, через продукты прикорма домашнего приготовления.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В Национальной программе по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [1] на основании большого числа научных исследований показано, что питание ребенка в любые периоды жизни оказывает влияние не только на его рост, развитие, но и на состояние здоровья в целом. Основополагающими из них являются антенатальный и «грудничковый» период жизни. В эти периоды питание беременной, кормящей матери и самого ребенка «программирует» метаболизм таким образом, что те или иные его нарушения могут увеличить риск развития ряда заболеваний, ведущими из которых являются ожирение и метаболический синдром [1]. Кроме того, низкий вес при рождении, высокая скорость роста и избыточная прибавка массы тела на первом году жизни с высокой степенью достоверности сопровождаются накоплением жировой массы при снижении белковой составляющей массы тела, нарушением чувствительности клеток к инсулину и уменьшением плотности костной ткани. Все вышесказанное служит предпосылкой к развитию артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и остеопороза в зрелой жизни [2].

При анализе данных, полученных в ходе нашего исследования, было установлено, что введение в рацион детей первого года жизни исследуемых продуктов прикорма, имеющих сбалансированный состав как по основным, так и по минорным нутриентам, а также подбор данных продуктов с учетом индивидуальных особенностей ребенка и терпение матери при организации прикорма, обеспечивают «выравнивание» показателей упитанности, нормализацию функций желудочно-кишечного тракта и формирование правильного пищевого поведения. Установленные позитивные эффекты данных продуктов прикорма позволяют рассматривать их с позиции профилактики развития ожирения и метаболического синдрома в будущем.

Развитие аллергической сенсibilизации в младенчестве свидетельствует о неспособности организма выработать толерантность к пищевому антигену. Показано, что в становлении иммунитета в постнатальном периоде важную роль играет адекватная кишечная микробиота, поскольку именно она является первичным стимулом для активации врожденного и развития адаптивного иммунного ответа [1]. Любые нарушения в структуре микробиоценоза, особенно в период введения продуктов прикорма, будут способствовать увеличению роста пищевой непереносимости, в т.ч. и пищевой сенсibilизации [3]. Имеются данные о том, что состав продуктов прикорма, сроки и последовательность их введения, сбалансированность рациона ока-

зывают влияние на формирование кишечного микробиома [4, 5].

В нашем исследовании введение продуктов прикорма сопровождалось развитием незначительных диспептических нарушений, что косвенно могло свидетельствовать как об индивидуальной пищевой непереносимости, так и об изменении состава кишечного микробиоценоза. Абсолютным подтверждением развития грубого кишечного дисбиоза служил высеv энтеропатогенной кишечной палочки, преимущественно среди детей, получавших продукты прикорма «домашнего» приготовления.

Сбалансированный состав и обогащение исследуемых продуктов прикорма биологически активными нутриентами (витаминами, микроэлементами, полиненасыщенными жирными кислотами, пребиотиками) обеспечивают им свойства продуктов функционального питания с доказанным позитивным влиянием на организм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в рационе питания детей первого года жизни исследованных продуктов прикорма по оптимальной схеме и с определенным упорством со стороны матери при введении «нелюбимых» продуктов обеспечивает «выравнивание» показателей упитанности, нормализацию функций желудочно-кишечного тракта, позволяет сформировать правильное пищевое поведение и снижает риск колонизации кишечника ребенка патологическими видами микроорганизмов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Heinz.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. М.: *Союз педиатров России*. 2011. 68 с.
2. Научно-практическая программа по оптимизации питания детей в возрасте 1–3 лет в РФ (проект). М.: *Союз педиатров России*. 2015. 103 с.
3. Булатова ЕМ, Бойцова ЕА, Шабалов АМ. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей Санкт-Петербурга. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014;93(3):14–20.
4. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, Molgaard C, Michaelsen KF, Licht TR. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(9):2889–2900.
5. Krebs NF, Sherlock LG, Westcott J, Culbertson D, Hambidge KM, Feazel LM, Robertson CE, Frank DN. Effects of different complementary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants. *J Pediatr*. 2013;163(2):416–423.

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1504

С.О. Салугина, М.И. Каледа, Е.С. Фёдоров, И.П. Никишина

НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев

Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А, e-mail: pafon1@yandex.ru

Статья поступила: 18.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В России для лечения аутовоспалительных заболеваний и системного ювенильного артрита (сЮА) все чаще используют ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к интерлейкину 1 β). В статье представлено описание опыта применения канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями ($n = 12$) и сЮА ($n = 7$), проанализированы эффективность и переносимость препарата. Канакинумаб назначали подкожно, в дозе 2–6 мг/кг (максимально 300 мг) 1 раз в 4–8 нед. Продолжительность терапии составила от 3 мес до 4 лет. У всех пациентов отмечено быстрое клиническое улучшение, купирование системных проявлений, нормализация уровня острофазовых маркеров воспаления. У 4 пациентов с сЮА не удалось добиться купирования проявлений артрита. Серьезных нежелательных явлений при применении препарата не зарегистрировано. Таким образом, опыт применения канакинумаба у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и сЮА показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Применение канакинумаба при сЮА может быть эффективно на ранних этапах заболевания у пациентов с системными и начальными суставными изменениями.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, системный ювенильный артрит, лечение, ингибиторы интерлейкина 1, канакинумаб.

(Для цитирования): Салугина С.О., Каледа М.И., Фёдоров Е.С., Никишина И.П. Применение ингибитора интерлейкина 1 канакинумаба у детей с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом: описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 87–94. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1504

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания — гетерогенная группа редких, генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами острого воспалительного процесса в отсутствие аутоиммунных,

инфекционных и других провоцирующих факторов и проявляющихся лихорадкой и другими клиническими симптомами, нередко имитирующими ревматическую патологию [1]. К аутовоспалительным заболеваниям относится ряд моногенных периодических лихорадок (при которых известен мутирующий ген): семейная сре-

S.O. Salugina, M.I. Kaleda, Ye.S. Fyodorov, I.P. Nikishina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Administration of the Interleukin-1 Inhibitor Canakinumab in Children with Autoinflammatory Diseases and Systemic Juvenile Arthritis: the Report for Case Series

In Russia, the interleukin-1 inhibitor canakinumab (fully human monoclonal antibodies to interleukin-1 β) is increasingly used for treating autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis (sJIA). The article describes the experience of administering canakinumab in patients with autoinflammatory diseases ($n = 12$) and sJIA ($n = 7$), the efficacy and tolerability of the drug are analyzed. Canakinumab was prescribed subcutaneously in a dose of 2–6 mg/kg (maximum 300 mg) once in 4–8 weeks. The therapy duration ranged from 3 months to 4 years. All patients had a rapid clinical improvement, relief of systemic manifestations, normalization of the level of acute-phase inflammatory markers. In 4 patients with sJIA we failed to achieve the relief of arthritis symptoms. While administering the drug, no serious adverse events were registered. Thus, the experience of administering canakinumab in patients with autoinflammatory diseases and sJIA showed the high efficacy and good tolerability of the drug. The canakinumab administration at sJIA can be effective in the early disease stages in patients with systemic and initial articular changes.

Key words: autoinflammatory diseases, systemic juvenile arthritis, treatment, interleukin-1 inhibitors, canakinumab.

(For citation): Salugina S.O., Kaleda M.I., Fyodorov Ye.S., Nikishina I.P. Administration of the Interleukin-1 Inhibitor Canakinumab in Children with Autoinflammatory Diseases and Systemic Juvenile Arthritis: the Report for Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 87–94. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1504

диземноморская лихорадка (периодическая болезнь), криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS), гипер-IgD-синдром (HIDS, или mevalonate kinases deficiency) и TRAPS-синдром (TNF-Рецептор-Associated Periodic Syndrome) [2–4], а также многие другие моно- [5] и немонотогенные (мультифакториальные) заболевания: болезнь Бехчета, PFAPA, системный ювенильный артрит (сЮА), синдром Шнитцлера и др.

CAPS — группа наследственных моногенных аутовоспалительных заболеваний, связанных с мутацией гена *NLRP3*, представленная тремя заболеваниями: семейная холодная крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome, MWS), хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). MWS и CINCA/NOMID являются тяжелыми по своим признакам, исходам и прогнозу. Заболевания характеризуются хроническим течением, лихорадкой, повышением содержания острофазовых маркеров, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями (конъюнктивиты, увеиты, слепота), формированием нейросенсорной тугоухости, развитием амилоидоза у 20–40% больных, почечной недостаточности, возможностью летального исхода. Для синдрома CINCA/NOMID (самого тяжелого из CAPS) характерны также значительные деформации суставов с выраженными рентгенологическими изменениями в виде разрастания костной и хрящевой ткани, лизиса костей, поражения центральной нервной системы, существенного отставания в физическом и психическом развитии [2, 3, 5].

Другое аутовоспалительное заболевание, встречающееся в наши дни в практике ревматолога, — TRAPS-синдром, или ирландская семейная лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена *TNFRSF1A*. Характеризуется периодическими эпизодами лихорадки, болью в животе, артритами, периорбитальным отеком, болезненными мигрирующими кожными высыпаниями (пятнисто-папулезными, иногда кольцевидными, геморрагическими), высокой лабораторной активностью и отсутствием ответа на противовоспалительную, в т.ч. глюкокортикоидную, терапию [6, 7].

Воспаление — сложная реакция организма, развивающаяся в ответ на воздействие внешнего (например, инфекционного) или внутреннего патогенного фактора и направленная на локализацию, уничтожение и удаление его из организма [8]. Однако в основе аутовоспалительных заболеваний лежит процесс не инфекционного воспаления, связанного с внешним воздействием, а аутовоспаления, развивающегося в связи с внутренними причинами, в частности с генетическими отклонениями. Развитие аутовоспалительных заболеваний связано с первичной врожденной дисфункцией иммунной системы, обусловленной генетической мутацией, приводящей к активации врожденного иммунитета, характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1 β и широкого спектра белков острой фазы воспаления [9, 10]. Вследствие постоянно сохраняющегося воспаления создается высокий риск развития амилоидоза — причины гибели пациентов. ИЛ 1 β является одним из центральных медиаторов воспаления, обеспечивающим функционирование системы естественного имму-

нитета. Это провоспалительный цитокин, ответственный за многие клинические проявления воспалительных заболеваний. Особенностью ИЛ 1 β является то, что он, в отличие от большинства других цитокинов, синтезируется в неактивной форме и для своей активации требует участия внутриклеточного супрамолекулярного комплекса — инфламмосомы, которая участвует в превращении неактивного про-ИЛ 1 β в активную молекулу, индуцируя, таким образом, процесс воспаления [11–13]. С учением об инфламмосоме связаны достижения в плане изучения фундаментальных основ развития аутовоспалительных заболеваний.

Концепцию аутовоспаления, учение о котором берет свои истоки в конце XX в., в настоящее время рассматривают как основу развития многих заболеваний в области внутренней медицины [14]. Благодаря прорыву в понимании механизмов воспаления и выяснению ключевой роли в патогенезе аутовоспалительных заболеваний ИЛ 1 β стало понятно, что к указанной группе патологических состояний относятся не только редкие формы наследственных периодических лихорадок. Список аутовоспалительных заболеваний в течение последних лет непрерывно пополняется за счет не только вновь открываемых нозологических форм, но и давно и хорошо известных более массовых болезней, как ревматических, так и неревматических. Ярким примером этого служит отнесение к аутовоспалительным такого заболевания, как системный ювенильный артрит (сЮА) — один из ярких представителей воспалительных ревматических заболеваний у детей, которое демонстрирует наибольшее сходство с рядом аутовоспалительных заболеваний [15]. Общевоспалительные проявления (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, повышение содержания островоспалительных маркеров), а также отсутствие аутоантител объединяют сЮА с аутовоспалительными заболеваниями. По данным литературы, провоспалительные цитокины ИЛ 6 и ИЛ 1Ra являются ключевыми индукторами воспаления у этих пациентов, о чем свидетельствует их отчетливая корреляция с показателями воспалительной активности.

Агрессивное течение перечисленных заболеваний, развитие осложнений, ухудшающих жизненный прогноз, диктуют необходимость своевременного назначения эффективной таргетной терапии. Учитывая ключевую роль ИЛ 1-зависимого воспаления в развитии аутовоспалительных заболеваний, а также такого грозного осложнения, как амилоидоз, важное место в его профилактике и лечении занимает активная противовоспалительная терапия, направленная на подавление ИЛ 1 β и позволяющая не только модифицировать течение заболеваний, но и снизить риск развития тяжелых, потенциально летальных осложнений [16]. К настоящему времени для многих аутовоспалительных заболеваний такая терапия разработана. Выбор лекарственных средств из группы ингибиторов ИЛ 1 в странах Европы и США ограничен 3 препаратами, имеющими регистрацию при ряде аутовоспалительных заболеваний: рекомбинантные растворимые антагонисты рецепторов ИЛ 1 β (анакинра) и фрагменты рекомбинантных растворимых рецепторов (рилонацепт и канакинумаб, представляющий собой полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ 1 β). В Российской Федерации используется только препарат канакинумаб, зарегистрированный в 2011 г. для пациентов с CAPS. С 2013 г. он также зарегистрирован и для лечения сЮА.

В последние годы в России в клинической практике канакинумаб все чаще используют для лечения аутовоспалительных заболеваний, накапливается опыт

его использования и при сЮА (однако пока в качестве препарата не первого ряда) и у больных, рефрактерных к стандартно проводимому лечению (глюкокортикоидами, метотрексатом, ингибитором ИЛ 6 тоцилизумабом, ингибиторам фактора некроза опухоли α и др.). В нашем центре мы располагаем опытом лечения канакинумабом пациентов с CAPS, TRAPS, сЮА, синдромом Шнитцлера. Ниже представлено описание результатов лечения канакинумабом больных, наблюдаемых в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в период с октября 2012 по декабрь 2015 г.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

В ходе исследования проводилась оценка клинических проявлений заболевания: учитывали системные признаки: лихорадку $> 38^{\circ}\text{C}$, сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, серозит. Также брали в расчет глазные симптомы (конъюнктивит, увеит), нарушения слуха. Оценка суставного статуса включала подсчет числа активных суставов и число суставов с ограничением функции. Эффективность терапии оценивали по динамике клинических симптомов и снижению показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), уменьшению числа лейкоцитов.

В течение указанного периода наблюдали 19 пациентов: среди них с аутовоспалительными заболеваниями — 12, с сЮА — 7 человек. Аутовоспалительные заболевания были представлены случаями CAPS — 8 больных (MWS — 6, CINCA/NOMID — 2), TRAPS — 3 пациента, синдрома Шнитцлера — 1 больной, в их числе 7 пациентов женского пола, 3 взрослых (старше 17 лет). Возраст пациентов на момент включения варьировал от 3 до 44 лет, возраст дебюта болезни — от 0 до 40 лет: 9 пациентов заболели в возрасте до 1 года, среди них — 6 с рождения. Только 1 пациент с синдромом Шнитцлера заболел в возрасте 40 лет. В исследовании представлено 2 семейных случая MWS (мать и дочь, мать и сын). Давность заболевания на момент начала терапии варьировала от 3 до 44 лет. У всех больных проведен молекулярно-генетический анализ для выявления мутации генов *NLRP3* (*CIAS1*), *TNFRSF1A*, *MVK*.

У 6 больных с MWS установлены мутации гена *NLRP3*: *Thr436Ile* и *Thr438Ile*, *Thr350Met* — у 4 (оба — семейные случаи); 2 человека с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID были негативны по мутациям. У всех больных TRAPS обнаружены мутации в гене *TNFRSF1A*: *His51Tyr*, *Cys59Arg*, *Cys99Arg*.

У всех пациентов до назначения канакинумаба присутствовали какие-либо признаки активного заболевания (табл. 1): сыпь ($n = 12$), лихорадка ($n = 12$), глазные симптомы ($n = 8$) в виде конъюнктивитов или увеита, нейросенсорная тугоухость ($n = 4$), суставные проявления ($n = 9$), лимфаденопатия ($n = 7$), поражения центральной нервной системы ($n = 2$, у 1 — в анамнезе), боль в животе ($n = 5$), стоматит ($n = 4$), а также отставание в физическом развитии у пациентов с CINCA/NOMID, у 1 — с нарушением интеллектуального развития и когнитивных функций. Повышение содержания острофазовых маркеров воспаления зарегистрировано у всех ($n = 12$) пациентов. Следует отметить, что значительных изменений в суставах в виде тяжелого олиго- или полиартрита, деформаций, функциональной недостаточности не отмечено ни у одного пациента. Отягощенный семейный анамнез по аутовоспалительным заболеваниям имели 6 больных.

Нами также проанализированы 7 пациентов с сЮА, их характеристика представлена в табл. 2. Среди больных преобладали мальчики ($n = 5$). На момент начала заболевания медиана возраста пациентов составила 3 (от 1,5 до 6,5) года, средний системный счет — 5,1. Поражение суставов у всех пациентов сформировалось в течение первых 3 мес болезни. Медиана возраста на момент начала терапии канакинумабом составила 12,5 (от 3,5 до 17,5) лет, продолжительность заболевания — 9 (от 1 до 16) лет. На момент начала терапии системные проявления заболевания зафиксированы у всех пациентов. Из них лихорадка — у 4, сыпь — у 5, лимфаденопатия — у 7, гепатоспленомегалия — у 7, серозиты — у 2. Средний системный счет составил 3,7.

У большинства пациентов ($n = 6$) была 3-я степень активности заболевания, у 3 — III функциональный класс (ФК), 3 пациента ранее перенесли синдром активации макрофагов, 2 из них — в дебюте. У 1 пациентки диа-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, получавших канакинумаб

№	Пациент	Возраст, лет	Пол	Возраст дебюта, лет	Давность, лет	Диагноз	Мутации	Семейный анамнез	Лихорадка	Сыпь	Л/узлы	Суставы	Глаза	Слух	ЦНС	ЖКТ	Стоматит
1	К.	5	Ж	0	5	MWS	T438I	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
2	М.	16	Ж	0	15	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
3	Д.	3	Ж	0	3	MWS	T436I	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
4	М.	41	Ж	7	34	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
5	В.	17	М	0	17	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6	П.	8,5	Ж	0	8,5	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
7	В.	14	М	0,6	14	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
8	П.	44	Ж	0	44	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
9	В.	9	М	0,5	8,5	TRAPS	His51Tyr	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-
10	К.	9	М	2	7	TRAPS	Cys59Arg	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
11	П.	13	Ж	0,4	13	TRAPS	Cys59Arg	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-
12	П.	44	М	40	4	СШ	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. СШ — синдром Шнитцлера.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с системным ювенильным артритом, получавших канакинумаб

№	Пациент	Возраст, лет	Пол	Возраст дебюта, лет	Давность, лет	Лихорадка	Сыпь	Лимфатические узлы	Печень, селезенка	Суставы	Серозит	Глаза	SAM
1	Б.	6	М	3,5	2,5	+	+	+	+	Олиго	-	-	+
2	Г.	11	М	3	8	-	-	+	+	Поли	-	-	-
3	М.	17,5	Ж	1,5	16	+	+	+	+	Поли	-	-	-
4	С.	3,5	М	2,5	1	+	+	+	+	Олиго	-	-	+
5	С.	12,5	М	2,5	10	+	+	+	+	Олиго	+	-	-
6	Т.	15,5	М	4,5	11	+	+	+	+	Поли	+	-	+
7	Т.	15,5	Ж	6,5	9	-	-	+	+	Поли	-	-	-

Примечание. SAM — синдром активации макрофагов.

гностирован морфологически подтвержденный амилоидоз без нарушения функции почек. У всех пациентов на момент начала терапии отмечались активные суставные проявления заболевания, медиана числа активных суставов составила 12 (от 3 до 20), числа суставов с ограничением функции — 12 (от 3 до 25). У 4 (57%) пациентов в патологический процесс были вовлечены тазобедренные суставы (III рентгенологическая стадия — у 2, IV — у 1 пациентки). Все пациенты имели высокую лабораторную активность заболевания: СОЭ 35 (от 12 до 48) мм/ч, СРБ 95,7 (от 10,5 до 177,0) мг/л.

Предшествующая терапия

В течение предыдущих лет заболевания практически все больные аутовоспалительными заболеваниями получали какие-либо антиревматические препараты, в т.ч. нестероидные противовоспалительные средства, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др., однако лечение не было регулярным и длительным, поскольку не оказывало должного эффекта. 5 больных на протяжении заболевания принимали глюкокортикоиды в виде симптоматических парентеральных курсов или внутрь, 1 больная с MWS и 1 пациент с TRAPS на момент исследования принимали глюкокортикоиды в дозе 0,1 и 0,7 мг/кг массы тела в сутки (по преднизолону). У 1 пациентки с CINCA/NOMID назначение ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба привело к ухудшению состояния, вследствие чего препарат был отменен.

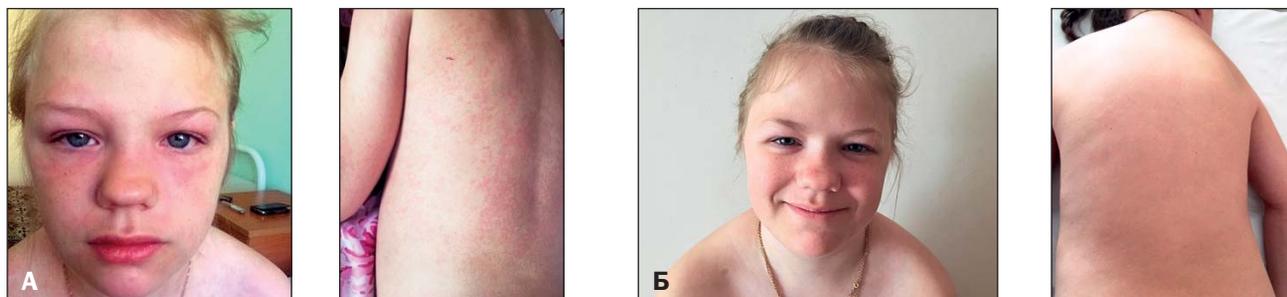
Все пациенты с сЮА на момент начала терапии канакинумабом получали метотрексат в дозе 12 (11,5–15) мг/м² поверхности тела, опыт применения других базисных противовоспалительных препаратов имели в анамнезе 4 пациента (2 получали циклофосфан, 2 — циклоспорин). Все получали нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды в дозе 0,33 (0,15–0,42) мг/кг в сутки (по преднизолону). Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов до начала терапии канакинумабом выполнялись 4 больным, всем детям ранее проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20–25 мг/кг на инфузию. Канакинумаб в качестве первого генно-инженерного биологического препарата получал 1 пациент, второго — 3 (2 ранее получали тоцилизумаб, 1 — адалимумаб), третьего — 2 (с предшествующим опытом терапии тоцилизумабом и этанерцептом — 1, тоцилизумабом и абатацептом — 1), пятого — одна больная с предшествующим последо-

вательным применением инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба и абатацепта. Причиной отмены предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами стали инфузионные реакции (на тоцилизумаб), первичная либо вторичная неэффективность терапии. Интервал с момента прекращения применения предыдущего генно-инженерного биологического препарата составил от 1 мес до 4 лет. Назначение канакинумаба у 5 больных оказалось безальтернативным в связи с активными системными проявлениями заболевания и предшествующим фарманамнезом.

Результаты применения канакинумаба

Назначение канакинумаба пациентам с аутовоспалительными заболеваниями осуществляли в дозе 4 мг/кг при массе от 7,5 до 15 кг, в дозе 2 мг/кг — при массе > 15 кг, 150 мг — при массе тела \geq 40 кг (максимально 150 мг) каждые 8 нед подкожно. Пациентам с сЮА канакинумаб вводили подкожно из расчета 2–4 мг/кг (максимально 300 мг) на инъекцию с интервалом между инъекциями 4 нед. Продолжительность терапии у больных с аутовоспалительными заболеваниями составила от 3 мес до 2,5 лет, у больных с сЮА — от 9 мес до 4 лет.

На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов с аутовоспалительными заболеваниями в течение уже первых 24 ч отмечено клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи (рис. 1), уменьшение степени выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы при дальнейшем динамическом контроле, снижение содержания острофазовых маркеров (табл. 3). Эффект на протяжении всего периода наблюдения имел одинаковую степень выраженности у всех больных, за исключением пациентки с TRAPS, у которой через 9 мес терапии был зафиксирован рецидив, в связи с чем интервал между введениями был сокращен до 4 нед. В процессе наблюдения было обращено внимание на сохранение умеренно повышенного уровня острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ) у самого тяжелого пациента с CINCA/NOMID с большой продолжительностью болезни. Однако в последующем, в течение года, нормализация уровня острофазовых маркеров была достигнута без специальной коррекции дозы. У этого больного, имеющего значительное отставание

Рис. 1. Кожные высыпания и отечность век у больной с TRAPS до начала (А) и на фоне лечения (Б) канакинумабом**Таблица 3.** Острофазовые маркеры у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом до и на фоне лечения канакинумабом

№	Пациент	Диагноз	СОЭ, мм/ч		СРБ, мг/л		Лейкоциты, тыс.	
			Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
1	К.	MWS	24	10	52,8	4,4	23,5	7,0
2	М.	MWS	29	6	22,8	0,5	21,0	6,4
3	Д.	MWS	30	3	30,8	2,4	15,4	7,9
4	М.	MWS	60	7	23,5	0,5	12,9	4,9
5	В.	CINCA	68	22	192	2,6	17,8	5,7
6	П.	CINCA	45	4	89,5	8,5	13	9,5
7	В.	MWS	48	5	23,9	0,4	22	6,3
8	П.	MWS	35	12	18	1,2	27	5,7
9	В.	TRAPS	30	4	178	0,8	20,5	6,3
10	К.	TRAPS	50	10	6	1,2	22	4,3
11	П.	TRAPS	43	20	211	2,5	23,5	6,6
12	П.	СШ	35	4	82,1	10,4	23,5	5,9
13	Б.	сЮА	40	12	83,5	0,6	16,3	7,2
14	Г.	сЮА	22	10	99,5	74,5	20	12,2
15	М.	сЮА	35	8	98	10,2	10,3	7,8
16	С.	сЮА	30	10	10,5	0,31	12,2	6,8
17	С.	сЮА	48	2	84	0,2	26	10,7
18	Т.	сЮА	44	25	177	57,5	12,8	9,4
19	Т.	сЮА	12	6	118	38,2	7,2	9,1

Примечание. СШ — синдром Шнитцлера.

в росте, физическом и психическом развитии, за 2 года лечения отмечены прибавка роста на 10 см, появление и формирование отсутствующих ранее вторичных половых признаков, улучшение когнитивных функций, социальной адаптации (рис. 2). Прибавка роста на 11 см за 2 года терапии зафиксирована и у второй больной с CINCA/NOMID. У обоих пациентов, получавших глюкокортикоиды, их удалось полностью отменить, исчезли проявления имевшего место ранее медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга.

У всех пациентов с сЮА уже после первой инъекции препарата купировалась лихорадка, в течение 2 нед терапии была купирована и сыпь (рис. 3). Через 1 мес от начала терапии из системных проявлений сохранялась небольшая гепатоспленомегалия ($n = 3$). Самая высокая эффективность терапии канакинумабом была зарегистрирована у 3 пациентов без стойкого поражения суставов на момент начала лечения.

Рис. 2. Динамика роста и развития пациента с CINCA/NOMID на фоне двухлетнего лечения канакинумабом

А) октябрь 2013 г. — 134 см

Б) октябрь 2014 г. — 138 см

В) октябрь 2015 г. — 143 см

Г) декабрь 2015 г. — 144 см

Терапевтический ответ в пределах 70–90% по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР_{педи}) был достигнут через 1 мес от начала терапии, статус неактивного заболевания — через 3 мес. У 1 пациентки за период наблюдения зафиксировано 3 эпизода обострения полиартрита, 1 из которых сопровождался фебрильной лихорадкой на 15-м мес терапии; у 3 пациентов эффект от лечения канакинумабом не превысил 50% улучшения по критериям АКР_{педи} (отсутствие системных проявлений заболевания при сохранении активности полиартрита и повышенных лабораторных маркеров воспаления).

Нежелательные явления

Переносимость лечения в целом была хорошей. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 2 пациентов с аутовоспалительными заболеваниями. У девочки с MWS отмечено повторное появление кожных изменений в виде кольцевидной гранулемы, которые после детального обследования и исключения всех возможных причин были расценены как проявление грибковой инфекции. На фоне антигрибковой терапии зафиксировано клинически значимое улучшение, в связи с чем лечение канакинумабом, временно приостановленное, было продолжено. У больного TRAPS на фоне первых 3 инъекций препарата отмечался рецидивирующий фурункулез, расцененный как НЯ, который не привел к отмене терапии, а в дальнейшем не рецидивировал. Все пациенты продолжают прием канакинумаба.

Переносимость терапии канакинумабом у всех пациентов с сЮА можно расценить как хорошую, НЯ на введение препарата не зарегистрировано ни у одного пациента. Однако терапия продолжена только у 2 пациентов с общей длительностью приема 10 мес и 4 года, соответственно. Причины отмены терапии: у 1 — организационные, у 2 — по инициативе родителей, у 1 — вторичная неэффективность; 1 пациент скончался (причина смерти — кровотечение на фоне гипокоагуляции, ассоциированной с синдромом активации макрофагов, развившимся в хронологической связи с нарушением сроков введения канакинумаба и вторичной неэффективностью последнего после возобновления терапии). У 4 пациентов проводилась коррекция терапии на фоне канакинумаба с отменой пероральных глюкокортикоидов у 1 и снижением дозы до поддерживающей в 3 других случаях. 3 пациентам в ходе терапии осуществлялись разовые инъекции глюкокортикоидов в коленные суставы при нарастании локальной активности болезни (дважды — у 1, по одной инъекции — у 2 пациентов).

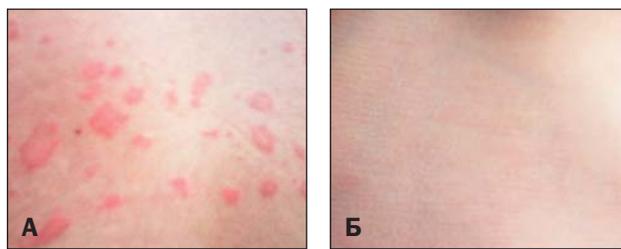
ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования эффективности и безопасности канакинумаба у больных с аутовоспалительными заболеваниями

В последние годы накоплен определенный опыт применения канакинумаба, полученный как в двойных слепых плацебоконтролируемых и пилотных исследованиях, так и в рутинной клинической практике, демонстрирующий эффективность канакинумаба, в первую очередь при CAPS, с высокой степенью доказательности [16–18].

Одними из первых Н. Lachmann и соавт. опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (III фаза) по оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS [19]. В 1-е сут у всех больных купировались основные симптомы заболевания, у подавляющего большинства (97%) наблюдался полный ответ к 15-м сут после

Рис. 3. Кожные высыпания у больного с системным ювенильным артритом до начала (А) и спустя 1 мес лечения (Б) канакинумабом



первой инъекции. В дальнейшем в серии исследований по применению канакинумаба (J. V. Kueemmerle-Deschner и соавт. — 166 взрослых и детей с CAPS [20]; I. Kone-Paut и соавт. — 35 пациентов с CAPS [21]; R. Goldbach-Mansky и соавт. — 6 пациентов с CINCA/NOMID [22]; R. Caorsi и соавт. — 13 пациентов с CAPS [23]; T. Imagawa и соавт. — 19 пациентов с CAPS [24]) наблюдали хорошие результаты лечения у подавляющего (89–95%) числа пациентов. Однако практически во всех исследованиях была показана недостаточная эффективность препарата у больных с тяжелым фенотипом (CINCA/NOMID), что стало поводом для увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями.

Необходимость увеличения дозы канакинумаба у пациентов с CINCA/NOMID была продемонстрирована и в ряде других исследований, в частности у 10 человек с CAPS с длительностью наблюдения в рутинной клинической практике от 1 до 3 лет [25]. В работе С. Н. Sibley и соавт. 6 пациентов с CINCA/NOMID были переключены с анакинры на канакинумаб согласно протоколу исследования [26]. Необходимо отметить, что состояние всех больных обострилось на фоне отмены анакинры, что свидетельствует о необходимости непрерывного лечения таких больных. В работе показано, что на фоне лечения канакинумабом был получен хороший ответ с купированием клинических проявлений и нормализацией лабораторных маркеров. Тем не менее большинству пациентов потребовалось увеличение дозы препарата, т.к. минимальные проявления поражения центральной нервной системы (в частности, лейкоцитоз в спинномозговой жидкости, нарушения слуха) сохранялись у большей части детей.

Представленный выше собственный опыт применения канакинумаба свидетельствует о похожих результатах лечения. Показано, что наиболее быстрый и ярко выраженный ответ на терапию канакинумабом отмечался у пациентов с CAPS (MWS). У больного с CINCA/NOMID не так быстро снижались лабораторные маркеры воспаления, тем не менее со стороны общевоспалительных проявлений (самочувствие, лихорадка, сыпь, артралгии) динамика была столь же существенной. Отмечены также купирование глазной симптоматики и положительная динамика по данным аудиограммы.

Результаты изучения отдаленной безопасности применения канакинумаба у 234 пациентов были продемонстрированы в работе Н. Hoffman и соавт. [27]. Они зарегистрировали развитие НЯ у 28% больных, среди которых наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей и мочеполового тракта (у 13% пациентов). Серьезные НЯ отмечены у 8,5% человек. Близкая частота серьезных НЯ зафиксирована в исследовании Т. Imagawa и соавт. — у 2 больных развились диффузный васкулит и пневмония, которые были купированы стандартными средствами терапии [24]. Переносимость лечения у пациентов, описанных

нами, была удовлетворительной, серьезных НЯ зарегистрировано не было, ни у одного больного препарат не был отменен.

В настоящее время накапливается опыт успешного применения канакинумаба и при TRAPS. Опубликованные M. Gattorno и соавт. результаты 33-месячного открытого исследования по оценке эффективности и безопасности канакинумаба у 20 пациентов с TRAPS показали развитие клинической ремиссии у всех наблюдаемых на 15-е сут от введения препарата, скорость развития которой составила всего 4 сут [28]. Следует отметить, что после отмены препарата обострение заболевания развилось в сроки от 72 до 122 сут, т.е. период отсутствия проявлений болезни был достаточно долгим. НЯ отмечались нечасто и у большинства пациентов были представлены нетяжелыми инфекциями респираторного тракта. У 3 пациентов с TRAPS, описанных нами, также был получен полный клинико-лабораторный ответ на лечение.

Проводятся многоцентровые исследования, и накапливается опыт применения канакинумаба и при других аутовоспалительных заболеваниях (HIDS/MKD, семейная средиземноморская лихорадка, резистентная к традиционному лечению колхицином, синдром Шнитцлера) [29, 30].

Исследования эффективности и безопасности канакинумаба у больных с системным ювенильным артритом

Лечение пациентов с сЮА — одна из серьезных терапевтических проблем. Это наиболее тяжелые для курации пациенты, в некоторых случаях требующие использования всего имеющегося в настоящее время арсенала противоревматических средств, что не всегда оказывается успешным. Основные принципы терапии сЮА у детей изложены в рекомендациях АКР и сводятся к купированию острых системных проявлений, а в дальнейшем — персистирующего суставного синдрома [31].

Революционным стало использование у больных сЮА принципиально новых по механизму действия современных средств — генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на ингибировании основных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α , ИЛ 1 и 6, играющих существенную роль в патогенезе сЮА [32].

Канакинумаб стал первым ингибитором ИЛ 1 β , который прошел регистрацию и был разрешен для применения при сЮА в Российской Федерации (с марта 2013 г.). Подкожное его введение 1 раз в 4 нед стало весомым преимуществом для выбора препарата у больных сЮА. Успешные результаты лечения канакинумабом пациентов с сЮА в возрасте 2–19 лет были получены в 2 клинических испытаниях III фазы [33]. В плацебоконтролируемой стадии исследования продемонстрировано, что у большинства (84%) больных на 15-е сут после одной дозы, введенной подкожно, отмечалось 30% улучше-

ние по критериям АКР_{педи} (у 10% — в группе плацебо). В открытой фазе исследования доза глюкокортикоидов была снижена у 62% больных, у 46% они были полностью отменены.

Следует отметить, что, по данным последних исследований, высокая и стабильная эффективность канакинумаба ассоциируется с меньшей длительностью заболевания, меньшей выраженностью артрита и более низкими значениями суррогатных лабораторных показателей активности, таких как СОЭ и СРБ, с нормализацией СРБ на 15-е сут терапии, а также с отсутствием предшествующего опыта применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , назначения нестероидных противовоспалительных средств и низкой исходной дозой глюкокортикоидов [34].

Согласно результатам недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований [35], группой экспертов предложено назначать канакинумаб в качестве препарата первой линии при преобладании системных проявлений и минимальном суставном синдроме.

Эффект от лечения канакинумабом у пациентов с сЮА, описанных нами, был не так ярко выражен, как у больных с аутовоспалительными заболеваниями, однако системные проявления купировались у всех пациентов. Это касалось 3 пациентов с полиартритом с продвинутыми рентгенологическими изменениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему опыту, лечение канакинумабом у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и сЮА является высокоэффективным. Наибольшее влияние в плане полного купирования этот препарат оказывал на системные проявления у всех больных. Однако он не оказал существенного воздействия на симптомы полиартрита. Имеющиеся в настоящее время литературные данные также свидетельствуют о низкой эффективности терапии ингибиторами ИЛ 1 на стадии сформировавшегося стойкого полиартрита. Серьезных нежелательных явлений при лечении канакинумабом нами отмечено не было. Опыт федеральных центров и региональных лечебных учреждений применения ингибиторов ИЛ 1, в частности канакинумаба, пока невелик, что связано с недавним появлением препарата на фармацевтическом рынке и высокой стоимостью лечения, что обуславливает сложность организации терапии. Терапия ингибиторами ИЛ 1 большинства аутовоспалительных заболеваний является безальтернативной, пожизненной и требует внимания государства в отношении обеспечения пациентов высокоэффективными, но дорогостоящими лекарственными препаратами. Что касается сЮА, необходимо отметить, что применение канакинумаба может быть допустимой опцией на ранних этапах развития сЮА. Это соответствует рекомендациям CARRA для впервые установленного сЮА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис Фарма».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biol Ateneo Parmense*. 2004;75:92–99.
2. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА–ПРЕСС. 2012. 104 с.
3. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64.
4. Barron K, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Ed. RE Petty, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015. P. 609–626.
5. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782.
6. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Ozen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2160–2167. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184368.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, Simonini G, Cimaz R. Tumor necrosis factor receptor — associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012;12:38–43. Doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020
8. Литвицкий ПФ. Патфизиология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2003. С. 142.
9. Simon A, van der Meer JWS. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:86–98.
10. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1141–1151.
11. Dinarello C. A Signal for the Caspase-1 Inflammasome Free of TLR. *Immunity*. 2007;26:383–385.
12. Drenth JPH, van der Meer WM. The Inflammasome A Linebacker of Innate Defense. *N Engl J Med*. 2006;355:730–732.
13. Zimmer S, Grebe A, Latz E. *Circ Res*. 2015;116:323–340.
14. Galon J, Aksentijevich I, Mc Dermott F, O’Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:479–486.
15. Takei S. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease. *Inflamm Regen*. 2011;31:1:52–65.
16. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Frontiers un Immunology*. 2013;4:351.
17. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315–319.
18. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics: Targets & Therapy*. 2010;4:131–138.
19. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Use for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416–2425.
20. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, Hawkins PN, Tran TA. Two year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–2102.
21. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R202.
22. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl.3):291.
23. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Hawkins PN, Tran TA. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1): R33.
24. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheum*. 2013;31:302–309.
25. Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins PN, Brogan PA. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single center, real world experience. *Rheumatology*. 2014;53:665–670.
26. Sibley CH, Chioato A, Felix S., Colin L., Chakraborty A., Plass N., Rodriguez-Smith J. et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1714–1719. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877.
27. Hoffman H, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Brewer C, King K, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Abrams K, Stone D, Chapelle D, Kost B, Snyder C, Butman JA, Wesley R, Goldbach-Mansky R. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from the confident registry. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):78.
28. Gattorno M, Obici L, Meini A, Barcellona R, Speziale A, Joubert Y, Junge G. Efficacy and safety of Canakinumab in patients with TNF receptor associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):322.
29. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome Semin. *Arthritis Rheum*. 2013;42(4):413–416.
30. Koning H, Schalkwijk J, Jos WM, Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1352–1354.
31. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 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 (Hoboken)*. 2013;65:1551–1563.
32. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(5):655–64. Doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003.
33. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med*. 2012; 367(25):2396–2406.
34. Brunner H, Ruperto N, Konea-Paut I, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F. et al. An exploratory analysis of predictors of response from 12-weeks of canakinumab therapy in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(11):930–413.
35. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology*. 2015; pii: kev382. [Epub ahead of print].

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1505

Н.Е. Санникова¹, Т.В. Бородулина¹, Е.Ю. Тиунова¹, С.В. Никитин¹, Н.С. Соколова², О.А. Боковская³¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Березовская центральная городская больница, Березовский, Свердловская область, Российская Федерация³ АО «ИНФАПРИМ», Москва, Российская Федерация

Опыт использования кисломолочной смеси, обогащенной *Bifidobacterium lactis* (BB12), при вскармливании детей первого года жизни

Контактная информация:

Санникова Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-57, e-mail: nesannikova@mail.ru

Статья поступила: 30.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Известно, что при раннем переводе детей на искусственное вскармливание возникает и длительное время сохраняется ряд проблем, связанных с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и колонизацией кишечника ребенка нормальной микрофлорой. Несмотря на постоянное совершенствование состава детских молочных смесей, не всегда удается подобрать смесь, оптимальную по содержанию основных функциональных компонентов. Нами проведена оценка эффективности кисломолочной смеси для детей первого полугодия жизни, и исследовано ее влияние на состав и формирование микробиоты кишечника. Обследовали детей в возрасте до 4 мес, находящихся на искусственном вскармливании изучаемой кисломолочной смесью. Группу контроля составили дети, получающие стандартную (пресную) смесь. На фоне приема кисломолочной смеси у всех детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта зафиксированы снижение частоты кишечных колик, нормализация опорожнения кишечника. Показано, что вскармливание детей кисломолочной смесью устраняет дисбаланс в формировании кишечной микрофлоры (соотношение условно-патогенной и бифидо-/лактофлоры), способствует повышению концентрации секреторного IgA в кишечном содержимом.

Ключевые слова: дети, вскармливание, кисломолочная смесь, микрофлора кишечника, секреторный IgA.

(Для цитирования: Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Тиунова Е.Ю., Никитин С.В., Соколова Н.С., Боковская О.А. Опыт использования кисломолочной смеси, обогащенной *Bifidobacterium lactis* (BB12), при вскармливании детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 95–99. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1505)

ВВЕДЕНИЕ

Один из важных факторов, влияющих на здоровье и развитие ребенка, — рациональное вскармливание на первом году жизни. Грудное молоко — уникальный био-

логический продукт, содержащий необходимые пищевые вещества в оптимальном соотношении, — обеспечивает физиологически адекватное питание младенцев [1]. Естественное вскармливание — это залог правильно-

N.Ye. Sannikova¹, T.V. Borodulina¹, Ye.Yu. Tiunova¹, S.V. Nikitin¹, N.S. Sokolova², O.A. Bokovskaya³¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation² Beryozovsky Central Municipal Hospital, Beryozovsky, Sverdlovsk Region, Russian Federation³ INFAPRIM, JSC, Moscow, Russian Federation

The Experience of Using Fermented Milk Formula Supplemented with *B. lactis* (BB12) in Infant Nutrition

It's generally known that early switching over to formula feeding leads to a number of long-term problems associated with functional disorders of the immature gastrointestinal tract and intestinal microbiota. Despite the ongoing process of compositional improvement of baby formula realized by manufacturers, it is not always possible to find the proper formula included basic functional ingredients. We have evaluated the efficacy of fermented milk formula for infants and studied its effect on the composition and formation of intestinal microbiota. The study included children under the age of 4 months being formula-fed by the studied fermented milk formula. The control group included children receiving standard infant milk formula. While taking fermented milk formula, the reduction in the incidence of intestinal colic, and normalization of defecation are stated in all children with functional disorders of the gastrointestinal tract. It is shown that feeding by fermented milk formula leads to elimination of imbalances in intestinal microbiota (the ratio of opportunistic and bifido-/lactoflora), and helps to improve the concentration of secretory IgA in the feces.

Key words: children, feeding, fermented milk formula, intestinal microflora, secretory IgA.

(For citation: Sannikova N.Ye., Borodulina T.V., Tiunova Ye.Yu., Nikitin S.V., Sokolova N.S., Bokovskaya O.A. The Experience of Using Fermented Milk Formula Supplemented with *B. lactis* (BB12) in Infant Nutrition. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 95–99. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1505)

го формирования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) детей. Если ребенок не был приложен к груди матери в родильном зале, выборочное заселение микрофлорой кишечника идет не в пользу лакто- и бифидобактерий, которые являются ключевыми участниками пищеварения и метаболизма, обеспечивая иммуногенность и защиту от агрессивных влияний среды [2–4].

При грудном вскармливании в организм ребенка поступают защитные факторы из молозива и молока, которые в дальнейшем обеспечивают ответ на микробные стимуляторы. В результате антигенной стимуляции создается и поддерживается общий пул иммуноглобулинов, а образующийся защитный слой, состоящий из слизи, секреторных IgA (sIgA), IgM и микрофлоры, покрывает всю поверхность ворсин кишечника, препятствует физическому и химическому повреждению слизистой оболочки патогенными бактериями и токсинами [4, 5].

Однако у новорожденных отмечается физиологический дефицит факторов местной иммунной защиты кишечника, который компенсируется протективными факторами материнского молока. Важную роль в местной иммунной защите играет секреторный sIgA. Он препятствует прикреплению и проникновению бактерий и вирусов через эпителий, связывая патогены, попадающие в пищеварительную систему, а также нейтрализует вирусы внутри эпителиальных клеток [5–7]. В отечественных и зарубежных работах последних лет изучена роль пре- и пробиотиков в составе молочных продуктов для детей первого года жизни при функциональных нарушениях ЖКТ. Со времен И. И. Мечникова известно о значении кисломолочных продуктов в формировании и поддержании нормальной микрофлоры кишечника, и в настоящее время особый интерес по-прежнему вызывают лечебные свойства кисломолочных продуктов [8]. Если признать, что нормальная микрофлора кишечника является важной и неотъемлемой частью, характеризующей состояние здоровья человека, то становится ясным, насколько важно искать пути эффективного воздействия на микрофлору кишечника. При создании новых продуктов пробиотического действия продолжают использовать разные виды микроорганизмов, преимущественно бифидо- и лактобактерии, к которым предъявляют строгие требования в отношении безопасности, эффективности, технологичности [9]. Основные требования к безопасности продукта и входящих в него компонентов сформулированы в «Техническом регламенте Таможенного союза о безопасности молока и молочной продукции» 033/2013» [9]. В случае необходимости перевода ребенка на искусственное вскармливание следует отдавать предпочтение современным формулам, в состав которых входят пробиотики, способствующие формированию устойчивой нормальной микробиоты кишечника. По-видимому, к настоящему времени назрела необходимость пересмотра существующих рекомендаций и расширения возможностей активного использования кисломолочных смесей в педиатрической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Сотрудниками кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней Уральского государствен-

ного медицинского университета (Екатеринбург) на базе поликлиники № 4 Детской городской больницы № 15 г. (Екатеринбург) и детской поликлиники Березовской центральной городской больницы (Свердловская обл.) проведено проспективное исследование, целью которого было оценить влияние кисломолочной смеси на состояние ЖКТ и формирование микробиоты кишечника у детей первого полугодия жизни, находящихся на искусственном вскармливании. Исследование проводили в период с апреля по август 2015 г. Продолжительность наблюдения составила 30 дней.

В исследование включали детей со сроком гестации 38–40 нед, оценкой по шкале Апгар 7–9 баллов, отсутствием в анамнезе тяжелой инфекционной и перинатальной патологии, находящихся на искусственном вскармливании. Не включали детей с низкой (менее 2500 г) массой тела при рождении, а также в случае отказа от приема продукта, появления или усиления симптомов функциональных нарушений ЖКТ, непереносимости белка коровьего молока, приема антибактериальных и биопрепаратов в период проведения исследования.

Оценивали индивидуальную переносимость смеси и ее влияние на частоту функциональных нарушений ЖКТ, динамику показателей физического развития и клинических анализов (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма).

Детям основной группы назначали сухую адаптированную кисломолочную смесь Нутрилак (Nutrilak) Premium Кисломолочный (АО «ИНФАПРИМ», Россия), полученную путем ферментации молочной основы специально подобранными штаммами молочнокислых микроорганизмов, обогащенную бифидобактериями *Bifidobacterium lactis*, содержание которых составляет не менее 1×10^6 КОЕ/г. Дети контрольной группы получали стандартную высокоадаптированную пресную молочную смесь, которая соответствовала испытуемой по содержанию основных макро- и микронутриентов, но в ней отсутствовали пробиотики (табл. 1).

Бифидобактерии *B. lactis* (BB12) содержатся не только в кишечнике здорового ребенка, но и в грудном молоке, и являются в настоящее время наиболее изученным и официально признанным штаммом с «абсолютно доказанной безопасностью».

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета, протокол № 2 от 20.02.2015 г.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США); произведена оценка количественных (среднее \pm стандартное отклонение) данных. Сравнение парных значений (до-после) количественных признаков выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Всего в исследовании приняли участие 60 детей, находящихся на искусственном вскармливании, в возрасте до 4 мес. В основную и контрольную группу вошли по 30 человек. Средний возраст детей в указанных группах составил $2,7 \pm 1,3$ и $2,4 \pm 1,6$ мес ($p \geq 0,001$), соответственно. Группы были сопоставимы по полу: девочек было 14 (47%) и 16 (53%), соответственно.

Таблица 1. Состав кисломолочной и пресной смесей по основным ингредиентам

Показатель (в 100 мл готовой смеси)	Кисломолочная смесь	Пресная смесь
Белки, г	1,4	1,44
Жиры, г	3,4	3,7
Углеводы, г	7,4	7,6
Минеральные вещества	Ca, P, K, Na, Mg, Cu, Mn, Fe, Zn, Cl, J, Se	Ca, P, K, Na, Mg, Cu, Mn, Fe, Zn, Cl, J, Se
Витамины	A, E, Д, К, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ , PP, С, фолиевая кислота, биотин	A, E, Д, К, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ , PP, С, фолиевая кислота, биотин
Нуклеотиды, мг	2,6	2,7
Лютеин, мкг	12	-
Бифидобактерии	Количество бифидобактерий (<i>B. lactis</i>) — не менее 1×10^6 КОЕ/г	-
Лактобактерии	Количество молочнокислых микроорганизмов (<i>S. thermophilus</i>) — не менее 1×10^2 КОЕ/г	-

Средняя масса тела детей основной группы при рождении составила $3381,0 \pm 190,0$ г, средняя длина тела при рождении — $52,5 \pm 3,2$ см. Установлено, что у большинства — 17 (57%) — обследованных пациентов основной группы имели место функциональные нарушения ЖКТ: кишечные колики (приступы возбуждения, беспокойства или плача, которые возникают и исчезают без какой-либо причины, продолжаются 3 часа или более в день, не реже 3 дней в неделю, не менее 1 нед) — у 2 (7%), функциональные запоры — у 6 (20%), срыгивания (1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний Y. Vandenplas и соавт., 1993) и кишечные колики — у 4 (13%), функциональные запоры и кишечные колики — у 5 (17%) детей. Средняя масса детей контрольной группы при рождении была равна $3046,0 \pm 368,0$ г, средняя длина тела при рождении — $51,1,0 \pm 3,2,0$ см. Функциональные нарушения ЖКТ встречались у 50% детей: у 8 (27%) отмечены срыгивания (1–2 балла) и кишечные колики, у 7 (23%) — функциональная задержка стула.

Исследуемую смесь вводили в рацион, начиная с 10 мл, 3–4 раза/сут. Объем увеличивали постепенно: в течение 5–7 сут доводили до 600–800 мл/сут. Период адаптации к апробируемой молочной смеси протекал у детей основной группы удовлетворительно. Все дети охотно употребляли предложенную смесь и показали хорошую переносимость продукта. Стандартную пресную молочную смесь в контрольной группе вводили также постепенно, объемом и кратностью аналогично кисломолочной.

Средняя прибавка массы тела за 1 мес приема исследуемой смеси составила $840,0 \pm 113,0$ г, длины тела — $3,5 \pm 0,6$ см, в контрольной группе — $810,0 \pm 109,0$ г и $3,9 \pm 0,4$ см, соответственно. За время наблюдения интеркуррентных заболеваний не зарегистрировано. У 3 детей основной группы в начале исследования была диагностирована железодефицитная анемия (концентрация гемоглобина — $107,0 \pm 2,0$ г/л, число эритроцитов — $4,0 \pm 0,5 \times 10^{12}$ /л), у остальных детей отклонений от нормы не выявлено. При исследовании показателей периферической крови у всех детей через 30 сут приема кисломолочной смеси содержание гемоглобина и эри-

троцитов соответствовало возрастным нормам (гемоглобин $119,0 \pm 11,0$ г/л, эритроциты — $4,9 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л).

Спустя 30 сут функциональная задержка стула и кишечные колики были купированы у всех детей, получавших исследуемую кисломолочную смесь с пробиотиком. Кишечные колики сохранились лишь у 1 ребенка, срыгивания (1–2 балла) и кишечные колики — у 2 детей основной группы. В контрольной группе кишечные колики сохранялись у 5 детей, функциональная задержка стула — у 4, срыгивания (1–2 балла) и кишечные колики — у 2.

Микроскопическое исследование кала через 30 сут подтвердило хорошую усвояемость кисломолочной смеси, что выражалось в отсутствии патологических примесей и хорошей перевариваемости, значительном снижении содержания нейтрального жира и жирных кислот, обнаруженном в копрограмме у ряда детей до начала приема апробируемой смеси (табл. 2). Необходимо также отметить, что по окончании исследования йодофильная флора как косвенный признак нарушения микрофлоры кишечника обнаружена лишь у 3 детей основной группы. Кроме того, у детей основной группы отмечено повышение pH кала, а также концентрации sIgA в кишечном содержимом.

При сравнении показателей бактериологического анализа кала до и после применения апробируемой смеси установлено значимое снижение выделения условно-патогенной флоры — энтерококков; сапрофитного, эпидермального стафилококка; *Escherichia coli* гемолитической, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, грибов рода *Candida*, и отсутствие *Staphylococcus aureus* (табл. 3). Вместе с этим анализ результатов микробиологического исследования кала показал, что в условиях использования кисломолочной смеси у детей с изначально сниженным содержанием бифидобактерий количество последних увеличилось с 10^6 – 10^7 до 10^7 – 10^8 КОЕ/1 г, лактобактерий — с 10^6 – 10^7 до 10^8 КОЕ/1 г. По-видимому, нормализация микробного пейзажа кишечника после использования апробируемой смеси способствовала также и купированию срыгиваний. В группе сравнения (на пресной смеси) условно-патогенная флора имела

Таблица 2. Показатели копрограммы и уровень sIgA

Показатель	Основная группа (n = 30)		p	Контрольная группа (n = 30)		p
	Исходно	Через 30 сут		Исходно	Через 30 сут	
Йодофильная флора, абс. (%)	14 (47)	3 (10)	< 0,001	22 (73)	18 (60)	> 0,005
Нейтральный жир, абс. (%)	12 (40)	2 (7)	< 0,001	17 (57)	14 (47)	> 0,005
Жирные кислоты, абс. (%)	7 (23)	1 (3)	< 0,005	13 (43)	9 (30)	> 0,005
Слизь и лейкоциты, абс. (%)	2 (7)	0 (0)	< 0,005	4 (13)	2 (7)	> 0,005
pH кала	5,92 ± 0,86	6,25 ± 0,61	> 0,005	6,03 ± 0,47	6,18 ± 0,43	> 0,005
sIgA, мг/мл	143,4 ± 56,8	197,9 ± 44,7	> 0,005	Н/о	Н/о	-

Примечание. Н/о — не определяли.

Таблица 3. Состав микрофлоры у детей и ее изменение на фоне искусственного вскармливания в течение 30 сут

Показатель	Основная группа (n = 30)		p	Контрольная группа (n = 30)		p
	Исходно	Через 30 сут		Исходно	Через 30 сут	
Кокковые формы (энтерококки, эпидермальный стафилококк и др.), абс. (%)	18 (60)	3 (10)	< 0,001	14 (47)	9 (30)	> 0,005
<i>E. coli</i> гемолитическая, абс. (%)	11 (37)	2 (7)	< 0,001	9 (30)	5 (17)	> 0,005
<i>E. coli</i> со слабой ферментацией, абс. (%)	9 (30)	3 (10)	< 0,005	11 (37)	8 (27)	> 0,005
<i>K. oxytoca</i> , абс. (%)	16 (53)	2 (7)	< 0,005	9 (30)	5 (17)	> 0,005
<i>P. mirabilis</i> , абс. (%)	7 (23)	1 (3)	< 0,005	6 (20)	8 (27)	> 0,005
<i>S. aureus</i> , абс. (%)	3 (10)	-	< 0,001	3 (10)	2 (7)	> 0,005
Грибы рода <i>Candida</i> , абс. (%)	8 (27)	1 (3)	< 0,001	7 (23)	4 (13)	> 0,005
Бифидобактерии, КОЕ/1 г, абс. (%)	10 ⁶ –10 ⁷ 27 (90)	10 ⁷ –10 ⁸ 21 (70)	> 0,005	10 ⁶ –10 ⁷ 26 (87)	10 ⁷ –10 ⁸ 22 (73)	> 0,005
Лактобактерии, КОЕ/1 г, абс. (%)	10 ⁶ –10 ⁷ 26 (87)	10 ⁷ –10 ⁸ 18 (60)	> 0,005	10 ⁶ –10 ⁷ 30 (100)	10 ⁷ –10 ⁸ 7 (23)	> 0,005

лишь тенденцию к снижению, а количество бифидо- и лактобактерий не достигало уровня данных показателей у детей основной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании полученных нами данных и ранее проведенных исследований [1, 2, 5] можно утверждать, что кисломолочные смеси ингибируют рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов за счет продукции антимикробных субстанций. *B. lactis*, входящие в состав исследуемой смеси, конкурируют с патогенной микрофлорой за пищевые вещества и препятствуют их адгезии на энтероциты; обладают выраженной функциональной активностью, хорошей устойчивостью в ЖКТ, высокой адгезией к клеткам слизистой оболочки кишечника, уменьшают проницаемость кишечного барьера, положительно влияют на иммунную систему. При производстве кисломолочных продуктов происходит накопление молочной кислоты, образование биологически активных веществ, снижение содержания лактозы. Молочная кислота оказывает стимулирующее воздействие на секреторную деятельность слюнных желез, желудка, поджелудочной железы, обладает способностью улучшать перистальтику кишечника. Кроме того, регулирующее

действие молочной кислоты заключается в том, что она купирует метеоризм кишечника. Бактерицидный эффект молочной кислоты выражается в ее способности стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника и препятствовать размножению патогенных бактерий, гнилостной и газообразующей флоры. В присутствии молочной кислоты улучшается всасывание кальция, фосфора и железа, в связи с чем кисломолочные продукты рекомендуется широко использовать в питании детей, страдающих рахитом, анемией [8]. Благодаря накоплению биологически активных веществ в кисломолочных продуктах повышается их протеолитическая и липолитическая активность, что способствует изменению свойств белкового и жирового компонента пищи [8, 10]. Створаживание белков в кисломолочных продуктах под влиянием молочной кислоты происходит нежными хлопьями, что способствует их лучшему всасыванию и усвоению. Белки в кисломолочных продуктах расщепляются до пептонов, полипептидов, свободных аминокислот, отмечается снижение антигенных свойств белка [8, 10]. Жиры в кисломолочных продуктах подвергаются частичному гидролизу, в процессе сквашивания в продукте происходит накопление свободных жирных кислот (их количество в 2,5 раза выше, чем в пресном варианте)

[10]. Установлен и иммуномодулирующий эффект данных продуктов с усилением фагоцитоза, препятствием деградации sIgA, стимуляцией выработки интерферона, лизоцима, влиянием на цитокиновую систему. Живые микроорганизмы (бифидо- и лактобактерии), входящие в состав кисломолочных продуктов, обладают двойным функциональным эффектом, обусловленным присутствием пробиотических штаммов микроорганизмов и продуцируемой ими молочной кислоты [11]. Симптомы функциональных расстройств пищеварения отмечают у 20–70% детей первых 6 мес жизни, они связаны с ферментативной незрелостью ЖКТ, нарушением его моторики и координации, колонизацией кишечника и дисбиотическими нарушениями [12]. Опыт использования кисломолочных продуктов у детей первого года жизни продемонстрировал уменьшение выраженности функциональных нарушений таких процессов пищеварения, как колики, склонность к запорам, диспепсические проявления, а также улучшение состава микрофлоры кишечника. Указанные продукты нашли применение у грудных детей из группы риска по развитию алиментарно-зависимых заболеваний. Отмечена более высокая усвояемость железа и повышение уровня гемоглобина у детей с анемией [12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «ИНФАПРИМ».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Санникова HE, Бородулина ТВ, Малямова ЛН. Опыт применения и современные подходы к выбору адаптированной молочной смеси для детей, находящихся на искусственном вскармливании. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(4):140–144.
2. Куваева ИБ, Ладодо КС. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина. 1991. 224 с.
3. Кушнарёва МВ. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М. 2000. 32 с.
4. Мухина ЮГ, Нетребенко ОК, Дубровская МИ. Пробиотики и формирование микробиоценоза у детей первого года жизни. *Лечащий врач*. 2003;5:58–60.
5. Амирова ВР, Нетребенко ОК, Азнабаева ЛФ, Хабирова РР. Состояние местного иммунитета у новорожденных детей, получающих различные виды вскармливания. *Педиатрия*. 2011; 1:84–89.
6. Meier PP, Bode L. Health, nutrition, and cost outcomes of human milk feedings for very low birth weight infants. *Adv Nutr*. 2013;4(6):670–671.
7. Oozeer R. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):561–571.
8. Ладодо КС, Лаврова ТЕ. Адаптированные кисломолочные смеси для детского питания. *Педиатрия*. 2012;91:95–100.
9. «Технический регламент Таможенного союза о безопасности молока и молочной продукции» ТР ТС-033-2013. URL: http://www.gost.ru/wps/portal/pages/directions/techreg?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/gost/gostru/directions/technicalregulation/technicalregulations/teh%20reg%20tc%20o%20bez%20milk (дата обращения: 27.01.2016).
10. Боровик ТЭ, Ладодо КС, Захарова ИН, Рославцева ЕА, Скворцова ВА, Звонкова НГ, Лукоянова ОЛ. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):89–95.
11. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol*. 2013;32(5–6):511–525.
12. Легонькова ТИ, Матвеева ЕВ. Функциональные расстройства пищеварения и состояние микрофлоры у детей первого года жизни при различных видах вскармливания. *Педиатрия*. 2011;90:78–84.

Б.М. Блохин

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

Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей

Контактная информация:

Блохин Борис Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (499) 131-74-64, **e-mail:** blokhinb@gmail.com**Статья поступила:** 21.12.2015 г., **принята к печати:** 04.02.2016 г.

В статье представлены результаты экспериментального и клинического изучения релиз-активного комбинированного препарата, обладающего противокашлевым, противовоспалительным и бронхолитическим действием. Механизм действия препарата заключается в регулирующем (модифицирующем) влиянии на брадикининовые, гистаминовые и опиатные рецепторы, которые непосредственно вовлечены в центральные и периферические звенья формирования кашля. Такая особенность действия позволяет решать разные терапевтические задачи при лечении пациентов с сухим непродуктивным и влажным продуктивным кашлем в течение всего периода заболевания. Представлены клинические доказательства эффективности и безопасности рассматриваемого препарата в терапии как продуктивного, так и непродуктивного кашля при острых респираторных инфекциях у детей на всех стадиях инфекционно-воспалительного процесса. Результаты анализа данных литературы позволяют сделать вывод, что комбинированный состав рассматриваемого противокашлевого препарата, обеспечивающий его комплексное воздействие, способствует предупреждению полипрагмазии, минимизируя лекарственную нагрузку на организм ребенка.

Ключевые слова: кашель, эффективная терапия, острая респираторная инфекция.**(Для цитирования):** Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 100–104. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506)**ВВЕДЕНИЕ**

В связи с тем, что острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенной инфекционно-воспалительной патологией у детей, лечение кашля как клинического симптома заболеваний этой группы требует повышенного внимания со стороны педиатров, тем более что кашель занимает ведущее место среди причин обращения за амбулаторной помощью [1].

Очевидно, что основная задача врача при наличии кашля на фоне ОРИ — это ликвидация патологического симптома, с одной стороны, и активное терапевтическое влияние на причины, вызвавшие кашель, — с другой.

Лечение кашля следует начинать с устранения его причины. Эффективность зависит прежде всего от пра-

вильного и своевременно установленного диагноза заболевания.

Основные направления лечения кашля при респираторной инфекции включают в себя мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса, а также противовоспалительную и, при необходимости, бронхолитическую терапию [2].

Этиологический подход в лечении кашля при ОРИ в настоящее время сопряжен с объективными трудностями, связанными со своевременной диагностикой вирусной инфекции и отсутствием этиотропных средств в отношении подавляющего большинства возбудителей.

В комплексной патогенетической терапии кашля при заболеваниях дыхательных путей используют

B.M. Blokhin

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

An Actual Approach to the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children

This article presents the results of experimental and clinical studies of the release active combined drug having anti-tussive, anti-inflammatory and bronchodilatory effects. The mechanism of action of this drug is implemented through the regulatory (modifying) effect on bradykinin, histamine, and opiate receptors, which are directly involved in central and peripheral units of the cough formation. This feature of the drug action allows to solve different therapeutic problems in the treatment of patients with dry/non-productive and wet/productive cough during the whole period of the disease. The review also presents clinical evidence of efficacy and safety of the reviewed drug in the treatment of productive and non-productive cough at ARI in children at any stage of infectious-inflammatory process. The review of literature allows to conclude that the combined composition of the discussed anti-tussive drug providing its comprehensive effect, helps to prevent polypharmacy, minimizing the drug load on a child's body.

Key words: cough, effective therapy, acute respiratory infection.**(For citation):** Blokhin B. M. An Actual Approach to the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 100–104. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506)

препараты с противовоспалительной и антибронхоконстрикторной/бронхолитической активностью, антигистаминные средства. В лечении непродуктивного, сухого кашля предпочтение отдают противокашлевым препаратам центрального действия. По мере развития воспалительного процесса дыхательных путей и появления экссудата, к лечению добавляют препараты, способствующие лучшему отхождению мокроты. При повышенной вязкости мокроты назначают муколитические препараты, разрушающие комплекс молекулярных связей секрета или стимулирующие продукцию сурфактанта с увеличением количества слизистого секрета. Отхаркивающие (секретомоторные) препараты способствуют усилению естественной активности мерцательного эпителия и перистальтическим движениям бронхиол, что обеспечивает продвижение мокроты вверх с последующим ее выведением. Существуют и комбинированные препараты для терапии кашля при ОРВИ. Ключевые требования к подобным средствам — наличие в их составе не более 3 активных компонентов различных фармакологических групп в эффективной и безопасной дозировке для обеспечения аддитивного или потенцирующего эффекта. Препарат должен соответствовать типу и степени тяжести симптомов, которые необходимо снять, и при этом не увеличивать риск развития возможных нежелательных явлений [3].

Врачу нужно уметь управлять кашлем, оптимизировать процесс удаления мокроты, используя рациональные методы терапии. В тех случаях, когда кашель ведет к удалению мокроты, подавлять его нецелесообразно. Очевидно, что необходимость подавления кашля с использованием противокашлевых препаратов центрального действия у детей возникает крайне редко — при сухом кашле, значительно снижающем качество жизни пациента. Более того, при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета использование противокашлевых препаратов может значительно ухудшать дренажную функцию бронхов, увеличивая вероятность вторичного инфицирования с развитием дыхательной недостаточности [4].

С точки зрения доказательной медицины, в настоящее время убедительные аргументы в пользу высокой эффективности в сочетании с безопасностью для большинства препаратов, используемых в терапии кашля при ОРВИ, отсутствуют [1, 5]. Это, по мнению ряда авторов, вероятно, связано с недостаточным числом исследований и с их неудовлетворительным дизайном [1, 5]. Так, например, результаты исследований, включенных в опубликованный в 2014 г. Кокрановский систематический обзор, посвященный безрецептурным препаратам в лечении кашля, свидетельствуют о сопоставимой с плацебо эффективности большинства используемых для терапии кашля безрецептурных препаратов при достаточно высоком риске развития нежелательных эффектов — тошноты, рвоты, сонливости, головной боли [5]. Согласно приведенным в данном обзоре сведениям, в 9 из 10 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований у 1036 детей противокашлевые (данные 3 исследований), антигистаминные (3 исследования), антигистаминные в сочетании с деконгестантами (2 исследования) и сочетание противокашлевых и бронхолитических средств (1 исследование) оказались не более эффективными, чем плацебо. Исследования с использованием отхаркивающих препаратов не соответствовали критериям включения, поэтому доказательность их результатов не была оценена. В одном из исследований продемонстрировано преимущество муколитиков по сравнению с плацебо, в другом показан «удовлетворительный ответ» при применении педиатрических сиропов от кашля

по сравнению с плацебо. В 21 исследовании препаратов для лечения кашля сообщалось о побочных эффектах. Также в систематическом обзоре отмечено, что наибольшее число нежелательных явлений было зарегистрировано у пациентов, принимавших антигистаминные средства и декстрометорфан [5].

В связи с поиском современного решения проблемы кашля у детей при ОРВИ обращает на себя внимание комбинированный лекарственный препарат Ренгалин, относящийся к группе релиз-активных препаратов. Новый препарат сочетает противокашлевое действие с противовоспалительным, бронхолитическим эффектом, используется при острой и хронической инфекционно-воспалительной и аллергической патологии для эффективной терапии сухого, влажного и остаточного кашля.

Фармакологическая мишень препарата — реакции лиганд-рецепторного взаимодействия на уровне брадикининовых рецепторов обоих типов, гистаминовых рецепторов 1-го типа и опиатных рецепторов, что обеспечивает патогенетическое влияние на различные звенья формирования (развития и поддержания) кашлевого рефлекса.

Терапевтическая эффективность рассматриваемого препарата обусловлена сочетанием 3 активных компонентов, влияющих как на кашлевой рефлекс, включая и центральную, и периферическую его части, так и на воспаленные респираторного тракта как ключевую причину кашля.

Противокашлевое действие препарата опосредовано влиянием его компонентов, снижающих активность кашлевого центра и порог возбудимости ирритантных рецепторов дыхательных путей. Его противовоспалительный, бронхолитический и противоотечный эффекты реализуются за счет подавления продукции и высвобождения гистамина, брадикинина, ряда лейкотриенов. Препарат также способствует снижению диапедеза лейкоцитов, уменьшению сосудистой проницаемости и гиперпродукции слизи благодаря модулирующему воздействию на гистаминовые рецепторы.

Известно, что при ОРВИ надсадный частый кашель в начале инфекционно-воспалительного процесса в большей степени связан с так называемым сухим воспалением, сопровождающимся высокой возбудимостью кашлевых рецепторов, поэтому в данном периоде ОРВИ большее значение имеет регуляторное влияние компонентов препарата на опиатные рецепторы, обеспечивающее противокашлевое и анальгезирующее действие. Клинически наблюдается уменьшение интенсивности кашля и боли во время приступа с минимальным риском развития нежелательных эффектов, свойственных противокашлевым препаратам центрального действия. Так, к примеру, рассматриваемый препарат не угнетает дыхание, не обладает снотворным действием, не вызывает наркотической зависимости, обладая при этом кодеиноподобным действием.

На последующих этапах ОРВИ с преобладанием в клинической картине экссудативно-катарального воспаления большее значение приобретает влияние компонентов препарата на брадикининовые и гистаминовые рецепторы, обеспечивающее противовоспалительное, бронхолитическое, антигистаминное действие с уменьшением выраженности отека, облегчением отхождения мокроты, что способствует быстрому купированию кашля и инфекционного воспаления в дыхательных путях.

Данная особенность действия рассматриваемого препарата позволяет решать разные терапевтические задачи при лечении пациентов с сухим непродуктивным и влажным продуктивным кашлем в течение всего периода заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

При экспериментальном изучении препарата и его компонентов расшифрован механизм действия, установлено наличие противокашлевого [6, 7], противовоспалительного [8, 9], бронхолитического [8], бронхолитического [9–11], антиаллергического [10–12] и анальгезирующего действия [7]. Следует отметить, что экспериментальные исследования показали выраженный противокашлевой эффект как самого препарата, так и его отдельных компонентов [6, 7].

Изучение кашля традиционно проводится с использованием экспериментальных моделей. При этом модель должна быть максимально приближена к реализации кашлевого рефлекса у человека. Наиболее приближенной к кашлевому рефлексу у человека является модель кашля у морских свинок с использованием в качестве раздражителя капсаицина или лимонной кислоты. Полученные во Всероссийском научном центре по изучению безопасности биологически активных веществ результаты изучения противокашлевых свойств препарата в сравнении с бутамиратом цитратом на модели кашля, вызванного капсаицином, продемонстрировали большее подавление кашля в сравнении с исходным уровнем под воздействием рассматриваемого препарата [7]. В экспериментальных исследованиях на обеих моделях кашля, индуцированного как лимонной кислотой, так и капсаицином, доказано, что входящие в состав препарата релиз-активные антитела к брадикинину, гистамину и морфину обладают высокой терапевтической активностью в отношении кашля. В ходе изучения компонентов доказано, что их совместное применение приводит к усилению противокашлевого эффекта [6, 7].

Экспериментально доказано наличие у препарата и противовоспалительных свойств [8, 10, 12]. В доклинических исследованиях, проведенных в НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, изучено влияние релиз-активных антител к гистамину как компоненту рассматриваемого препарата на местную воспалительную реакцию, вызванную введением медиаторов воспаления гистамина, серотонина и брадикинина. На фоне применения препарата продемонстрировано достоверное снижение отека, вызванного гистамином, серотонином и брадикинином, сопоставимое с таковым при приеме фексофенадина [8, 12].

Доказательством противовоспалительного действия препарата стали результаты исследований, проведенных в НИИ иммунологии (Москва). На фоне его применения отмечена следующая положительная динамика: выраженность воспаления в бронхах уменьшилась, число альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в бронхиальных смывах снизилось, эозинофилия крови уменьшилась [9, 10]. Результаты гистологической и морфологической оценки общего воспаления в легких свидетельствовали о его снижении на 50% по сравнению с контрольной группой животных [9, 10].

Бронхолитическое действие препарата также нашло подтверждение в ряде экспериментов, проведенных в НИИ иммунологии [9–11]. В сравнительном исследовании на модели овальбуминовой бронхиальной астмы было показано, что применение препарата способствует снижению гиперреактивности бронхов на 45% по сравнению с группой без лечения, что сопоставимо с эффектами дексаметазона и дезлоратадина.

Анальгетическая активность нового препарата для лечения кашля реализуется за счет входящих в его состав релиз-активных антител к гистамину и морфину. Так, например, в серии экспериментов на стандартной модели изучения анальгетической активности — моде-

ли «уксусных корчей» — была показана способность уменьшать болевую чувствительность, что важно с точки зрения возможности коррекции как самого кашля, так и ассоциированных с ним болевых ощущений [13].

В серии экспериментальных исследований установлен механизм действия, а также показано наличие у входящих в состав препарата релиз-активных антител к гистамину противокашлевого, противовоспалительного и противоаллергического действия. Так, например, в ходе проведенного в Бельгии исследования *in vitro* оценена способность релиз-активных антител к гистамину воздействовать на функциональную активность рецепторов гистамина. Установлено наличие антагонистической активности релиз-активных антител к гистамину, сопоставимой с референсным антагонистом гистаминовых рецепторов тиоперамидом. Доказано противоаллергическое действие препарата, реализуемое преимущественно за счет релиз-активных антител к гистамину. Показано, что он ослабляет развитие анафилактической реакции, а на модели подкожной реакции анафилаксии установлено, что в основе антианафилактического действия релиз-активных антител к гистамину лежит их способность снижать выработку аллергенспецифических антител — IgE, IgG₁. Также в ходе оценки влияния релиз-активных антител к гистамину на анафилактическую секрецию гистамина тучными клетками обнаружено, что препарат снижает степень их дегрануляции [8].

Таким образом, в ходе доклинических исследований доказан механизм действия препарата и его регулирующая способность, а также обнаружены и подтверждены выраженные противокашлевое, бронхолитическое и противовоспалительное действие, наиболее значимые для эффективного лечения кашля при ОРВИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Полученные в доклинических условиях данные нашли подтверждение и в ходе клинических исследований эффективности и безопасности нового препарата для лечения кашля [14–16]. Все клинические исследования были рандомизированными и имели сравнительный характер.

Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности рассматриваемого препарата в лечении кашля, вызванного ОРВИ, в сравнении с комплексным кодеинсодержащим препаратом проводилось с участием 143 пациентов в 9 центрах. В исследование были включены пациенты с ОРВИ (фарингит, ларингит, ларинготрахеит, трахеит, трахеобронхит и бронхит) с сухим/непродуктивным кашлем. Длительность кашля составляла от 12 ч до 7 дней. Продолжительность терапии сравниваемыми препаратами составила 7 сут. Новый препарат для лечения кашля назначали по 2 таблетки 3 раза/сут в течение 3 сут, далее по 1 таблетке 3 раза/сут, препарат сравнения (кодеинсодержащий противокашлевый препарат) — по 1 таблетке 3 раза/сут. Результаты исследования свидетельствуют о том, что противокашлевое действие релиз-активного препарата сопоставимо с таковым комбинированного кодеинсодержащего препарата. При этом рассматриваемый препарат не вызывал угнетения дыхания, наркотического или снотворного эффекта. Начиная уже с 1-х сут лечения, релиз-активный препарат снижал интенсивность дневного и ночного кашля, а выраженный клинический эффект продемонстрировал уже на 3-й день лечения. К завершению семидневного курса терапии интенсивность кашля значительно уменьшилась и была сопоставима с результатами применения комбинированного кодеинсодержащего препарата [14].

Новый препарат оказывал противокашлевое действие в раннем периоде ОРВИ и оптимизирующее действие на кашель в дальнейшем. Эта особенность реализации терапевтической эффективности препарата давала возможность пациентам с кашлем при ОРВИ выздоравливать без эпизодов вторичных бактериальных осложнений. В данном исследовании отсутствовали нежелательные явления, имеющие значимую связь с исследуемой терапией. Мониторинг лабораторных показателей подтвердил высокий уровень безопасности препарата и возможность его сочетанного применения с препаратами, используемыми в терапии ОРВИ и сопутствующих (фоновых) заболеваний. Пациенты отмечали хорошую переносимость релиз-активного препарата. При этом приверженность к терапии составила 100%.

Сравнение эффективности и безопасности применения релиз-активного препарата и бутамирата цитрата для терапии кашля при ОРВИ проводилось для таблетированной и жидкой лекарственной формы [15, 16]. В 14 исследовательских центрах Российской Федерации с участием 146 детей в возрасте от 3 до 17 лет было проведено сравнительное рандомизированное исследование жидкой лекарственной формы рассматриваемого препарата с бутамирата цитратом [15]. Среди центров, в которых проходило данное исследование, — Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Новосибирский государственный медицинский университет, а также ряд других медицинских вузов и амбулаторно-поликлинические учреждения. Сравнительное изучение эффективности и безопасности нового препарата в таблетках с бутамирата цитратом проведено в 2 центрах: Ярославской государственной медицинской академии и НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова. В исследование был включен 61 ребенок в возрасте от 3 до 10 лет [16].

Установлено, что релиз-активный препарат обладает выраженной противокашлевой эффективностью, прогрессивно снижает интенсивность и степень тяжести дневного и ночного кашля с 1-го дня приема. Противокашлевый эффект препарата при частом сухом дневном и ночном кашле наступает быстро и сопоставим с таковым от приема бутамирата цитрата. При этом рассматриваемый препарат продемонстрировал тенденцию к большей эффективности, чем бутамирата цитрат, и на 3-и, и на 7-е сут терапии, что выразилось значительным улучшением или выздоровлением уже на 3-и сут 90% детей [15]. По окончании семидневного курса лечения снижение интенсивности кашля достигало практически 100% [16].

Благодаря противовоспалительному и противокашлевому эффекту, рассматриваемый комбинированный препарат эффективно лечит непродуктивный кашель, а также способствует его быстрому переходу в остаточный, сокращая период ОРВИ, в течение которого пациента беспокоит сухой раздражающий кашель. Так, переход сухого кашля во влажный к 3-м сут терапии произошел у 66% детей, получавших новый препарат. Его выраженный противовоспалительный эффект проявился у 34% детей к 3-му дню лечения. Это способствовало переходу сухого кашля в остаточный в виде редких эпизодов покашливания [15].

Показано, что релиз-активный препарат уменьшает потребность в муколитической и отхаркивающей терапии при ОРВИ. Отсутствие у рассматриваемого препарата подавления способности откашливать мокроту и влияния на задержку эвакуации воспалительного экссудата позволяет предупреждать развитие вторичных бактериальных осложнений и распространение инфекционно-

воспалительного процесса в респираторном тракте [15]. Препарат оказывает положительное влияние и на выраженность других симптомов ОРВИ, облегчая катаральные явления [15, 17, 18]. Противовоспалительное действие клинически проявляется значимо более быстрым снижением повышенной температуры тела по сравнению с бутамирата цитратом, начиная со 2-х сут лечения [16].

В отмеченных исследованиях новый препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности: нежелательные эффекты отсутствовали у 100% пациентов, на фоне лечения не зарегистрировано отклонений биохимических и общеклинических показателей крови и мочи [15, 17, 18]. Необходимо также отметить, что благодаря своим свойствам, сочетанию терапевтической эффективности с высокой безопасностью релиз-активный препарат имеет высокий индекс эффективности при оценке врачами [14, 16, 18].

Недавно были опубликованы результаты еще одного сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности комбинированного релиз-активного препарата и фенспирида, проведенного на базе Челябинской государственной медицинской академии с участием 54 пациентов с кашлем на фоне острого бронхита [18]. Исследование продемонстрировало, что при лечении острого бронхита новым препаратом имеется ряд существенных клинических преимуществ по сравнению с фенспиридом. Так, например, релиз-активный препарат способствует более существенному, по сравнению с фенспиридом, уменьшению выраженности дневного кашля, а при сопоставимом с фенспиридом действии на продолжительность ночного кашля препарат отличается более существенным влиянием на его выраженность, что значимо для обеспечения полноценного сна пациентов с острым бронхитом. Также отмечено, что он более чем в 2 раза уменьшает кашлевой индекс по сравнению с фенспиридом, что свидетельствует о наличии у препарата значительного терапевтического потенциала при остром бронхите. Релиз-активный препарат обладает высоким индексом, более чем в 3 раза превосходящим таковой фенспирида, по шкале общего впечатления врачей о результатах лечения. В исследовании также подтвержден высокий профиль безопасности релиз-активного препарата с отсутствием у него побочных эффектов, хорошей переносимостью и сочетаемостью с жаропонижающими, деконгестантами и другими симптоматическими средствами для лечения острого бронхита, а также антибиотиками. Кроме того, авторами отмечено, что комбинированный состав релиз-активного препарата для лечения кашля, обеспечивающий его комплексное действие, уменьшает потребность в жаропонижающих средствах, способствуя минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента и уменьшению стоимости лечения [18].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению, при практическом отсутствии противопоказаний рассматриваемый комбинированный противокашлевый препарат рекомендован при продуктивном и непродуктивном кашле и бронхоспазме при острой и хронической патологии дыхательных путей (остром фарингите, ларингите, трахеите, бронхите, хроническом бронхите и других инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей).

Препарат производят как в таблетированной (в виде таблеток для рассасывания), так и в жидкой лекарственной форме (раствор для приема внутрь), специально разработанной для лечения кашля у детей.

Препарат рекомендуется применять по 1–2 таблетке сублингвально или по 1–2 чайной ложки (5–10 мл) 3 раза/сут вне приема пищи до выздоровления с возможностью увеличения кратности приема до 4–6 раз/сут в зависимости от степени тяжести состояния пациента. При применении данного средства, в зависимости от выраженности кашля и тяжести состояния пациента, рекомендуется дифференцированный, индивидуализированный подход к терапии. Так, в случае кратковременных эпизодов кашля, беспокоящих пациента, но не нарушающих его сон, — по 1 таблетке (1 чайной ложке, 5 мл) 3 раза/сут. В случае частого кашля, нарушающего привычную дневную активность пациента и его сон, — по 2 таблетки (2 чайных ложки, 10 мл) 3 раза/сут. В случае тяжелого, изнуряющего кашля, беспокоящего пациента и днем, и ночью, в первые 3 сут можно увеличить число приемов до 6, назначая по 2 таблетки (2 чайных ложки, 10 мл) на прием, а затем перейти на схему 2 таблетки (2 чайных ложки, 10 мл) 3 раза/сут. Минимальная длительность курса — 3 сут, и если кашель купировался, то прием препарата можно завершить. Если кашель сохраняется, то лечение продолжают до того момента, когда кашель перестанет беспокоить пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Релиз-активный препарат позволяет эффективно контролировать кашель, несмотря на клинические различия его вариантов. Препарат эффективен в лечении как сухого, так и продуктивного влажного кашля, что обусловлено воздействием компонентов, входящих в его состав, на различные патогенетические звенья кашлевого синдрома. В клинических исследованиях доказано, что сочетанный механизм действия рассматриваемого комбинированного препарата способствует переводу сухого кашля во влажный, в дальнейшем обеспечивает его прекращение, оказывая как противокашлевый эффект, так и «оптимизируя» кашель (протуссивное действие). Релиз-активный препарат хорошо переносится и сочетается с препаратами, используемыми для лечения ОРИ и фоновой патологии. При этом снижается потребность в муколитиках, отхаркивающих и жаропонижающих препаратах, а также минимизируется риск вторичных инфекционных осложнений. Срок выздоровления при кашле на фоне ОРИ при этом уменьшается. Препарат характеризуется высоким профилем безопасности с отсутствием нежелательных явлений у 100% пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке НПФ «Материя Медика Холдинг».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Б.М. Блохин — участие с докладами в научных мероприятиях компании «Материя Медика Холдинг».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014;186(3):190–199.
- Ключников СО. Лечение кашля при ОРВИ у часто болеющих детей. *Русский медицинский журнал*. 2013;5:1–4.
- Блохин БМ, Лобушкова ИП, Рощина АК, Кузнецов АЮ, Мирзоев ТХ. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей. *РМЖ Педиатрия*. 2015;3:3–7.
- Коровина НА, Заплатников АЛ, Захарова ИН, Овсянникова ЕМ. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. М.: РМАПО. 2007. 48 с.
- Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over the counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.
- Dugina JL, Kheifets IA, Zhavbert ES, Sergeeva SA., Epstein O. Assessment of efficacy of a novel antitussive drug in capsaicin induced cough model in guinea pigs. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Budapest, Hungary*. 2011. P. 30.
- Чурин АА, Фомина ТИ, Ветошкина ТВ, Дубская ТЮ, Ермолаева ЛА, Фёдорова ЕП. Исследование противокашлевых свойств препарата Ренгалин и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина у морских свинок. Сб. материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2013. С. 466–467.
- Жавберт ЕС, Дугина ЮЛ, Эпштейн ОИ. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*. 2014;1:40–43.
- Секирина МА, Тарасов СА, Горбунов ЕА, Борщёва АА, Бабахин АА, Шершакова НН. Новые возможности в терапии бронхиальной астмы с использованием препаратов, содержащих релиз-активные антитела. Сб. материалов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина». Уфа. 2013. С. 108–109.
- Myslivetc M, Tarasov S, Khaïtov M, Epstein O. Management of allergen induced bronchial asthma and virus induced asthma exacerbation using release active rabbit polyclonal antibodies. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. *Cape Town, South Africa*. 2014. Vol. 155 (Suppl. 1). P. 345.
- Бабахин АА, Шершаков НН, Шиловский ИП, Козьмин ЛД, Хаитов МР. Терапевтическая эффективность ренгалина на экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы у мышей. Сб. материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2013. С. 286–287.
- Агафонов ВИ, Бельский ЮП, Дугина ЮЛ, Сергеева СА, Эпштейн ОИ. Экспериментальное исследование механизмов действия прогистама. Тез. докл. XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2005. С. 630–631.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139(2):267–284.
- Акопов АЛ, Александрова ЕБ, Илькович ММ, Петров ДВ, Трофимов ВИ. Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60:19–26.
- Гепле НА, Кондюрина ЕГ, Галустьян АН, Пак ТЕ, Бальцеревич НБ, Жиглинская ОВ, Камаев АВ, Лазарева СГ, Лалэко СЛ, Мельникова ИМ, Михайлова ЕВ, Перминова ОА, Сабитов АУ, Спиваковский ЮМ. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(5–6):16–24.
- Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. ЮЛ Мизерницкого, АД Царегородцева. М. 2014. Вып. 14. С. 95–99.
- Малахов АБ. Ренгалин: новое решение проблемы кашля при острых респираторных инфекциях. *Практика педиатра*. 2015; 28–31. URL: http://medi.ru/doc/j01151128_31.htm (дата обращения: 14.12.2015).
- Игнатова ГЛ. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение. URL: [http://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhem-terapii-na-techenie-zabolevaniya/](http://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhem-terapii-na-techenie) (дата обращения к источнику: 15.01.2016).

DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1507

И.Н. Захарова¹, Т.Э. Боровик^{2, 3}, Е.Б. Мачнева¹, Л.Л. Степурина¹, О.В. Осипенко⁴, Н.Г. Звонкова^{2, 3}, Ю.А. Дмитриева¹, Н.Н. Семёнова²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Российская Федерация

Каши в питании детей раннего возраста: что лучше — промышленного выпуска или домашнего приготовления?

Контактная информация:

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

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев-панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 25.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

В статье представлены данные об особенностях назначения злакового прикорма детям раннего возраста. Подчеркнута необходимость использования каш промышленного производства в питании детей раннего возраста. Анализируются данные о пищевой ценности и химическом составе наиболее популярных в Российской Федерации гречневой и овсяной каши, а также преимущества каши в качестве первого прикорма ребенка первого года жизни. Даны характеристики различных каш промышленного производства для детского питания, назначаемых здоровым детям: сухих инстантных, готовых жидких и каш типа «мюсли». Приведены обоснования для назначения каш при отдельных патологических состояниях — пищевой аллергии, непереносимости коровьего молока, целиакии, нарушениях пищеварения, а также сведения о пищевой ценности молочных и безмолочных каш.

Ключевые слова: дети, продукты прикорма, каши, пищевая аллергия, целиакия, пребиотики, козье молоко.

(Для цитирования: Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Мачнева Е.Б., Степурина Л.Л., Осипенко О.В., Звонкова Н.Г., Дмитриева Ю.А., Семёнова Н.Н. Каши в питании детей раннего возраста: что лучше — промышленного выпуска или домашнего приготовления? *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (1): 105–108. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1507)

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы организации рационального питания детей раннего возраста в связи с достижениями современной медицинской науки и практики не только не отходят на второй план, но и нередко становятся все острее, порождая новые проблемы. В ходе научных исследований развенчиваются старые мифы о детском питании,

возникают новые теории. Так, современная концепция «пищевого программирования» указывает на то, что характер питания в периоде внутриутробного развития и первые 2 года жизни ребенка, влияя на интенсивность и особенности обмена веществ, определяет предрасположенность к развитию ряда форм патологии — в первую очередь, ожирения, гипертонической болезни,

I.N. Zakharova¹, T.E. Borovik^{2, 3}, Ye.B. Machneva¹, L.L. Stepurina¹, O.V. Osipenko⁴, N.G. Zvonkova^{2, 3}, Yu.A. Dmitrieva¹, N.N. Semyonova²

¹ Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russian Federation

Cereals in Young Child Feeding: Which Is Better — Manufactured or Homemade?

The article presents data on the peculiarities of the prescription of cereal complementary feeding for young children. It is emphasized the importance of manufactured cereals in young child feeding. The article analyzes data on the nutritional value and chemical composition of the most popular buckwheat and oatmeal porridge in the Russian Federation, as well as the benefits of cereal as the first complementary feeding for an infant. The characteristics of the different manufactured cereals for infant feeding prescribed to healthy children are given: dry instant, ready-to-use liquid, and fruit and grain cereals. The article also presents the rationale for the prescription of cereals at certain pathological conditions — food allergy, cow's milk protein intolerance, celiac disease, digestive problems, as well as information about the nutritional value of milk and dairy-free cereals.

Key words: children, complementary feeding products, cereals, food allergy, celiac disease, prebiotics, goat's milk.

(For citation: Zakharova I.N., Borovik T.E., Machneva Ye.B., Stepurina L.L., Osipenko O.V., Zvonkova N.G., Dmitrieva Yu.A., Semyonova N.N. Cereals in Young Child Feeding: Which Is Better — Manufactured or Homemade? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (1): 105–108. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1507)

сахарного диабета 2-го типа, аллергических болезней и др. [1]. Особенно важно помнить об этом в переходные периоды жизни младенца, например во время замены по каким-либо причинам грудного вскармливания на искусственное, а также при введении продуктов прикорма. В первом случае возникает вопрос о подборе оптимальной для ребенка адаптированной детской молочной смеси, во втором — об определении подходов к организации прикорма и сроков его назначения.

С учетом современных международных тенденций развития детской нутрициологии Союзом педиатров России при участии ведущих отечественных педиатров, диетологов, организаторов здравоохранения был создан отечественный нормативный документ — «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2009). В этом документе сформулированы основополагающие принципы организации прикорма детям первого года жизни [2]. Вместе с тем подчеркивается, что в каждом конкретном случае решение о введении, например, первого прикорма, должно быть строго индивидуализировано, и в конечном итоге ответственность за правильное питание малыша ложится на плечи участкового педиатра. Именно врач, исходя из индивидуальных особенностей развития ребенка и состояния его здоровья, совместно с матерью принимает решение о сроке и последовательности введения прикорма конкретному ребенку.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВВЕДЕНИЮ ПРИКОРМА ЗДОРОВЫМ И БОЛЬНЫМ ДЕТЯМ

Эксперты комитета по питанию ESPGHAN пришли к заключению, что, с позиций современной доказательной медицины, отсутствуют преимущества назначения продуктов прикорма в определенной последовательности [3]. В частности, вопрос о выборе первого блюда прикорма — каши или овощного пюре — решается педиатром индивидуально, на основании оценки общего состояния здоровья ребенка и функциональных особенностей его органов и систем (нутритивного статуса, особенностей выделительной, пищеварительной и нервной системы).

Во многих странах мира, включая Россию, каша является одним из первых продуктов прикорма на первом году жизни. Злаки в целом всегда играли традиционно большую роль в рационе жителей нашей страны, как и большинства стран Северной и Восточной Европы. Во-первых, климатические условия благоприятствовали выращиванию большинства зерновых культур, во-вторых, суровый климат на большей территории нашей страны определял необходимость потребления высокоэнергетического питания. Каши, благодаря их высокой калорийности и питательной ценности, являются достаточно сытным продуктом [4, 5].

При неустойчивом стуле, железодефицитных состояниях, сниженном нутритивном статусе целесообразно введение в качестве первого продукта прикорма каш промышленного выпуска, обогащенных железом и другими эссенциальными микроэлементами и витаминами; детям с избыточным питанием, а также при склонности к запорам прикорм начинают с овощного пюре [6].

ПИЩЕВАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЗЛАКОВЫХ КУЛЬТУР

Традиционно в России популярны гречневая и овсяная каши. Гречневую кашу часто назначают детям в качестве первого прикорма, овсяную рекомендуется вводить несколько позже. Оба этих злака обладают высокой пищевой ценностью.

Одним из наиболее ценных зерновых продуктов в питании детей раннего возраста является гречневая каша, содержащая значительное количество растительных белков, богатых эссенциальными аминокислотами, углеводов (крахмал — около 75%, клетчатка — до 2%). Жировой компонент гречи составляют насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты (пальмитиновая и олеиновая).

Жирорастворимый витамин Е, которым богата гречневая крупа, благодаря антиоксидантным свойствам, позволяет крупе хорошо сохраняться. Гречневая крупа отличается высоким содержанием микроэлементов: калия, железа, магния, меди, цинка и витаминов В₂, РР [4, 7].

Овсяная крупа обладает высокой питательной ценностью и богата углеводами; крахмала в ней существенно меньше (62,2%), чем в других крупах, но относительно больше пищевых волокон (8,0%). Белковый состав овсяной крупы близок к таковому гречневой. Белки овсяной крупы содержат все незаменимые аминокислоты, в т.ч. метионин, необходимый для функционирования центральной нервной системы ребенка [7]. Благодаря относительно высокому содержанию жира (около 7%), кашу на основе овсяной крупы можно рекомендовать пациентам с недостаточной массой тела.

Преимущества каш в качестве первого прикорма состоят в следующем:

- они близки к молоку по консистенции и органолептике, удобны при переходе от женского молока к твердой пище;
- высокая питательная ценность каш способствует быстрому и длительному насыщению младенца, а также значительной прибавке массы тела при сниженном нутритивном статусе;
- каши — важный источник углеводов, пищевых волокон, белков растительного происхождения, микро-нутриентов [6].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время специалисты в области детского питания сходятся во мнении, что детям первого года жизни целесообразно назначать каши для детского питания промышленного выпуска. Это связано с высоким качеством и безопасностью сырья и других компонентов, используемых для производства детских каш, гарантированной химической и микробиологической безопасностью продукта, стабильным химическим составом, их обогащением витаминно-минеральным комплексом, пре- и пробиотиками [4]. Кроме того, широкий ассортимент каш промышленного производства позволяет индивидуально подобрать оптимальный злаковый прикорм для каждого ребенка в зависимости от возраста и состояния его здоровья.

Каши отличаются по пищевой ценности (содержанию макро- и микронутриентов) и калорийности в зависимости от вида злака, из которого они изготовлены, и от дополнительных добавок, входящих в их состав (табл.).

Детские каши промышленного выпуска могут быть сухими, жидкими, типа «мюсли» (рис.).

При назначении того или иного вида каши ребенку в первую очередь следует учитывать его возраст. Если каша выбрана в качестве первого прикорма, необходимо отдать предпочтение безглютеновым монокомпонентным крупам, обладающим минимальными аллергенными свойствами — гречневой и рисовой. Эти каши можно назначать с четырехмесячного возраста. Здоровым детям назначают как молочные, так и безмолочные каши. Последние разводят грудным молоком или детской адаптированной молочной смесью, получаемой ребенком [5]. После 5 мес ассортимент каш расширяют: вводят

Таблица. Характеристика детских каш промышленного выпуска

Распределение	Особенности состава
По числу входящих в состав круп	Монокомпонентные Мультизлаковые
По присутствию детской молочной смеси или молока (коровьего, козьего)	Безмолочные Молочные
По наличию глютена	Безглютеновые (гречневая, рисовая, кукурузная, пшеничная) Глютеносодержащие (манная, овсяная, перловая, ячневая)
По добавлению фруктовых, овощных и других компонентов	Порошки ягод, фруктов; овощей; орехов; меда; какао; травы
По обогащению функциональными компонентами	С витаминно-минеральными добавками С пребиотиками С пробиотиками С длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами

Рис. Детские каши промышленного выпуска



кукурузную, глютеносодержащие каши (пшеничная, овсяная, манная). После 6 мес разрешено вводить многокомпонентные каши из смеси 3 и более злаков, в т.ч. пшено (не более 18% по отношению к массе продукта). В возрасте старше 9 мес рацион еще более расширяется за счет каш типа «мюсли» с фруктовыми и другими наполнителями [4, 5].

Следует подчеркнуть, что сказанное выше относится к назначению злакового прикорма здоровым детям. Особое внимание уделяют назначению прикорма детям, склонным к развитию пищевой аллергии. В этом случае необходимо отдавать предпочтение гипоаллергенным монокомпонентным кашам (гречневой, рисовой, кукурузной), которые не содержат в своем составе молока, сахара, фруктовых и овощных добавок [4, 6].

При наличии у ребенка любой формы непереносимости молока (аллергии к белкам коровьего молока, лактазной недостаточности, галактоземии, острых кишечных инфекций) показано назначение строго безмолочных каш.

Белок коровьего молока — самый частый аллерген, вызывающий у детей первого года жизни явления пищевой непереносимости. Аллергия к белкам коровьего молока встречается у 1,5–2% младенцев грудного возраста на искусственном и у 0,5% детей на естественном вскармливании [6, 8].

Пожизненное назначение безглютеновых каш показано при обнаружении у ребенка целиакии (глютеновой энтеропатии). Целиакия относится к аутоиммунным заболеваниям, развивающимся у людей с генетически обусловленной непереносимостью белков (проламинов) некоторых злаков — глина пшеницы, секалина ржи, хордеина ячменя и, возможно, авенина овса. При целиакии под воздействием токсичных белков злаков (обобщенно обозначаемых термином «глютен») поражается слизистая оболочка тонкой кишки вследствие развития Т-клеточноопосредованной атрофической энтеропатии [6]. Больным, страдающим целиакией, разрешены только гречневая, рисовая, пшеничная и кукурузная каши.

В случае наличия у ребенка склонности к запорам также следует осторожно подходить к выбору злакового прикорма: не рекомендуется назначать каши с высоким содержанием крахмала (рисовую); предпочтительными будут каши, богатые клетчаткой (гречневая, кукурузная, овсяная) и обогащенные пребиотиками. При наличии неустойчивого стула, напротив, показано использование рисовой каши [6].

Дети, недостаточно прибавляющие в массу тела, нуждаются в высококалорийном питании, поэтому для них лучше выбирать каши с повышенной энергетической ценностью, например манную или овсяную. При этом молочные каши обладают значительно большей питательной ценностью, чем безмолочные.

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МОЛОЧНЫХ КАШ

В качестве основы молочных каш в течение многих лет используют коровье молоко. В последние годы расширение рынка молочных продуктов и появление современных технологий по переработке козьего молока позволили получить новую линейку продуктов на его основе.

С давних лет козье молоко широко применяли в питании не только здоровых, но и ослабленных, часто болеющих детей. Считалось, что козье молоко обладает рядом полезных свойств: усваивается значительно быстрее коровьего, обладает бактерицидными свойствами [9].

Белковый состав козьего молока представлен казеином и сывороточными белками в примерном соотношении 75:25 [10]. Козье молоко легче переваривается в желудке младенца за счет преобладания в составе белка β-казеина и более низкого уровня α₁-казеина по сравнению с коровьим. Такое соотношение белков позволяет трипсину более эффективно расщеплять казеин козьего молока, что ведет к формированию пористого творожистого казеинового сгустка и более легкому его усвоению [10, 11].

Козье молоко отличается от коровьего и по аминокислотному составу: оно содержит больше таких аминокислот, как лизин, тирозин, цистин, имеет более сложный набор нуклеотидов и большее количество таких свободных аминокислот, как таурин, глицин и глутаминовая кислота [11, 12]. Тканевые гормоны, содержащиеся в козьем молоке, благоприятно влияют на пролиферацию клеток кишечника и способны оказывать регулирующее действие на иммунную систему ребенка [10].

Жировая фракция козьего молока отличается большим содержанием насыщенных и отдельных полиненасыщенных жирных кислот (α -линоленовой и линолевой) в сравнении с коровьим молоком [13–15]. Основная часть всех жиров козьего молока — триглицериды — представлена в виде жировых глобул. Являясь высокодисперсной по жиру смесью, козье молоко легкодоступно для липолитических ферментов человека, чем обусловлена его более легкая усвояемость [14].

По физико-химическим свойствам козье молоко за счет более высоких массовых долей жира и белка превосходит коровье, при этом калорийность козьего молока выше по сравнению с коровьим и в среднем составляет 65 ккал/100 г, а коровьего — 60 ккал/100 г [13, 14].

Отличительным свойством козьего молока является его минеральный состав. Так, по содержанию кальция, железа, калия, меди и марганца оно превосходит коровье. При этом особенностью козьего молока является относительно высокий уровень абсорбции железа в кишечнике, который составляет 30%, тогда как у коровьего — только 10% [12, 13]. Для сравнения, железо из грудного молока усваивается на 20–50% (в зависи-

мости от обеспеченности им ребенка) [2]. Витаминный состав козьего молока превосходит коровье по содержанию витаминов А (в 2,5 раза) и С (в 1,5 раза), никотиновой кислоты (в 3 раза) [12, 13].

Все это дает основания считать, что козье молоко является полноценной альтернативой коровьему и может использоваться в качестве молочной составляющей детских каш промышленного выпуска. Примером могут служить детские молочная каши Bebi Premium «Овсяная с козьим молоком, обогащенная пребиотиками» и Bebi Premium «Гречневая с козьим молоком, обогащенная пребиотиками» (Дрога Колинска, Словения). Введение козьего молока в состав этих каш существенно повышает их питательную ценность, поскольку молоко — важный дополнительный источник легкоусвояемого белка, жира, кальция, витаминов. Функциональные свойства каш обеспечиваются их обогащением пребиотиками (олигофруктоза, инулин), витаминами и минеральными веществами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каша — важный продукт питания детей раннего возраста, обладающий высокой пищевой ценностью, богатым витаминно-минеральным составом, хорошими вкусовыми качествами. При назначении ребенку злакового прикорма следует использовать индивидуальный подход: выбирать кашу, которая максимально ему подходит в определенном возрастном периоде и соответствует состоянию здоровья. Широкий ассортимент детских каш промышленного выпуска в настоящее время позволяет выбрать наиболее оптимальную по составу кашу как для здоровых детей, так и для детей с различной патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке АО «Дрога Колинска».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Дмитриева ЮА, Гордеева ЕА, Суркова ЕН, Мачнева ЕБ. Современные подходы к адаптации детских молочных смесей (часть 1). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;58(4):96–107.
- Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России. 2011. 68 с.
- Birch EE, Khoury JC, Mitmesser SH, Harris CL, Berseth CL, Scalabrin D. Impact of early nutrition on resistance to common respiratory infections and allergic illnesses in the first 3 years of life. Presented at World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2008. *Brazil*. Abstract P0833.
- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Степурина ЛЛ, Осипенко ОВ, Звонкова НГ, Дмитриева ЮА, Бушуева ТВ, Мачнева ЕБ. Продукты промышленного производства на зерновой основе в питании детей раннего возраста. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2013. 62 с.
- Захарова ИН, Дмитриева ЮА. Каша — важнейший вид прикорма у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(4):116–120.
- Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. ТЭ Боровик, КС Ладодо. М.: МИА. 2015. 720 с.
- Скурихин ИМ, Тутельян ВА. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. М.: ДелиПринт. 2008. С. 144–145.
- Боровик ТЭ, Ладодо КС, Рославцева ЕА, Ревякина ВА, Семёнова НН, Скворцова ВА, Макарова СГ, Лукоянова ОЛ. Современные взгляды на организацию прикорма детей с пищевой аллергией. *Вопросы детской диетологии*. 2003;1(1):79–82.
- Козырева СЮ, Шманова ИН. О пользе козьего молока. В сб. материалов международно-практической конференции «Технология и продукты здорового питания». Саратов. 2007. С. 62.
- Боровик ТЭ, Семёнова НН, Лукоянова ОЛ, Звонкова НГ, Скворцова ВА, Захарова ИН, Степанова ТН. О возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):1–8.
- Скидан ИН, Гуляев АЕ, Казначеев КС. Жировые глобулы как детерминанты пищевой биологической ценности козьего молока. *Вопросы питания*. 2015;84(2):81–95.
- Симоненко СВ, Лесь ГМ, Хованова ИВ, Головач ТН, Гавриленко НВ. Особенности козьего молока как сырья для продуктов детского питания. *Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук*. 2010;1:84–87.
- Пелевина ГА, Артёмов ЕС, Потимко ЕВ. Сравнительная характеристика коровьего и козьего молока. *Вестник Воронежского государственного аграрного университета*. 2010;4(27):83–86.
- Шувариков АС, Алёшина МН, Осипов ЮС. Оценка молока разного происхождения как сырья для детского питания. *Овцы, козы, шерстяное дело*. 2013;1:38–39.
- Шувариков АС, Цветкова ВА, Пастух ОН. Оценка коровьего, козьего и верблюжьего молока на аллергенность. *Овцы, козы, шерстяное дело*. 2014;4:31–33.

От редакции:

Уважаемые коллеги! Мы рады представить Вашему вниманию новую рубрику журнала, в которой будем делиться результатами интересных зарубежных исследований из разных областей педиатрии, сопровождая их комментариями наших специалистов. В настоящем выпуске предлагаем ознакомиться с результатами исследования (даны в виде перевода аннотации к статье) под названием «Effectiveness of Patient Choice in Nonoperative vs Surgical Management of Pediatric Uncomplicated Acute Appendicitis», опубликованного в открытом доступе в журнале *JAMA Surg.* в декабре 2015 г. Doi:10.1001/jamasurg.2015.4534

P.C. Minneci^{1, 2}, J.B. Mahida^{1, 2}, D.L. Lodwick^{1, 2}, J.P. Sulkowski^{1, 2}, K.M. Nacion¹, J.N. Cooper¹, E.J. Ambeba¹, R.L. Moss^{1, 2}, K.J. Deans^{1, 2}

¹ Центр исследования результатов хирургического вмешательства, НИИ национальной детской больницы, Колумбус, штат Огайо, США

² Отделение хирургии, Национальная детская больница, Колумбус, штат Огайо, США

Эффективность выбора пациентом между консервативным и хирургическим способом лечения неосложненного острого аппендицита у детей

Актуальность. Имеющиеся доказательства позволяют считать, что консервативное лечение неосложненного аппендицита безопасно. Однако суммарная эффективность лечения детей определяется сочетанием медицинских исходов с ожиданиями как самих пациентов, так и членов их семьи.

Цель исследования. Определить эффективность¹ выбора пациентом между консервативным и хирургическим способами лечения неосложненного острого аппендицита у детей.

Дизайн, условия и участники исследования. Проведено проспективное когортное исследование среди детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с острым неосложненным аппендицитом. Исследование проводили на базе отдельно взятой высокоспециализированной детской больницы скорой неотложной помощи в период с 1 октября 2012 по 6 марта 2013 г. Пациенты и члены их семей подтверждали свое участие в исследовании информированным согласием, выбирая между консервативным способом лечения и неотложной аппендэктомией.

Вмешательства. Неотложная аппендэктомия так же, как и консервативное лечение, подразумевает наблюдение в стационаре в течение по крайней мере 24 ч с введением антибиотиков внутривенно и, при улучшении симптомов, завершение лечения курсом приема антибиотиков в течение 10 сут.

Основные исходы. Основным (первичным) исходом считали случаи (частоту) консервативного лечения, не потребовавшие оперативного вмешательства в течение 1 года после включения в исследование. В качестве дополнительных (вторичных) исходов анализировали частоту случаев осложненного аппендицита, число дней,

в течение которых пациент имел ограничения жизнедеятельности (disability days), а также расходы на медицинские услуги в сравниваемых группах (консервативное лечение в сравнении с хирургическим).

Результаты. В исследовании приняли участие 102 пациента; 65 пациентов/семей выбрали аппендэктомию [медиана возраста пациентов 12 лет; межквартильный размах — 9–13 лет; 45 (69%) пациентов мужского пола], 37 пациентов/семей выбрали консервативное лечение [возраст 11 (10–14) лет; 24 (65%) пациента мужского пола]. Исходные характеристики групп не различались. Основным исход исследования в группе консервативного лечения был достигнут в 89% случаев (95% ДИ 75–97) по истечении 30 сут (33 из 37 детей) и в 76% (95% ДИ 59–88) — по истечении 1 года (28 из 37 детей). Частота случаев осложненного аппендицита составила 2,7% в группе консервативного лечения (1 из 37 детей) и 12,3% — в группе с хирургическим вмешательством (8 из 65 детей; $p = 0,150$). По прошествии 1 года дети из группы консервативного лечения имели меньше дней ограничения жизнедеятельности, чем дети из группы с хирургическим вмешательством [Me 8 (5–18) и 21 (15–25) день, соответственно; $p < 0,001$]. Ниже в группе консервативного лечения были и расходы, связанные с лечением основного заболевания и уходом за пациентами [Me 4219 (2514–7795) и 5029 (4596–5482) долл. США, соответственно; $p = 0,010$].

Выводы и клиническая значимость. При согласии семьи консервативное лечение является эффективным способом лечения детей с неосложненным острым аппендицитом, характеризуется меньшим риском осложнений при меньшей стоимости лечения по сравнению с хирургическим вмешательством.

¹ **Эффективность** (англ. *effectiveness*) в эпидемиологии есть мера того, насколько вмешательство, процедура, метод лечения или услуга, будучи применены в обычных условиях, достигают того, для чего это делалось в отношении определенной группы людей (ред. в рамках экспериментального исследования); показатель того, насколько то или иное медицинское вмешательство выполняет свою задачу (Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж. М. Ласта. М. 2009. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/lib/books/epid_dict.pdf)

Комментарий Д.А. Морозова к статье «Эффективность выбора пациентом между консервативным и хирургическим способом лечения неосложненного острого аппендицита у детей»

Контактная информация:

Морозов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (499) 134-13-17, e-mail: damorozov@list.ru

Статья поступила: 21.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Необходимо отметить, что желание провести лечение острого аппендицита без хирургического вмешательства сопровождается медицину начиная с первой аппендэктомии Т. Мортон (Tomas G. Morton) в 1887 г. В рамках европейских и мировых форумов на страницах научной печати периодически появляются работы, свидетельствующие о позитивном опыте консервативного лечения острого аппендицита. Но развития данное направление не получает. Почему?

Авторы основывают свои суждения на проспективном анализе лечения 45 детей в возрасте от 7 до 17 лет с так называемым неосложненным острым аппендицитом, большая часть из которых находилась под наблюдением в течение 1 года. Комплекс диагностики острого аппендицита включал клинический осмотр врачом-хирургом, анализ лейкоцитоза, сонографию или компьютерную томографию. Из исследования исключили пациентов с вариантами перитонита, признаками перфорации и флегмоны отростка, его расширения свыше 1,1 см, периаппендикулярных осложнений, наличием калового камня в просвете отростка, гиперлейкоцитоза: т.е., в соответствии с отечественными представлениями, под наблюдением находились пациенты с признаками «простого катарального аппендицита». Следует отметить, что классически острый аппендицит у детей развивается до деструктивных форм в течение ~24 ч, поэтому когорты пациентов с катаральными формами, имевшая боль в животе дольше 1 сут (до 48 ч, по данным авторов), требует уточнения относительно правомочности диагноза.

Понятно, что полученные авторами результаты подкупают любого доктора возможностью вылечить ребенка без операции, но, к сожалению, в статье, на мой взгляд, не получил объяснения ряд принципиальных позиций. Во-первых, отсутствие морфологического подтверждения диагноза «Острый аппендицит» в группе неоперированных детей формально не позволяет проводить дискуссию

о лечении именно этого заболевания. Критерии неинвазивной диагностики весьма относительно, не обладают полной достоверностью и специфичностью; более того, до сих пор совершенно не ясно, является ли «катаральный аппендицит» самостоятельной нозологической единицей или первой стадией «деструктивного аппендицита». Посыл антибиотикотерапии в лечении острого аппендицита также сомнителен, т.к. в генезе деструктивных форм первостепенную роль играют нарушение кровоснабжения отростка и тромбоз веточек аппендикулярной артерии, а не инфекция. Далее, всем хирургам хорошо известны ситуации, когда выполнение аппендэктомии технически осложняется патологической фиксацией отростка «старыми спайками», его изгибами, прикреплением забрюшинно и позади слепой кишки. Наличие таких морфологических изменений свидетельствует о предшествовавших атаках «катарального аппендицита», которые самостоятельно купировались, но привели к патологической фиксации отростка. Мы не можем исключить, что консервативное лечение «неосложненного аппендицита» аналогично приведет к первичному стиханию воспаления и последующему формированию спаек вокруг отростка, что в свою очередь может стать причиной быстрой прогрессии деструктивного аппендицита у данного пациента через годы. Наблюдение детей после успешной консервативной терапии длительностью 1 год, к сожалению, не может исключить такого развития событий.

Складывается впечатление, что подобные работы играют свою роль в понимании и совершенствовании стартовой терапии острого аппендицита в тех случаях, когда квалифицированная хирургическая помощь по тем или иным причинам невозможна. Для окончательных выводов необходимы тщательные многолетние научные исследования, выполненные многими коллективами. Сегодня нельзя рекомендовать пересмотр стратегии лечения острого аппендицита у детей, понимая неоднозначность трактовки полученных фактов.

Комментарий Е.Ю. Дьяконовой к статье «Эффективность выбора пациентом между консервативным и хирургическим способом лечения неосложненного острого аппендицита у детей»

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-14-55, e-mail: rytella@mail.ru

Статья поступила: 17.01.2016 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Изучение консервативных методов лечения неосложненных форм аппендицита, несомненно, является важным и перспективным направлением в медицине. Острый аппендицит может возникнуть в любой момент. Бывают ситуации, когда провести оперативное лечение не представляется возможным в силу различных обстоятельств (отсутствие специальных инструментов, операционного блока или хирурга, пребывание заболевшего ребенка вдали от специализированного стационара и т.д.). В подобных случаях может быть применена консервативная терапия как единственный вариант помощи заболевшему ребенку или замедления прогрессирования острого состояния до обращения в стационар. В других случаях использование консервативной терапии — это сомнительный метод выбора. Антибактериальная терапия приводит к купированию воспалительного процесса в червеобразном отростке, переводя его в стадию так называемого хронического аппендицита. Это в последующем также потребует хирургического лечения, о чем свидетельствуют данные, представленные в статье.

Остаются сомнительными и методы диагностики при постановке диагноза неосложненного острого аппендицита. Ни одно из современных лабораторных или инстру-

ментальных исследований, кроме лапароскопии, не дает 100% ответа по поводу воспаления в аппендиксе. Сердце оперирующего хирурга всегда беспокоит, когда во время операции обнаруживается катаральный червеобразный отросток. В хирургической практике выявление минимальных воспалительных изменений в аппендиксе заставляет хирурга продолжать диагностический поиск причины боли в животе у ребенка. Катаральный аппендицит (неосложненный) не дает клинической картины острого живота у ребенка. Также остается дискуссионным вопрос о необходимости аппендэктомии при диагностировании катарального аппендицита.

Что касается экономической эффективности, то применение методов современной эндоскопической хирургии в лечении острого аппендицита демонстрирует отличные результаты. Так, пребывание ребенка в стационаре не превышает 3–5 сут, антибактериальная терапия проводится коротким курсом либо однократно, в рамках предоперационной подготовки.

Таким образом, с учетом отсутствия на современном этапе достоверных неинвазивных методов исследования лапароскопия остается «золотым стандартом» в диагностике любой формы острого аппендицита, о чем свидетельствуют многочисленные работы в этой области.

CoMiSS — инструмент, позволяющий повысить осведомленность о симптомах аллергии на белок коровьего молока и оценить их эволюцию

Москва, 13 января 2016 г. Подразделение клинического питания Nestlé Health Science представило CoMiSS — инструмент, призванный повысить уровень осведомленности и знаний медицинских работников о наиболее распространенных симптомах аллергии к белкам коровьего молока.

В сентябре 2014 г. в Брюсселе в рамках научного семинара, организованного Nestlé Health Science на базе педиатрического отделения Брюссельского свободного университета (Free University of Brussels), состоялся научный семинар, на котором клиницисты-эксперты разных стран в области детской гастроэнтерологии и аллергологии провели анализ тематической литературы и обсудили преимущества использования для врачей первичного звена шкалы оценки симптомов, ассоциирующихся с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ). CoMiSS — это оценочная шкала, которая учитывает кожные, желудочно-кишечные и респираторные симптомы. Шкала разрабатывалась как инструмент для повышения уровня осведомленности о симптомах, связанных с аллергией к белкам коровьего молока. Инструмент CoMiSS может быть использован и для количественной оценки эволюции симптомов на фоне лечения, однако не является средством диагностики аллергии к молочным белкам, а его применение не заменяет проведения других диагностических исследований.

В условиях отсутствия специфического диагностического теста для выявления АБКМ (за исключением провокационной пробы) оценочная шкала CoMiSS помогает распознать симптомы, связанные с аллергией к белкам коровьего молока.

Инструмент CoMiSS был одобрен экспертной группой из 11 врачей с многолетним опытом в диагностике и лечении детей с аллергическими или гастроэнтерологическими заболеваниями.

Опубликованный в 2015 г. в Acta Paediatrica отчет* о работе семинара, посвященного разработке инструмента для распознавания и оценки симптомов, связанных с употреблением коровьего молока, у детей младше-

го возраста (CoMiSS), позволяет определить количество симптомов и оценить их тяжесть, помогая свести к минимуму ошибки в диагностике АБКМ.

Предварительные данные клинических исследований с использованием CoMiSS показывают, что прогностическая ценность этого инструмента достигает 80%. CoMiSS предназначен к использованию медицинскими работниками первичного звена, которые зачастую не располагают достаточным количеством времени и нуждаются в простом и удобном инструменте быстрой оценки.

12–14 февраля 2016 г. инструмент CoMiSS будет также представлен широкому кругу педиатров в ходе симпозиума подразделения клинического питания Nestlé Health Science «Современные подходы в диагностике и ведении АБКМ» в рамках XVIII Конгресса педиатров России. Во время симпозиума будут освещены следующие темы:

1. Оценочный инструмент CoMiSS и его роль в ведении пациентов с АБКМ

Лектор Геннадий Айзикович Новик, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО (Санкт-Петербург);

2. Дифференциальный подход в лечебном питании детей первого года жизни с пищевой аллергией

Лектор Александр Николаевич Пампура, докт. мед. наук, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва);

3. Компоненты лечебных гидролизатов. Что важно знать клиницисту?

Лектор Светлана Геннадиевна Макарова, докт. мед. наук, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Москва).

* Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninck C, Shah N, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Von Berg A. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatrica. 2015. doi: 10.1111/apa.12902.