

# Педиатрическая фармакология



Союз педиатров России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

### Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;  
Чумакова О.В., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;  
Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

### Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н., Алексеева А.А.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

### Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@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**

### Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф.

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Белоусов Ю.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

Бочков Н.П. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Вавилова В.П. (Кемерово), д.м.н., проф.

Волков А.И. (Нижегород), д.м.н., проф.

Вялкова А.А. (Оренбург), д.м.н., проф.

Гарашенко Т.И. (Москва), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Германия), проф.

Горелко Т.И. (Кичинево, Молдова), к.м.н., доцент

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.

Жерносек В.Ф. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф.

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ефимова А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), д.м.н., проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Карпунин Е.В. (Казань), к.м.н., доцент

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.

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

Коновалова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН

Лукушкина Е.Ф. (Нижегород), д.м.н., проф.

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

Макарова И.В. (Санкт-Петербург), к.м.н., доцент

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Азербайджан), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Постников С.С. (Москва), д.м.н., проф.

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Сидоренко И.В. (Москва), к.м.н., доцент

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Скрипченко Н.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатский Ю.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Тимофеева А.Г. (Москва), к.м.н., доцент

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шилев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

### Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



Союз педиатров России

Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 11.03.2002 г. Перерегистрирован 15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-22767.

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «ДЕПО», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1.

Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

## СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**  
5 Л.С. Намазова-Баранова
- ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**  
Ф.Ч. Шахтактинская, М.Г. Галицкая
- 6 **ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕВОЧЕК И ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА**
- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ**  
О.В. Карнеева
- 10 **ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**  
О.В. Быкова, Т.В. Сидоренко, А.Н. Платонова, Н.В. Гольцова, Л.М. Кузенкова, А.Н. Бойко
- 14 **ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА 1А ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ — ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ**  
М.А. Жарких, С.В. Яблонский, М.А. Мокронослова
- 20 **ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОТРИЕНОВ И АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
Г.Д. Алеманова
- 30 **ГИПОКСИГИПОБАРОТЕРАПИЯ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО И ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**  
О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, В.Н. Копейкин, Л.В. Коркоташвили
- 34 **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СОРБЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ**  
О.С. Логачёва, О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, А.Е. Пальцева, Л.А. Рыжкова, И.В. Широкова
- 38 **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ — АРТЕРИОГРАФИЯ**
- ЛЕКЦИЯ**  
О.А. Громова
- 42 **ПРОФИЛАКТИКА ГИПОВИТАМИНОЗОВ У ШКОЛЬНИКОВ**
- ПО МАТЕРИАЛАМ 4-ГО ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ**  
Л. Темими
- 48 **ВЛИЯНИЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ НА ЗДОРОВЬЕ ОБЩЕСТВА**  
Л. Темими
- 55 **ВЛИЯНИЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ НА ЗДОРОВЬЕ ОБЩЕСТВА (ОРИГИНАЛЬНАЯ ВЕРСИЯ ВЫСТУПЛЕНИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ)**
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**  
Т.В. Турти, Л.К. Катосова, Л.С. Намазова-Баранова, В.В. Волкова, Ф.Ч. Шахтактинская
- 61 **КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**  
И.Н. Лыткина, В.А. Писарева, Т.Н. Иваненко, И.Л. Шаханина
- 65 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**  
А.В. Малкоч, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская
- 70 **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА**  
В.Н. Копейкин, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, И.И. Цалолыхина
- 76 **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НЕДЕРЖАНИЕ КАЛА У ДЕТЕЙ (ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ)**  
У.К. Гаджиева
- 80 **ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ДИФТЕРИЙНЫЙ КАРДИТ**
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**  
Н.Н. Картамышева, А.Н. Цыгин
- 85 **КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОГО ВАРИАНТА НЕФРИТА ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА НА ФОНЕ IGA-НЕФРОПАТИИ И НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МАЛЬЧИКА 8 ЛЕТ**  
И.К. Ашерова, В.В. Тараканова
- 88 **РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИСИНУСИТ, КАК ВЕДУЩИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК МУКОВИСЦИДОЗА. УСПЕШНОЕ ЭНДОНАЗАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПУЛЬМОЗИМА**
- ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**  
92 **ТОРЖЕСТВЕННОЕ ЗАСЕДАНИЕ УЧЕНОГО СОВЕТА, ПОСВЯЩЕННОЕ ПРАЗДНОВАНИЮ 246-ЛЕТИЯ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН**
- 94 **ПРИВЕТСТВЕННАЯ РЕЧЬ ПРОФЕССОРА Й. ЭРИХА**
- 95 **ПРИВЕТСТВЕННАЯ РЕЧЬ ПРОФЕССОРА Й. ЭРИХА (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)**  
Б.Ф. Семенов, В.В. Зверев, Р.М. Хаитов
- 96 **ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ПЕРВЫЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ XXI ВЕКА**
- КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ**  
А.М. Федоров, С.Р. Саломова
- 107 **ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ПЕДИАТРИИ**
- ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ**  
Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова
- 110 **ПРИМЕНЕНИЕ БУДЕСНИДА У КОРМЯЩИХ ГРУДЬЮ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

# Pediatric pharmacology



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,  
PhD, professor

### Deputy editors-in-chief

Korostovtsev D.S., PhD, professor;  
Chumakova O.V., PhD, professor

### Research editors

Antonova E.V., MD;  
Buslaeva G.N., PhD, professor

### Editorial secretary

Margieva T.V., MD

### Secretaries-general

Vishneva E.A., MD, Alekseeva A.A.

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

### Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,  
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@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

Alekseeva E.I. (Moscow), PhD, professor

Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Blokhin B.M. (Moscow), PhD, professor

Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

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

Botviniyeva V.V. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), PhD, professor

Efimova A.A. (Moscow), PhD, professor

Ehrich J. (Germany), prof.

Gaedicke G. (Germany), prof.

Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

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

Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Karpukhin E.V. (Kazan), MD

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor

Keshishian R.A. (Moscow), MD

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor

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

Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor

Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor

Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor

Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member

Lukhushkina E.F. (Nizhny Novgorod), PhD, professor

Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor

Makarova I.V. (St. Petersburg), MD

Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor

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

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAMS cor. member

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

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAMS cor. member

Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor

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

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor

Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor

Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor

Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor

Sidorenko I.V. (Moscow), MD

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor

Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor

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

Timofeeva A.G. (Moscow), MD

Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

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

Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor

Volkov A.I. (Nizhny Novgorod), PhD, professor

Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor

Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor

Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor

Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

### Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia

2/62, Lomonosovsky pr.,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated  
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 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 «Pediatric pharmacology»

Printed in the printing-office «DEPO»,

8/1, 2<sup>nd</sup> Frunzenskaya street,

Moscow, 119146.

Tel.: (499) 501-34-79.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

## CONTENT

5	<b>EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS</b> L.S. Namazova-Baranova
6	<b>VACCINATION IN MODERN WORLD</b> F.Ch. Shakhtakhtinskaya, M.G. Galitskaya
6	<b>CAPABILITY OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION PREVENTION IN GIRLS AND WOMEN OF VARIOUS AGES</b>
10	<b>URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES</b> O.V. Karneeva
10	<b>PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN</b>
14	<b>LITERATURE REVIEWS</b> O.V. Bykova, T.V. Sidorenko, A.N. Platonova, N.V. Gol'tsova, L.M. Kuzenkova, A.N. Boiko
14	<b>USE OF INTERFERON BETA-1A FOR INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: EFFICACY, SAFETY AND ADHERENCE TO THERAPY</b> M.A. Zharkih, S.V. Jablonsky, M.A. Mokronosova
20	<b>LEUKOTRIENES AND ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN ALLERGIC RHINITIS</b>
30	<b>ORIGINAL ARTICLES</b> G.D. Alemanova
30	<b>HYPOXIHYPBAROTHERAPY IN REGULATION OF NEUROHUMORAL AND CYTOKINE RESPONSE IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA</b> O.V. Fedorova, E.N. Fedulova, O.A. Tutina, V.N. Kopeykin, L.V. Korkotashvili
34	<b>SORPTION PATHOGENETIC THERAPY OF ENDOGENOUS INTOXICATION OF PEDIATRIC CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES</b> O.S. Logacheva, O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, A.E. Paltseva, L.A. Ryzhkova, I.V. Shirokova
38	<b>NEW TECHNOLOGIES IN PREVENTIVE PEDIATRICS — ARTERIOGRAPHY</b>
42	<b>LECTURE</b> O.A. Gromova
42	<b>PREVENTION OF HYPOVITAMINOSIS IN SCHOOL CHILDREN</b>
48	<b>MATERIALS OF 4TH EUROPEAN PAEDIATRIC CONGRESS «EUROPAEDIATRICS-2009»</b> L. Temimi
48	<b>INDIRECT EFFECT AND PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINES (RUSSIAN)</b> L. Temimi
55	<b>INDIRECT EFFECT AND PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINES (ORIGINAL PRESENTATION)</b>
61	<b>FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS</b> T.V. Turti, L.K. Katosova, L.S. Namazova-Baranova, V.V. Volkova, F.Ch. Shakhtakhstinskaya
61	<b>MICROBIOCENOSIS CORRECTION IN BABIES WITH PERINATAL PATHOLOGY EFFECTS</b> I.N. Lytkina, V.A. Pisareva, T.N. Ivanenko, I.L. Shakhanina
65	<b>ASSESSMENT OF EFFICACY IN APPLICATION OF TOPICAL IMMUNOLOGIC RESPONSE MODIFIER FOR PREVENTION OF INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN</b> A.V. Malkoch, S.V. Belmer, M.D. Ardatskaya
70	<b>FUNCTIONAL IMPAIRMENTS OF GASTROINTESTINAL MOTILITY AND GASTROINTESTINAL TRACT MICROBIOTA</b> V.N. Kopeikin, E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fedorova, I.I. Tsalolikhina
76	<b>FUNCTIONAL FECAL INCONTINENCE IN CHILDREN (DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT APPROACHES)</b> U.K. Gajieva
80	<b>SPECIFICS OF LEFT VENTRICLE REMODELLING IN CHILDREN WHO HAVE HAD DIPHTHERITIC CARDITIS</b>
85	<b>CLINICAL OBSERVATIONS</b> N.N. Kartamisheva, A.N. Tsygin
85	<b>A CASE OF DEVELOPMENT OF EXTRACAPILLAR SCHONLEIN-HENOCH NEPHRITIS IN 8-YEARS-OLD CHILD WITH IGA-NEPHROPATHY AND NEPHROTIC SYNDROME</b> I.K. Asherova, V.V. Tarakanova
88	<b>RECURRENT POLYSINUSITIS AS LEADING CLINICAL EVIDENCE OF CYSTIC FIBROSIS. SUCCESSFUL ENDONASAL APPLICATION OF DORNASE ALFA</b>
92	<b>INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA</b> THE GRAND MEETING OF THE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE OCCASION OF THE 246TH ANNIVERSARY OF ITS ESTABLISHMENT
94	<b>WELCOMING SPEECH OF PROFESSOR J. H.H. EHRICH (RUSSIAN)</b>
95	<b>WELCOMING SPEECH OF PROFESSOR J. H.H. EHRICH</b> B.F. Semenov, V.V. Zverev, R.M. Haitov
96	<b>THE FORECAST OF DEVELOPMENT OF VACCINOPROFILAXIS IN THE FIRST DECADES OF THE XXI-ST CENTURY</b>
107	<b>SHORT REPORT</b> A.M. Fyodorov, S.R. Salomova
107	<b>POLYPRAGMASY IN PAEDIATRICS</b>
110	<b>TRAINING FOR TEACHING — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS</b> E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova
110	<b>APPLICATION OF BUDESONIDE IN BREASTFEEDING MOTHERS WITH BRONCHIAL ASTHMA</b>



### **Дорогие друзья, коллеги, любимые педиатры и все, кто с нами!**

Осень, конечно, как писал наш великий классик, «довольно грустная пора». А для нас осеннее время — это еще и колоссальный всплеск заболеваемости наших пациентов. Вот и приходится с удесятеренной энергией бороться нам с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями и их осложнениями, ЛОР-патологией, обострениями болезней желудочно-кишечного тракта, неврозами и невропатиями и пр., и пр. Но почему-то именно осенью (наверное, заложенный в детстве рефлекс, что в сентябре начинается очередной учебный год!), да-да, именно осенью просыпается у нас неуемная жажда новых свежих знаний. И мы ищем новую информацию, буквально «проглатываем» вышедшие за лето книги и журналы, и все ждем чего-то суперважного и полезного для повседневной работы.

Вот и мы постарались сделать этот «осенний» номер нашего журнала тоже многоплановым и, надеемся, интересным для вас.

Новых вам знаний, друзья!

**С уважением,  
главный редактор журнала, профессор,  
заместитель директора по научной работе — директор НИИ  
профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН,  
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии  
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,  
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

### ***Dear friends, colleagues, fellow pediatricians and everybody who supports us!***

*Autumn is certainly «a fairly sad season», as our great classical writer wrote. However, for us the autumn period is also the time of a huge surge in the number of diseases. And we have to fight with tenfold vigour the acute and recurrent respiratory infections and their complications, ENT-abnormalities, attacks of gastrointestinal tract diseases, neuroses and neuropathies, etc. But for some reason, it is in the autumn (which is probably some kind of reflex acquired from childhood that a new school year starts in September!), yes, exactly in the autumn that we get this insatiable thirst for fresh knowledge. And we seek new information, literally “gulping” books and journals that have come out during the past summer and wait for something super important and useful to be applied in our daily work.*

*We have, therefore, also attempted to make this «autumn» issue of our journal multi-faceted and, as we hope, most interesting to you.*

*Wishing all of you new and exciting knowledge, dear friends!*

**Yours faithfully,  
Editor-in-Chief, Professor,  
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation  
of Scientific Center of Children's Health, RAMS  
Leyla Namazova-Baranova**

Ф.Ч. Шахтактинская, М.Г. Галицкая

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Возможность профилактики папилломавирусной инфекции у девочек и женщин различного возраста

### Контактная информация:

Шахтактинская Фируза Чингизовна, научный сотрудник лаборатории разработки стандартов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 22.07.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

6

В статье рассматривается одна из актуальных проблем современной медицины — папилломавирусная инфекция. Подробно освещены распространенность данной инфекции в мире и возможность первичной профилактики у лиц женского пола различных возрастных групп. Приводятся результаты вакцинопрофилактики против вирусов папилломы человека в России девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, женщины, девочки, вакцинопрофилактика, гардасил.

Среди инфекций, передающихся половым путем, одно из значимых мест занимает инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ). По распространенности ВПЧ занимает первое место среди сексуально-трансмиссивных инфекций.

Персистирующая ВПЧ-инфекция может способствовать развитию непосредственных предшественников рака шейки матки: интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой градации (CIN 2/3) и аденокарциномы *in situ* (AIS), а затем и инвазивного рака шейки матки (РШМ) у женщин. Поэтому для изучения инфици-

рованности женщин детородного возраста используется цервикальный образец.

По данным ВОЗ, папилломавирусная инфекция встречается во всех регионах земного шара, однако оценить ее истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчиваются самоизлечением. Отсутствие официальной регистрации всех болезней, возбудителем которых является ВПЧ, затрудняет и точную оценку социально-экономической значимости данной патологии. Частота

F.Ch. Shakhtakhtinskaya, M.G. Galitskaya

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

## Capability of papillomavirus infection prevention in girls and women of various ages

The article looks at one of the critical issues in modern medicine — human papillomavirus infection. The prevalence of this infection in the world and the possibility of primary prevention in females of various age groups are highlighted in details. It provides the results of vaccine prevention against the human papillomavirus in Russian in girls and women aged 9 to 26 years.

**Key words:** papillomavirus infection, cervical cancer, women, girls, vaccinal prevention.

Каждый день в России  
рак шейки матки  
уносит **17** жизней<sup>1</sup>.

  
**ГАРДАСИЛ®**

[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина  
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

**ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?**

Подумайте, застрахованы ли Вы и  
Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми  
типами вируса папилломы человека  
(ВПЧ).<sup>2</sup> 8 из 10 женщин инфицируются  
этим вирусом в течение жизни<sup>3</sup>, и  
чаще - в молодом возрасте.<sup>2</sup>

Уже есть вакцина, которая  
помогает предотвращать  
заболевания, связанные с ВПЧ.<sup>2</sup>  
Защитите своё будущее  
уже сегодня!

**Получите консультацию  
по телефону:**

**8-800-555-8888**

1. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J.Infect Dis 2005; 191: 182 - 92.

**Для большей информации  
по этому вопросу посетите сайт  
[www.hpv-vaccine.ru](http://www.hpv-vaccine.ru)**

*Все, что возможно!*



АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз  
педиатров  
России

ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

заболевания раком шейки матки неодинакова в разных странах и составляет от 1–10 случаев на 100 тыс. женского населения в развитых странах Америки и Европейского Союза до 10–100 в развивающихся странах Азии, Африки и Южной Америки. По оценкам ВОЗ, в Российской Федерации по сравнению с развитыми странами заболеваемость остается довольно высокой — 16,7 на 100 тыс. женского населения.

Рак шейки матки занимает второе место среди причин смертности от онкологических заболеваний у женщин 15–40 лет. Ежегодно в мире регистрируется около полу-миллиона новых случаев рака шейки матки; 240 тыс. женщин погибает от данной патологии. По приблизительным оценкам, за 2007 г. в Соединенных Штатах Америки было зарегистрировано 11 150 новых случаев рака шейки матки и 3700 случаев смерти от этого заболевания. Ежегодно в данном регионе диагностируется около 6000 новых случаев рака вульвы и влагалища. Правительство США выделяет около 5 млрд долларов в год на скрининг, наблюдение и лечение ВПЧ-ассоциированных болезней. Значимая часть связанных с данной патологией расходов ассоциирована с вирусами папилломы человека 16 и 18 типов. Другие типы ВПЧ, так называемого низкого онкогенного риска, — 6 и 11 вызывают генитальные кондиломы и могут выявляться по результатам гинекологического обследования. Каждый год в США и во всем мире регистрируется около 1 млн новых случаев генитальных кондилом. Кроме того, приблизительно у 4,7 млн американских женщин результаты цитологического обследования (тест Папаниколау) не соответствуют норме, что требует ежегодного контроля.

Инфекция ВПЧ относится к высоко контагиозным болезням: от 50 до 70% сексуально активных мужчин и женщин инфицируются при половых контактах, при этом барьерные методы контрацепции недостаточно эффективны.

Исследования, проведенные в России, свидетельствуют, что признаки папилломавирусной инфекции выявляют у 15,0–34,4% женщин в возрасте старше 19 лет,

а среди пациенток, обследующихся при подозрении на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), доля инфицированных ВПЧ достигает 44,9%.

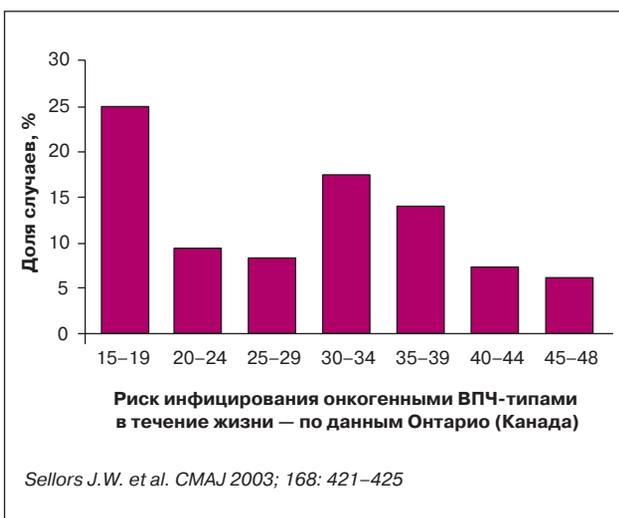
В США вирусом папилломы человека инфицировано около 20 миллионов человек; 80% женщин к 50 годам инфицированы ВПЧ.

Риск ВПЧ-инфекции начинается с момента первого сексуального опыта и продолжается в течение всей жизни [1, 2]. Риск инфицирования через три года после начала половой жизни составляет 46% (95%, доверительный интервал от 28 до 64). Средний промежуток времени между первым половым контактом и выявлением ВПЧ — 3 мес, в связи с чем кумулятивный риск ВПЧ-инфицирования стремительно нарастает сразу после первого полового опыта [1]. Поэтому закономерно, что высокий удельный вес инфицированных определяется среди подростков, а наиболее низкий — среди женщин старше 65 лет. С возрастом риск инфицирования уменьшается, возможно, как результат сформировавшегося иммунного ответа на ВПЧ-инфекцию и снижения количества половых партнеров [3]. У женщин в возрасте от 25 до 55 лет риск инфицирования онкогенными ВПЧ-типами оценивают в 5,3% (5–10%) [4]. Однако, в некоторых странах наблюдается так называемая «вторая волна» подъема инфицированности женщин, которая приходится на возраст 30–39 лет (рис.). В других регионах «вторая волна» приходится на период 40–45 лет. Поэтому в настоящее время считается, что женщины старшего возраста также являются группой риска по ВПЧ-инфицированию. Помимо сохраняющегося риска инфицирования, в этот период существует более высокий риск персистенции уже существующей инфекции вследствие возрастной инволюции иммунной системы. Персистенция ВПЧ является необходимым условием в развитии рака шейки матки [5]. Кроме того, количество случаев элиминации вирусов папилломы человека также варьирует в зависимости от возраста: от 85% в возрасте 21 года, до 74,4% в возрасте 51 года [6].

### Профилактика ВПЧ-инфекции у девочек и женщин

В настоящее время существует единственный способ первичной профилактики ВПЧ-инфекции — вакцинация. Вакцины против вирусов папилломы человека применяются в России с 2006 г. у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет. Обоснование вакцинации женщин более старшего возраста зависит от того, является ли инфекция истинно новым эпизодом, приобретенной посредством сексуальной активности или это следствие реактивации оставшегося до некоторого времени латентным вирусом. Исследования последних лет показывают, что новые эпизоды папилломавирусной инфекции теми же или новыми типами ВПЧ у старших женщин ассоциированы с новыми половыми партнерами, в связи с чем предупреждение инфицирования у них целесообразно проводить путем вакцинации [7]. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с участием 3800 женщин в возрасте от 26 до 45 лет доказало высокую эффективность вакцинации женщин старшего возраста. Квадривалентная вакцина предназначена для профилактики заболе-

Рис. Возраст и онкогенная ВПЧ-инфекция у женщин



ваний, ассоциированных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов, а не для лечения уже существующей инфекции. Основной анализ эффективности был выполнен у женщин, которые на начало исследования не были инфицированы ни одним из вакцинных типов ВПЧ и продолжали оставаться неинфицированными соответствующим(и) типом (типами) ВПЧ до завершения полного курса вакцинации. Пациентки получили все три дозы вакцины или плацебо. По результатам исследования, применение рекомбинантной квадριвалентной вакцины против вируса папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов на 91% по сравнению с плацебо сокращает частоту случаев персистенции инфекции, развития патологических изменений шейки матки низкой градации, предраковых поражений и поражений наружных гениталий, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. **Первичный анализ эффективности показал, что вакцина предотвратила 83% случаев персистенции инфекции, поражений шейки матки низкой градации и предраковых изменений, а также поражений наружных гениталий, вызванных только ВПЧ 16 и 18 типов. При вторичном анализе оказалось, что вакцинация предотвратила 100% случаев персистенции инфекции, изменений шейки матки низкой градации и предрака, а также поражений наружных гениталий, вызванных ВПЧ 6 и 11 типов. Кроме того, применение вакцины на 94% снизило частоту получения патологических результатов цитологического теста при гинекологическом обследовании, связанных с ВПЧ 16 и 18 типов.**

#### **Опыт применения квадριвалентной вакцины в НЦЗД РАМН**

В Центре семейной вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН квадριвалентная вакцина применяется более 2,5 лет.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H. et al. High incidence of the cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2002. — V. 109. — P. 96–98.
2. Winer R.L., Lee S-K., Hughes J.P. et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — V. 157. — P. 218–226.
3. Munoz N., Mendez F., Posso H. et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results // *J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 15. — P. 2077–2087.
4. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and

За это время полный курс вакцинации проведен более 700 пациентам. Анализируя обращаемость, можно сказать, что девочек в возрасте от 9 до 18 лет прививается в 2 раза меньше, чем молодых женщин 18–26 лет. Это связано, по всей видимости, с недостаточной информированностью населения об эффективности вакцинации, проводимой именно до начала половой жизни. Учитывая данные клинических исследований о пользе вакцинации и для женщин старше 26 лет, в Центре также проводится вакцинация женщин 27–45 лет. По нашим данным, каждая четвертая женщина, обратившаяся для проведения вакцинации против ВПЧ, старше 26 лет.

Для оценки переносимости вакцинации в Центре проводился опрос всех пациентов о нежелательных явлениях. Результаты анкетирования показали, что такие явления отмечались не чаще, чем в 1% случаев и проявлялись местными симптомами в виде болезненности и гиперемии. Гораздо реже пациенты жаловались на общие реакции в виде ощущения недомогания или головной боли. Процент нежелательных явлений не зависел от возраста пациентки. За весь период использования вакцины не было зарегистрировано ни одного тяжелого побочного действия.

#### **Заключение**

Рак шейки матки и другие ВПЧ-обусловленные болезни являются значимой проблемой здравоохранения. Вакцина против четырех наиболее важных типов вируса папилломы человека может существенно уменьшить распространенность этой патологии в мире. Результаты клинических исследований и наши собственные наблюдения свидетельствуют о том, что применение квадριвалентной вакцины можно рекомендовать женскому населению возрастной категории от 9 до 45 лет для защиты от ВПЧ.

18 infections in young women // *Infect. Agent Cancer.* — 2007. — V. 2. — P. 15.

5. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // *Int. J. Cancer.* — 2004. — V. 111. — P. 278–285.

6. de Sanjose S., Diaz M., Castellsague X. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2007. — V. 7. — P. 453–459.

7. Olsson S-E., Villa L.L., Costa R. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle vaccine // *Vaccine.* — 2007. — V. 25. — P. 4931–4939.

**Ведущий рубрики профессор Солдатский Ю.Л.:**

*Уважаемые коллеги! Начался сезон повышения заболеваемости не только гриппом, но и другими вирусными инфекциями. Хотя последние, как правило, протекают без тяжелых осложнений, тем не менее могут значительно ухудшить качество жизни ребенка. Мы предлагаем вашему вниманию статью, посвященную элиминационной терапии полости носа как метода профилактики острых респираторных инфекций.*

**О.В. Карнеева**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Профилактика острых респираторных инфекций у детей

**Контактная информация:**

Карнеева Ольга Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отоларингологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-91

Статья поступила: 07.06.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

*Проблема воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха остается актуальной и обусловлена как высокой распространенностью данной патологии, так и вероятностью развития осложнений. Воспаление слизистой оболочки полости носа вызывает дискомфорт, а хроническое нарушение носового дыхания значительно снижает качество жизни пациента. У новорожденных и детей грудного возраста затруднение носового дыхания ведет к весьма тяжелым осложнениям. Около 70% случаев ОРВИ у детей осложняется острым воспалением среднего уха, 90% детей в возрасте младше 3-х лет однократно переносят экссудативный средний отит, 50% из них — несколько эпизодов воспаления среднего уха.*

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, отит, лечение, дети.

Среди многих факторов, способствующих частым воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей в детском возрасте, наиболее значимыми являются анатомо-физиологические особенности [1–4]. У взрослого человека объем верхнего отдела носовой полости равен объему нижнего отдела. У новорожденного ребенка нижний отдел носовой полости составляет лишь треть ее общего объема. Возрастные

особенности лицевого скелета у детей обуславливают ряд морфологических особенностей носовой полости: она ниже, короче и уже, чем у взрослого. Хоаны имеют поперечную форму за счет небольшой высоты сошника в их области, ширина хоан больше их высоты. Слуховая труба короткая, широкая, глоточное отверстие евстахиевой трубы открыто и располагается ниже уровня твердого неба. Нижний и средний носовые

**O.V. Karneeva**

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

## Prevention of acute respiratory infections in children

*The issue of inflammatory diseases of the upper airways and eardrum remains relevant and associated both with high prevalence of this pathology and likelihood of developing complications. Inflammation of nasal cavity's mucosal lining causes discomfort, while chronic dysfunction of nasal breathing significantly reduces the patient's quality of life. Difficulty in nasal breathing of newborns and infants results in quite severe complications. Nearly 70% of acute respiratory infections cases in children are complicated with acute inflammation of eardrum, 90% of children under 3 years once develop secretory otitis media, 50% of them have several cases of eardrum inflammation.*

**Key words:** acute respiratory infections, otitis, treatment, children.



**Пользуясь идеями  
самой природы,  
поможем детским  
носикам дышать.**

Пока Ваш малыш совсем маленький, он не может сам высморкать свой носик. И тогда ему на помощь приходит природа.

Мы создали систему ухода за детскими носиками *Отривин Бэби*. Эта новая серия простых в применении продуктов специально разработана для очищения заложенного носика малыша.

Аспиратор *Отривин Бэби*, подобно хоботу слоненка, нежно устранил заложенность и освободит носик малыша. А для лучшего результата перед применением Аспиратора *Отривин Бэби* увлажните носик с помощью капель для орошения *Отривин Бэби* с пингвинчиками.

Теперь Ваш малыш и Вы снова сможете вдохнуть свободно.



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

**Отривин  
Бэби**

Наслаждаясь дыханием

ходы почти не выражены. Нижняя носовая раковина у новорожденного занимает до 2/3 объема полости носа, при этом дно полости носа находится относительно выше, а средняя раковина относительно дальше, чем у взрослого. В связи с тем, что у детей раннего возраста просвет нижнего и среднего носовых ходов почти закрыт, основной поток воздуха проходит в основном через общий носовой ход. Носовая перегородка у новорожденного толще и располагается ниже, содержит большее количество лимфоидных клеток, чем у взрослого человека. Указанное несоответствие между значительным объемом раковин и узостью дыхательной области полости носа у детей особенно ярко проявляется в условиях патологии.

Слизистая оболочка носовой полости у детей очень нежная, эпителиальный покров ее состоит из реснитчатого псевдомногослойного эпителия, состоящего из мерцательных, бокаловидных, а также коротких и длинных вставочных эпителиоцитов. Мерцательная клетка на своем свободном конце имеет многочисленные реснички, которые синхронно совершают от 14 до 16 движений в минуту. Реснитчатый аппарат мерцательных клеток располагается в слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки, и образует вместе с ней мукоцилиарный эскалатор или мукоцилиарную транспортную систему, которая благодаря строгой ритмичности мерцательного движения обеспечивает перемещение продуктов секреции слизистой оболочки и оседающих на ее поверхности микроорганизмов и различных чужеродных частиц в сторону носоглотки, осуществляя таким путем ее постоянное очищение — клиренс. В задних отделах носа реснитчатых клеток больше, их реснички формируют почти сплошной ковер, в котором определяются отдельные бокаловидные клетки. В норме через нос проходит весь вдыхаемый и выдыхаемый воздух. Основной поток вдыхаемого воздуха проходит по верхнему краю средней носовой раковины и через средний носовой ход. Воздушная струя вследствие извилистости носовых ходов образует завихрения и совершает дугобразный путь, что обуславливает более медленное прохождение воздуха через носовую полость. Давление струи воздуха на слизистую оболочку носа способствует возбуждению дыхательного рефлекса. Таким образом, при вдохе через нос грудная клетка расширяется больше, что обеспечивает лучшую вентиляцию легких, чем при вдохе через рот. Во время прохождения через нос вдыхаемый воздух очищается, согревается, увлажняется, стерилизуется. Обеззараживание вдыхаемого воздуха происходит благодаря наличию в носовой слизи муцина и лизоцима, обладающих бактериостатическими и бактерицидными свойствами. Воздух в задней части носа и в носоглотке практически стерильный. Вдыхаемый воздух увлажняется секретом, выделяемым рефлекторно слизистыми железами и бокаловидными клетками, лимфой и слезной жидкостью. Уменьшение влажности слизистой оболочки затрудняет функцию мерцательного эпителия. Мелкие чужеродные частицы оседают на стенках носовой полости, обволакиваются вязкой слизью и удаляются, благодаря движению ресничек мерцательного эпителия [5–7].

Мерцательный эпителий играет важную роль в физиологии и патофизиологии верхних дыхательных путей, и особенно полости носа. На нормальное функционирование клеток слизистой оболочки полости носа могут оказывать влияние различного рода механические, химические, биологические и физиологические факторы, а также прием лекарственных веществ. Слизистая оболочка носа является местом возникновения различных рефлексов. Так, например, вдыхание загрязненного воздуха вызывает рефлекторное сужение носовых отверстий. Механическое и химическое раздражение может быть причиной сложного рефлекса чихания. Установлено, что сосудистые реакции со стороны слизистой оболочки носа возникают под влиянием самых различных внешних и внутренних раздражений (холод, тепло, свет, звук, обонятельное и вестибулярное раздражение и пр.).

Таким образом, нарушение носового дыхания негативно отражается на состоянии всего организма. Затруднение носового дыхания у младенцев значительно затрудняет процесс кормления и прием пищи. При нарушении носового дыхания после нескольких сосательных движений грудной ребенок вынужден прекратить сосание, чтобы вдохнуть воздух ртом. Малыш становится беспокойным, нарушается сон, замедляется прибавка в весе, нередко развивается аэрофагия. При чувстве заложенности носа ребенок при дыхании откидывает голову назад, в связи с чем нередко появляется ложный опистотонус с напряжением родничков.

Острый ринит или воспаление слизистой оболочки полости носа является одним из наиболее частых патологий у детей раннего возраста, при котором нарушается носовое дыхание. Воспалительный процесс обычно возникает самостоятельно при изолированном воздействии на слизистую оболочку полости носа возбудителей вирусной или бактериальной инфекции, но также может сопутствовать острым инфекциям (ОРИ, грипп, парагрипп и т.д.). На фоне отека слизистой оболочки снижается функция реснитчатого эпителия, нарушается равновесие между продукцией секрета в бокаловидных клетках и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, усиливается вязкость секрета и возникает обструкция соустьев околоносовых пазух. Особенно тяжело острый ринит протекает у недоношенных, часто болеющих детей и пациентов с сопутствующей хронической патологией, у которых на фоне воспалительного отека слизистой оболочки обычно присоединяется колонизация микробной флоры. В большинстве процентов случаев это ведет к развитию бактериальных осложнений со стороны пазух носа и среднего уха. Таким образом, в связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями верхних дыхательных путей лечение острой воспалительной патологии носа и околоносовых пазух у детей должно быть направлено не только на устранение этиологического фактора, но и на ослабление симптомов воспаления, уменьшение отека слизистой оболочки и обеспечение адекватного очищения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Интраназальная терапия, которой принадлежит ведущая роль в лечении и профилактике острого воспаления, включает элимина-

ционные мероприятия, противоотечную, противовоспалительную и муколитическую терапию. В лечении острых ринитов активно применяются назальные деконгестанты, антибактериальные и противовоспалительные препараты. К сожалению, проведению элиминационной терапии не уделяется достаточного внимания. Однако элиминационные мероприятия являются основой профилактики острого воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей и среднего уха у маленьких детей. Элиминационная терапия включает в себя увлажнение слизистой оболочки полости носа, промывание и обязательный туалет носа путем аспирации содержимого или самостоятельно — отсмаркиванием. Последнее невозможно провести у грудного ребенка и у детей до 2-летнего возраста, поэтому туалет носа на амбулаторном этапе проводится родителями, в стационарных условиях средним медицинским персоналом или врачами-специалистами. Для увлажнения слизистой оболочки применяются различные солевые растворы, как изотонические, так и гипертонические, которые широко представлены в настоящее время различными фармацевтическими компаниями. Для проведения туалета носа у грудных детей до недавнего времени родителями использовались резиновые спринцовки — «груши». Процедура аспирации с помощью такого приспособления не всегда безопасна, не удобна в исполнении, при этом контролировать аспират, полученный из полости носа, не предоставляется возможным. В настоящее время появился комплекс средств Отривин Бэби (Новартис Консьюмер Хелс), соответствующий современным требованиям безопасного ухода

за полостью носа малыша. Зарегистрированный и разрешенный к применению комплекс состоит из капель для орошения полости носа, назального аспиратора для освобождения от выделений полости носа и сменных насадок. Аспиратор состоит из центрального корпуса, гибкой трубки и мундштука для рта. Каждая сменная насадка содержит пенообразный фильтр, который задерживает выделения, полученные путем аспирации. Осторожно втягивая воздух через мундштук, родители сами могут регулировать силу аспирации носового содержимого, при этом, благодаря наличию пенообразного фильтра в сменной насадке, процедура становится вполне гигиеничной и для родителей. Капли для орошения представлены 18-ю флаконами, каждый объемом 5 мл, стерильного изотонического раствора хлорида натрия без консервантов. Уровень pH раствора близок к назальному секрету, поэтому раствор идеально подходит для орошения носа маленьких детей. Каждый флакон после открытия может быть использован в течение 12 ч.

Необходимо помнить, что элиминационная терапия является мерой профилактики респираторных инфекций. Ежедневная гигиена полости носа способствует сохранению защитных свойств слизистой оболочки полости носа, особенно в условиях повышенного загрязнения и сухости воздуха в условиях центрального кондиционирования и отопления. В ежедневном проведении элиминационных процедур особенно нуждаются пациенты с аллергическим ринитом, часто болеющие дети и все больные с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фельдман А.И., Вульфсон С.И. Болезни уха верхних дыхательных путей в детском возрасте. — М.: МЕДГИЗ, 1957. — С. 166–178.
2. Лопотко И.А., Темкин Я.С. Общая оториноларингология. — М.: МЕДГИЗ. — 1960. — С. 351–396.
3. Бабияк В.И., Накатис Я.А. Клиническая оториноларингология. — С.-Пб.: Гиппократ, 2005. — С. 240–247.
4. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. — Т. 1. — М.: Медицина, 2005. — С. 122–142.
5. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // Рос. риол. — 1993. — № 1. — С. 40–46.
6. Пискунов С.З. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух // Рос. риол. — 1993. — № 1. — С. 19–39.
7. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух. — Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1991.
8. Плужников М.С., Лавренова Г.В. Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух. — Киев: Здоровье, 1990.

О.В. Быкова<sup>1</sup>, Т.В. Сидоренко<sup>2</sup>, А.Н. Платонова<sup>1</sup>, Н.В. Гольцова<sup>2</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1</sup>, А.Н. Бойко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

## Применение интерферона бета 1а для внутримышечного введения у детей и подростков с рассеянным склерозом — эффективность, безопасность и приверженность терапии

14

### Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 22.07.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Препараты для иммуномодулирующего лечения рассеянного склероза достоверно уменьшают частоту обострений и прогрессирование неврологической инвалидизации при этом заболевании. Однако данные об эффективности и переносимости иммуномодулирующей терапии в отношении взрослой популяции больных рассеянным склерозом пока не могут быть формально экстраполированы на пациентов, не достигших 18-летнего возраста. Переносимость препаратов интерферонов бета напрямую связана с частотой и методом введения препарата. Более того, способ и кратность введения препарата влияют на приверженность пациента длительной терапии. Все вышеизложенное позволяет обсуждать интерферон бета 1а для внутримышечного введения как перспективный иммуномодулирующий препарат для лечения педиатрических больных с рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** иммуномодулирующие препараты, интерфероны бета, рассеянный склероз, приверженность терапии, подростки, дети.

O.V. Bykova<sup>1</sup>, T.V. Sidorenko<sup>2</sup>, A.N. Platonova<sup>1</sup>, N.V. Gol'tsova<sup>2</sup>, L.M. Kuzenkova<sup>1</sup>, A.N. Boiko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Russian State Medical University, Moscow

## Use of interferon beta-1a for intramuscular administration in children and adolescents with multiple sclerosis: efficacy, safety and adherence to therapy

Immunomodulatory drugs reduce relapse rate and disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis but extensive data are not available on the effectiveness and tolerability of these drugs in childhood or adolescence. Interferon beta tolerability biased by frequency and method of drug administration. Drug administration has great impact on treatment compliance and adherence. That's why we discuss moreover interferon beta 1a intramuscular as perspective immunomodulative medication in pediatric MS cohort.

**Key words:** immunomodulatory drugs, interferon beta, multiple sclerosis, compliance, adherence, adolescence, childhood.

Согласно современным представлениям, рассеянный склероз (РС) — это хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся сочетанием аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов и приводящее со временем к стойкой инвалидизации. Наиболее подвержена этому заболеванию возрастная категория от 20 до 55 лет, однако в последнее время, в связи с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний и увеличением возможностей их ранней диагностики, РС все чаще диагностируется в возрасте до 18 лет. Появление в различных этнических популяциях когорт больных РС со своими особенностями клинического течения и подходов к терапии создало необходимость выделить так называемый педиатрический рассеянный склероз в индивидуальное понятие, требующее отдельного изучения [1].

История изучения педиатрического РС продолжительна и неравномерна — до введения единых международных стандартов диагностики под маской педиатрического РС нередко публиковались клинические случаи пациентов с различными воспалительными, наследственно-дегенеративными и обменными болезнями, которыми так изобилует детская неврология. В последствии такие публикации пересматривались и справедливо подвергались критике специалистов, что, безусловно, не способствовало популяризации такого явления, как педиатрический РС [2].

После повсеместного введения в неврологическую практику международных диагностических критериев, которые постоянно обновляются и пересматриваются, появилась возможность объективно оценить состояние проблемы педиатрического РС. Согласно последним эпидемиологическим данным, случаи РС с дебютом в детском и подростковом возрасте составляют в среднем около 8% от всей популяции больных. Однако данные (даже в странах с одинаковой заболеваемостью РС) варьируют в диапазоне от 0,3 до 10%. Такая неоднородность показателей распространенности педиатрического РС связана с дефицитом эпидемиологических исследований, проведенных на основе стандартных протоколов при отсутствии единого международного регистра больных [3].

В современной медицинской литературе нет новых данных о заболеваемости РС в педиатрической популяции,

что затрудняет определение необходимости и возможности лечения этих пациентов. Тем не менее, на пути разработок терапевтических подходов к пациентам с РС детского и подросткового возраста сделано уже немало [4]. «Золотым стандартом» лечения РС у взрослых больных является группа иммуномодулирующих препаратов, которая (если исходить из препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации на сегодняшний день) представлена тремя препаратами интерферонов бета, глатирамер ацетатом и митоксантроном (табл. 1). Превратив РС в курабельное заболевание, эти препараты по праву заслужили присвоенное им медицинской общественностью название «**Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза**» или «ПИТРС». К сожалению, в то время, когда эти лекарственные средства выходили на фармацевтический рынок, РС считался исключительно «взрослой» болезнью, таким образом, все проведенные на тот момент клинические испытания, как и большинство проводимых в настоящее время, касались исключительно взрослой популяции больных [4–7]. Тем не менее, благодаря крупным популяционным, мультицентровым, международным, контролируемым исследованиям, проведенным у взрослых пациентов с РС, есть ответы на множество вопросов, касающихся эффективности ПИТРС, а вот их безопасность и переносимость при применении до 18 лет — предмет отдельного детального изучения [8–11].

Профиль безопасности и переносимости ПИТРС в целом обуславливается способом и кратностью введения иммуномодулирующих препаратов, а также спектром и выраженностью их побочных реакций. С целью длительного иммуномодулирующего лечения ранних стадий РС, которые наиболее широко представлены среди пациентов с РС педиатрического возраста, в основном используются препараты интерферонов бета и глатирамер ацетат. Глатирамер ацетат, во многом вследствие высокой кратности ежедневных подкожных инъекций, не получил широкого распространения в детской и подростковой неврологической практике, уступив место препаратам интерферона бета.

Общий спектр распространенных побочных эффектов препаратов интерферона бета складывается из совокупности системных, местных и лабораторных реакций на терапию (табл. 2).

**Таблица 1.** Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, зарегистрированные в России

Лекарственные средства (международные непатентованные названия)		Торговое название	Доза
Препараты интерферона бета	Интерферон бета 1a для в/м введения	Авонекс	30 мкг в/м 1 раз в нед
	Интерферон бета 1a для п/к введения	Ребиф	22 мкг п/к × 3 раза в нед 44 мкг × 3 раза в нед
	Интерферон бета 1b для п/к введения	Бетаферон	8 млн МЕ п/к через день
Глатирамера ацетат		Копаксон	20 мг п/к ежедневно
Митоксантрон		Новантрон Онкотрон Митоксантрон	12 мг/м <sup>2</sup> в/в или каждые 3 мес не более 10 инфузий

**Таблица 2.** Наиболее распространенные побочные эффекты интерферонов бета

Системные реакции	Гриппоподобный синдром (повышение температуры, озноб, головная боль, миалгии)	Обусловлены непосредственным действием интерферона бета, ассоциированы с инъекцией, дозозависимы, выраженность уменьшается с увеличением продолжительности лечения
Местные реакции	Болезненность, гиперемия, инфильтративные, атрофические изменения подкожной клетчатки в месте инъекций	Обусловлены как непосредственным действием интерферона бета, так и pH-растворителя, а также способом введения препарата (как правило, характерны для подкожного введения), дозозависимость не доказана, ассоциированы с инъекциями
Изменения лабораторных показателей	Повышение печеночных трансаминаз, тромбоцитопения, иногда лейкопения	Обусловлены непосредственным действием интерферона бета, длительно не манифестируют клинически, дозозависимость не доказана, не ассоциированы с инъекциями

Как системные, так и местные побочные эффекты интерферонов бета ассоциированы с инъекциями, то есть развиваются непосредственно после укола, причем местные реакции, особенно такие, как инфильтративные или атрофические изменения подкожной клетчатки, зарегистрированы только для интерферонов для подкожного введения. Именно поэтому профиль безопасности интерферонов бета наиболее зависит от частоты и способа их введения. Одним из наиболее перспективных интерферонов бета для использования в педиатрической неврологической практике является интерферон бета 1а для внутримышечного введения (Авонекс), назначаемый с кратностью один раз в неделю (табл. 3).

Самое крупное на сегодняшний день исследование по применению в педиатрии внутримышечного интерферона бета 1а (в/м ИФНβ-1а) было опубликовано группой итальянских исследователей — «Иммуномодулирующее лечение РС с ранним дебютом» (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS (ITEMS) Group) [12]. Исследование было мультицентровым с ретроспективным сбором материалов в рамках стандартизованной электронной базы данных, предоставленных специалистами, чьи пациенты соответствовали критериям достоверного ремиттирующего РС по критериям McDonald's, и терапия иммуномодулирующими препаратами была

начата до 16-летнего возраста. Клинические характеристики пациентов до начала терапии сравнивались с таковыми на момент окончания лечения.

В исходную группу пациентов вошло 65 детей и подростков, 56 из них получали интерфероны бета более 3 мес: 38 пациентов ИФНβ-1а в/м в дозе 30 мкг один раз в неделю (общепринятая доза для взрослых пациентов), 16 пациентов ИФНβ-1а п/к в дозе 22 мкг три раза в неделю (Ребиф 22) и 2 пациента ИФНβ-1b п/к через день в дозе 8 ММЕ (Бетаферон). Всем пациентам в начале лечения проводилась постепенная титрация доз вышеуказанных препаратов в течение 2–4 недель.

Все пациенты из групп различных интерферонов бета были изначально строго отобраны, исходя из возраста дебюта болезни (от  $12,1 \pm 2,6$  до  $12,0 \pm 2,5$  лет), длительности заболевания (от  $20,0 \pm 16,0$  до  $19,0 \pm 16,0$  мес) и среднего количества баллов по шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) до начала терапии (от  $1,4 \pm 1,1$  до  $1,7 \pm 1,4$  баллов) в ретроспективной оценке [13]. Исходная среднегодовая частота обострений в группе ИФНβ-1а для внутримышечного введения ( $2,4 \pm 1,4$ ) была несколько ниже, чем в группе ИФНβ для подкожного введения ( $3,2 \pm 2,3$ ). Средняя продолжительность лечения составила  $23,3 \pm 13,4$  мес, за это время в группе в/м ИФНβ-1а достоверно уменьшилась средняя частота

**Таблица 3.** Общая информация о препарате интерферона бета 1а

1. Международное непатентованное название	Интерферон бета-1а
2. Торговое название	Авонекс
3. Лекарственные формы	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения
4. Показания к применению	Лечение больных, страдающих рецидивирующим множественным (рассеянным) склерозом, характеризующимся как минимум двумя рецидивами на протяжении предшествующего трехлетнего периода при отсутствии признаков прогрессирования заболевания между рецидивами
	Лечение больных, у которых имел место случай демиелинизации в результате активного воспалительного процесса, потребовавшего внутривенного введения кортикостероидов, при исключении иного, нежели рассеянный склероз, диагноза
Фармакотерапевтическая группа	Цитокины (АТХ код L03 AB)

**АВОНЕКС®**  
(интерферон бета-1а)

# Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС



## *Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений*

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

## *Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить*

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

## *Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности*

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

## *Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований*

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза



000 «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049, Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626, ф.: (495) 502 1625, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

Информация для специалистов здравоохранения.  
Препарат зарегистрирован МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

**NYCOMED**

обострений — на 83% ( $0,4 \pm 0,5$ ;  $p = 0,0003$ ), при этом уровень инвалидизации по шкале EDSS остался прежним ( $1,4 \pm 1,1$ ). Пациенты, получавшие лечение подкожными ИФНβ, продемонстрировали уменьшение среднегодовой частоты обострений на 73% ( $0,85 \pm 0,8$ ;  $p = 0,0007$ ) при стабильном уровне инвалидизации по шкале EDSS ( $1,7 \pm 1,4$ ) за время лечения, которое в среднем составило  $34,4 \pm 25,0$  мес.

В данном исследовании побочные реакции на терапию были разделены на транзиторные и устойчивые. Транзиторными считались нежелательные явления, которые были зарегистрированы только в одном из ежеквартальных визитов. Большинство побочных реакций и/или изменений лабораторных показателей были зарегистрированы транзиторно, причем выявленные лабораторные отклонения никогда не превышали границы нормы хотя бы в два раза. Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии интерферонами бета были: гриппоподобный синдром, зарегистрированный ~ у 50% пациентов (причем, ~ у 40% — транзиторно); головные боли, на которые в процессе лечения жаловались ~ 28% пациентов (у 21% — транзиторно); мышечные боли отмечались ~ у 17% больных (всегда транзиторно); местные постинъекционные реакции — ~ у 12% пациентов (у 10% — транзиторно). Слабость, лихорадка и тошнота встречались всегда транзиторно, менее чем у 10% больных, количество больных с повышением печеночных трансаминаз несколько превысило 4%. Следует заметить, что частота всех вышеперечисленных побочных реакций в группе подростков с РС при применении терапии интерферонами бета не превышала таковую у взрослых больных в опубликованных на сегодняшний день исследованиях III фазы. В дальнейшем эти же авторы опубликовали дополнительные данные о наблюдении 89 пациентов, 70 из которых получали ИФНβ в течение не менее 3-х мес (51 пациент, в том числе 13 дополнительных, получал ИФНβ-1а 30 мкг в/м один раз в нед, что является обычной рекомендованной дозой). 16 пациентов получали ИФНβ-1а (Ребиф) 22 мкг п/к трижды в неделю и 3 (1 дополнительный) пациента получали ИФНβ-1b (Бетаферон) 8 МЕ п/к через день. Даже после завершения среднего терапевтического периода, который составил 36 мес, ИФНβ-1а продолжал демонстрировать свою клиническую эффективность. В группе ИФНβ-1а среди пациентов, которые получали терапию как минимум год, средняя частота обострений до начала лечения снизилась с 1,8 до 0,4. Клинические побочные реакции были зарегистрированы у 46 (67%) из 70 пациентов, получавших интерфероны бета. В данном исследовании не было отмечено ни одного случая, когда изменения лабораторных показателей крови превышали нормы хотя бы вдвое. Наиболее частыми побочными реакциями являлись: гриппоподобный синдром (40%), головные боли (25%), миалгии (17%). Подавляющее большинство побочных реакций были транзиторными [14].

В целом, данные исследования ITEMS по безопасности и переносимости ИФНβ-1а из года в год повторяют результаты, полученные авторами еще около десяти лет назад. Самые первые исследования представляли собой ретроспективный сбор данных по опыту применения Авонекса в режиме off-label (то есть, с нарушением инструкции по применению) на основе специально созданного опросника. Собранные таким образом результаты применения в/м ИФНβ-1а, в среднем в течение

17 мес, у 33 пациентов с РС в возрасте до 16 лет продемонстрировали следующий спектр побочных реакций: гриппоподобный синдром у 4 пациентов, головные боли — у 4 больных, лихорадку — у 2 пациентов, миалгии — у 2 пациентов и местные постинъекционные реакции у 1 пациента [15].

Побочные эффекты терапии препаратами из группы ПИТРС — важная, но отнюдь не единственная проблема пациента с педиатрическим РС на пути к адекватной и своевременной терапии. Все препараты, которые на сегодняшний день специалисты могут предложить для иммуномодулирующего лечения РС, являются инъекционными с высокой кратностью применения. Необходимость продолжать лечение годами в сочетании с инъекционно-обусловленными побочными реакциями, закономерно приводит к снижению приверженности терапии.

Под приверженностью терапии понимают соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни (доклад ВОЗ). Приверженность лечению также включает такие понятия как упорство и комплаентность. **Упорство** определяется длительностью периода получения медикаментозной терапии и оценивается количеством дней, в течение которых пациент получал терапию, или процентом больных, продолжающих лечение на протяжении определенного периода. **Комплаентность** — показатель приверженности медикаментозной терапии (соблюдение дозы, кратности и режима приема препарата).

В настоящее время идентифицировано порядка 250 факторов, так или иначе обуславливающих отношение больных к соблюдению режима терапии. Основными из них являются социально-экономические факторы, а также факторы, связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения, проводимой терапией и состоянием пациента в данный момент. В целом, приверженность отражает сложное взаимодействие этих факторов, конфигурация сочетаний которых меняется в динамике заболевания и на отдаленных этапах может существенно отличаться от начальной [16].

Ряд авторов и групп экспертов на основании больших аналитических обзоров литературы делают акцент на принципиальном изменении самого подхода к участию пациента в лечебном процессе и более активном привлечении к принятию медицинского решения. По их мнению, без активного участия и желания пациента лечиться, трудно добиться решения кратко- и среднесрочных, а тем более долгосрочных задач (профилактика развития и/или прогрессирования осложнений). Это привело к появлению в литературе вместо привычного термина «compliance» (англ. — подчинение, податливость) термина «concordance» (англ. — согласие), или «adherence» (англ. — соблюдение рекомендаций). Если модель отношения врача и пациента по типу compliance предусматривает пассивное согласие, подчинение врачу и простое выполнение пациентом врачебных инструкций, то модель adherence рассматривает процесс терапии как сотрудничество и партнерство врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс лечения.

С позиции врача, назначающего терапию, стратегическим направлением повышения приверженности лечению является консультирование. Оно позволяет выявить факторы, которые могут отрицательно влиять на приверженность лечению, предоставить необходимую инфор-

мацию, обозначить конкретные цели терапии, обсудить отношение пациента к планируемому лечению, сомнения и опасения по этому поводу, а также оценить его готовность к приему терапии.

Второй аспект сосредоточен на изменении самого подхода к терапии, совершенствовании препаратов и лекарственных форм, выборе наиболее эффективных терапевтических стратегий с наименьшими побочными эффектами и выборе режима лечения, который будет удобен в повседневной жизни. В повышении приверженности терапии таким образом участвуют производители лекарственных средств, разрабатывая все более эффективные, безопасные и удобные методы лечения. Один из эффективных способов повышения приверженности терапии — снижение кратности приема препарата при сохранении его эффективности.

В исследовании качества жизни больных РС, получавших иммуномодулирующую терапию препаратами интерферона бета 1а для внутримышечного и подкожного введения, интерфероном бета 1b и глатирамер ацетатом, проведенном в условиях повседневной жизни, для внутримышечного интерферона бета 1а была показана комплаентность, более чем вдвое превышающая таковую для других препаратов. Согласно этому исследованию, основными факторами, повлиявшими на увеличение комплаентности к данному препарату, была низкая частота местных реакций (21% пациентов на фоне терапии Авонексом по сравнению с 67% пациентов при примене-

нии других интерферонов бета) и гриппоподобного синдрома (в среднем, 3,65 эпизодов в месяц по сравнению с 9,02 эпизодами в месяц на фоне других интерферонов бета). Более того, при опросе пациентов выяснилось, что 45% больных РС, получающих интерфероны бета для подкожного введения, периодически забывают сделать инъекцию препарата или пропускают ее намеренно; тогда как для внутримышечного интерферона бета 1а доля таких пациентов составила всего 18%.

Когда речь идет о длительном (многолетнем) инъекционном лечении ребенка или подростка с РС препаратами интерферона бета, эффективность которых отсрочена во времени, а возможные побочные реакции одним своим перечнем способны резко снизить терапевтический энтузиазм любого пациента, приверженность терапии играет особенно важную роль. Несовершеннолетний пациент особенно страдает от постоянных, зачастую болезненных инъекций. Ребенку трудно осознать их целесообразность, а у подростка они закономерно вызывают протестную реакцию, столь характерную для его возраста. Большинство препаратов интерферона бета, назначаемых через день или трижды в неделю, для неврологически сохраненных пациентов детского и подросткового возраста создают постоянный конфликт между очевидным дискомфортом, вызванным лечением, и его отсроченной (неочевидной) эффективностью, что необходимо учитывать как весомый нейропсихологический фактор качества терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hanefeld F.A., Christen H.-J., Kruse B. et al. Childhood and juvenile multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. — 1993. — P. 14–52.
- Duquette P., Murray T.J., Pleines J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients // *J. Pediatr.* — 1987. — V. 111. — P. 359–363.
- Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. et al. Early onset multiple sclerosis // *Neurology*. — 2002. — V. 59. — P. 1006–1010.
- Pohl D., Waubant E., Banwell B. et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants // *Neurology*. — 2007. — V. 17, № 68. — P. 54–65.
- Trojano M., Paolicelli D., Liguori M. et al. Predictors of efficacy of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2001. — V. 7. — P. 55.
- Seijo-Martinez M., Amigo M.C., Arias M. et al. Experience of interferon beta (INF- $\beta$ ) treatment in relapsing-remitting (RR) and secondary progressive (SP) multiple sclerosis (MS) in Galicia (Spain) // *Mult. Scler.* — 2001. — V. 7. — P. 54.
- Haas J., Firzlaiff M., Schmidt M. Comparison of new immunomodulatory treatments in the early stages of MS // *Mult. Scler.* — 2001. — V. 7. — P. 15.
- O'Connor P. The Effects of Intramuscular Interferon Beta-1a in Patients at High Risk for Development of Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of Data from CHAMPS // *Clinical Therapeutics*. — 2003. — V. 25, № 11. — P. 2865–2874.
- O'Connor P., Murray T.J., Simon J. et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event // *Neurology*. — 2006. — V. 66, № 5. — P. 678–684.
- Minagara A., Murray T.J. et al. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — V. 24, № 4. — P. 1049–1055.
- Limmroth V., Malessa R., Zettl U.K. et al. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2007. — V. 254, № 1. — P. 67–77.
- Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study Multiple Sclerosis // *Neurology*. — 2005. — V. 11, № 4. — P. 420–424.
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale // *Neurology*. — 1983. — V. 33. — P. 1444–1452.
- Ghezzi M.P., Amato M., Capobianco P. et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon  $\beta$ -1a: long-term results. // *Neurological Sciences*. — 2007. — V. 3. — P. 127–132.
- Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics*. — 2001. — V. 32. — P. 211–213.
- Сидоренко Т.В., Бойко А.Н. и др. Приверженность к длительному лечению препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза // *Неврология и психиатрия*. — 2009. — Т. 109, Вып. 2, № 7. — P. 107–113.

М.А. Жарких, С.В. Яблонский, М.А. Мокроносова

Научно-клинический центр оториноларингологии, Москва

## Значение лейкотриенов и антилейкотриеновых препаратов при аллергическом рините

### Контактная информация:

Жарких Мария Александровна, врач-оториноларинголог, аспирант Научно-клинического центра оториноларингологии

Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15, тел.: (495) 693-08-27

Статья поступила: 16.05.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Аллергический ринит — заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, вызываемое сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам. Выделяют две фазы системной аллергической реакции, обусловленной взаимодействием различных клеток и биохимических медиаторов: раннюю (острую) и позднюю (хроническую). Ведущими медиаторами аллергического воспаления поздней фазы являются лейкотриены. Лейкотриены представляют собой группу производных 5-липоксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты. Антагонисты цистеинил-лейкотриенов (ЦисЛТ<sub>1</sub>) включают в себя монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов в качестве монотерапии аллергического ринита. Доказательство эффективности монтелукста представлено более чем в 25 рандомизированных исследованиях.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, лейкотриены, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст.

Аллергический ринит (АР) — заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит аллергическое воспаление, вызываемое сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам. В патогенезе АР лежит IgE — опосредованная реакция на аллергены окружающей среды [1–3]. Особая роль принадлежит локальному воспалению слизистой оболочки полости носа, которое характеризуется инфильтрацией эозинофилов, индукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессией молекул межклеточной адгезии на эндотелии кровеносных сосудов в области воспаления. Клинические проявления АР зависят от многочислен-

ных медиаторов, которые высвобождаются из тучных клеток и лейкоцитов: гистамина, простагландинов (ПГ), лейкотриенов (ЛТ) и продуктов распада нуклеиновых кислот [3–6].

Выделяют две фазы системной аллергической реакции, обусловленной взаимодействием различных клеток и биохимических медиаторов: раннюю (острую) и позднюю (хроническую) [1, 6].

### Ранняя (острая) фаза аллергического ответа

Схема иммунологических взаимодействий при ранней фазе АР представлена на рис. 1.

М.А. Zharkih, S.V. Jablonsky, M.A. Mokronosova

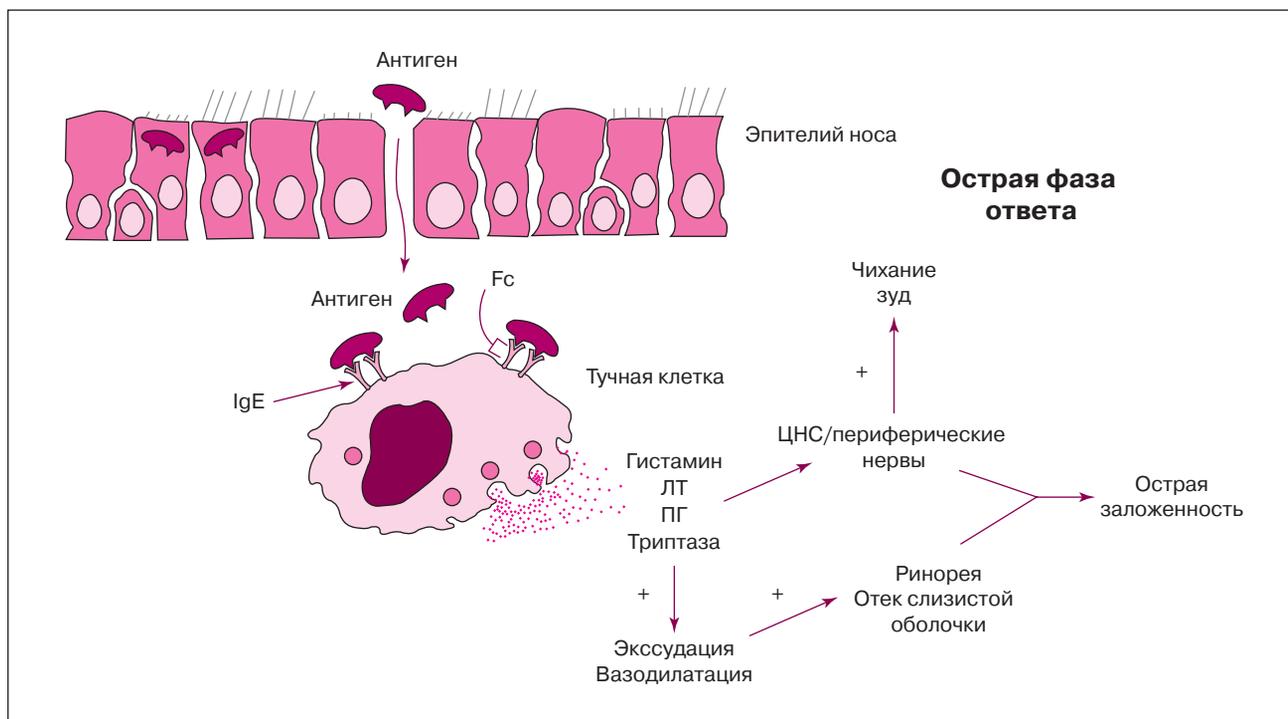
Scientific Clinical Centre of Otorhinolaryngology, Moscow

## Leukotrienes and antileukotriene drugs in allergic rhinitis

Allergic rhinitis is an allergic inflammation of the nasal mucosa due to sensitization to some inhalation allergens. There are two phases of a systemic allergic reaction depending on interaction of different cell types and biochemical mediators — the early (acute) and the late (chronic). Leukotrienes are primary mediators of the late phase of allergic inflammation. The leukotrienes are a group of derivatives of arachidonic acid metabolism. Antagonists of CysLT<sub>1</sub> include montelukast, zafirlukast and pranlukast. Recently there were some studies regarding using of antileukotriene drugs for monotherapy of allergic rhinitis. Evidence of efficacy of Montelukast is provided in more than 25 randomized researches.

**Key words:** allergic rhinitis, leukotrienes, antileukotriene drugs, montelukast.

**Рис. 1.** Аллергический каскад, ранняя (острая) фаза ответа (по Fireman R., 1996)



Примечание:

ЦНС — центральная нервная система; IgE — иммуноглобулин E; ЛТ — лейкотриены; ПГ — простагландины.

Аллерген взаимодействует со специфическими IgE-антителами на поверхности тучных клеток, расположенных между эпителиоцитами и субэпителиально в складках слизистой оболочки полости носа. Острая фаза аллергического ответа, характеризующаяся слизистыми выделениями из носа, зудом в носу и глазах, пароксизмальным чиханием, вызывается, главным образом, гистамином [4, 7, 8].

Эффекты гистамина опосредуются через специфические рецепторы гистамина трех типов. Гистамин и другие медиаторы ранней фазы аллергического ответа играют роль в генезе как остро, так и хронического аллергического воспаления, поскольку они продуцируются постоянно даже в невысоких концентрациях и в фазе ремиссии [9, 10].

#### Поздняя (хроническая) фаза аллергического ответа

Поздняя фаза аллергического ответа начинается спустя 2–8 ч после контакта аллергена со слизистой оболочкой полости носа (рис. 2).

Развитие поздней фазы аллергического воспаления приводит к формированию «порочного круга» [7]. Ключевую роль на этом этапе играют цитокины, продуцируемые преимущественно  $T_H2$  лимфоцитами (ИЛ 4, ИЛ 13, ИЛ 5); хемокины (эотаксин); хемотоксины, выделяемые Т клетками при активации (RANTES); молекула межклеточной адгезии — 1 (ICAM 1); медиаторы ранней фазы (гистамин, триптаза); медиаторы поздней фазы (ПГ $D_2$ , ЛТС $_4$ ) и активированные эозинофилы, базофилы, Т лимфоциты, макрофаги [3, 11–13].

В патогенезе поздней фазы аллергического воспаления эозинофилам отводят ведущую роль. Белки эозинофильных гранул представляют собой токсины. Их токсический эффект при АР проявляется повреждением респиратор-

ного реснитчатого эпителия и высвобождением медиаторов воспаления [8, 14].

Ведущими медиаторами аллергического воспаления поздней фазы являются лейкотриены. Лейкотриены были открыты в 1979 г. P. Borgeat и B. Samuelsson [15]. Лейкотриены  $C_4$ ,  $D_4$  и  $E_4$  содержат цистеин, поэтому их называют цистеиновыми лейкотриенами. Эти лейкотриены в совокупности и образуют вещество, известное ранее как «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» МРС-А [16]. Лейкотриены представляют собой группу производных 5-липоксигеназного механизма метаболизма арахидоновой кислоты (рис. 3).

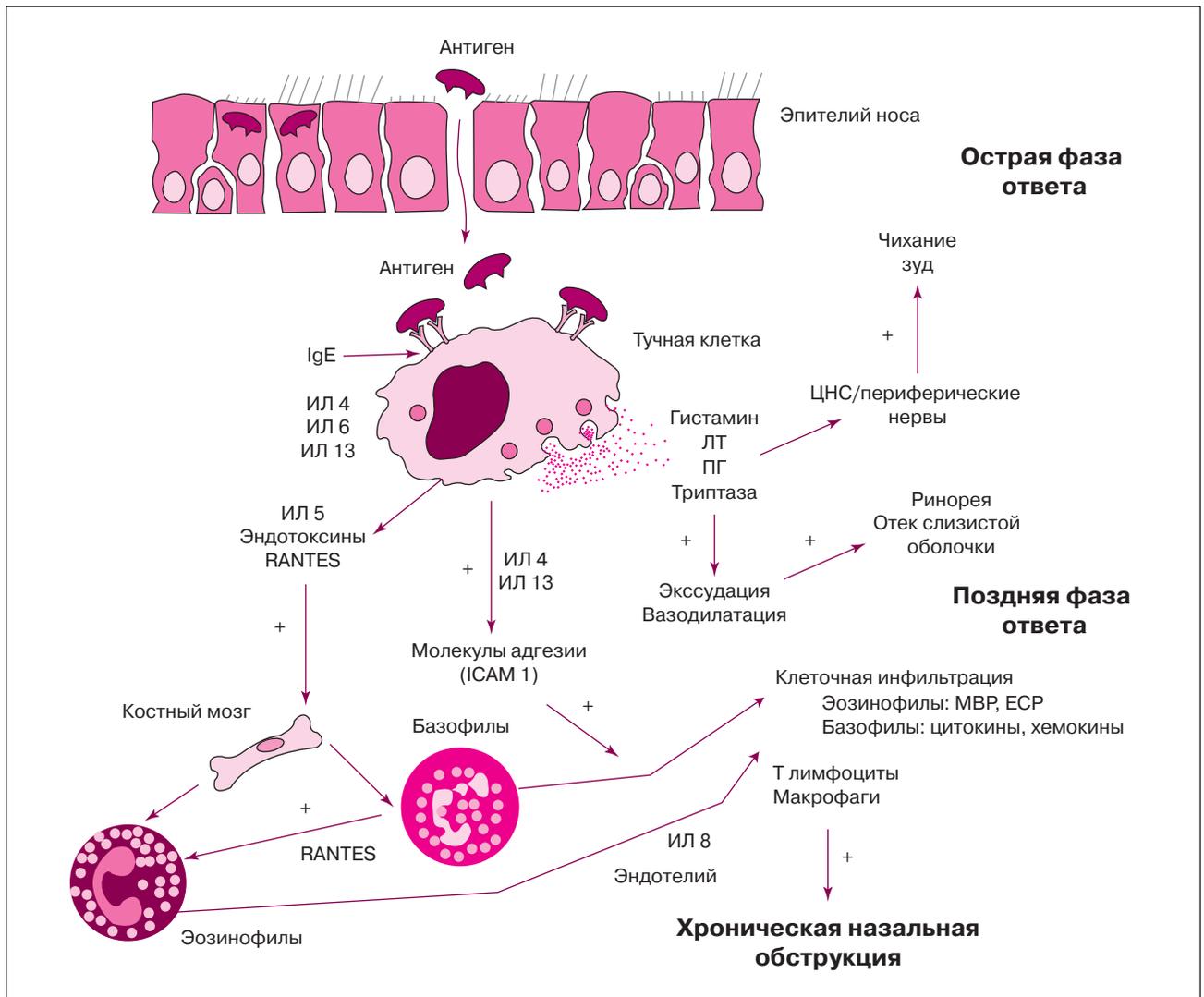
Лейкотриены — это производные полиеновых кислот, содержащие в молекуле три сопряженные двойные связи, а также (наряду с др. заместителями) гидроксигруппу в положении 5 или эпоксигруппу в положениях 5, 6. В зависимости от их химической структуры и биологической активности, лейкотриены могут быть подразделены на два класса (рис. 4):

а) цистеинил-лейкотриены, а именно лейкотриен  $C_4$ , лейкотриен  $D_4$  и лейкотриен  $E_4$ , содержащие различные аминокислотные остатки;

б) лейкотриен  $B_4$  — дигидроксикислота.

Синтез лейкотриенов из субстратов арахидоновой кислоты инициируется 5-липоксигеназой во взаимодействии с 5-липоксигеназо-активирующим протеином (FLAP) [17]. Хотя FLAP не обладает энзиматической активностью, он усиливает способность 5-липоксигеназы взаимодействовать с его субстратами. Лейкотриен  $A_4$  (ЛТА $_4$ ) — нестойкий, через реакцию с ЛТА $_4$ -гидролазой он превращается в лейкотриен  $B_4$  (ЛТВ $_4$ ), либо может конъюгироваться с редуцированным глутатионом с помощью ЛТС $_4$ -синтетазы, переходя в форму ЛТС $_4$ , ЛТВ $_4$  и ЛТС $_4$  выводятся из клетки специфическими транспортными протеи-

**Рис. 2.** Аллергический каскад, ранняя (острая) и поздняя (хроническая) фазы ответа (по Fireman R., 1996)



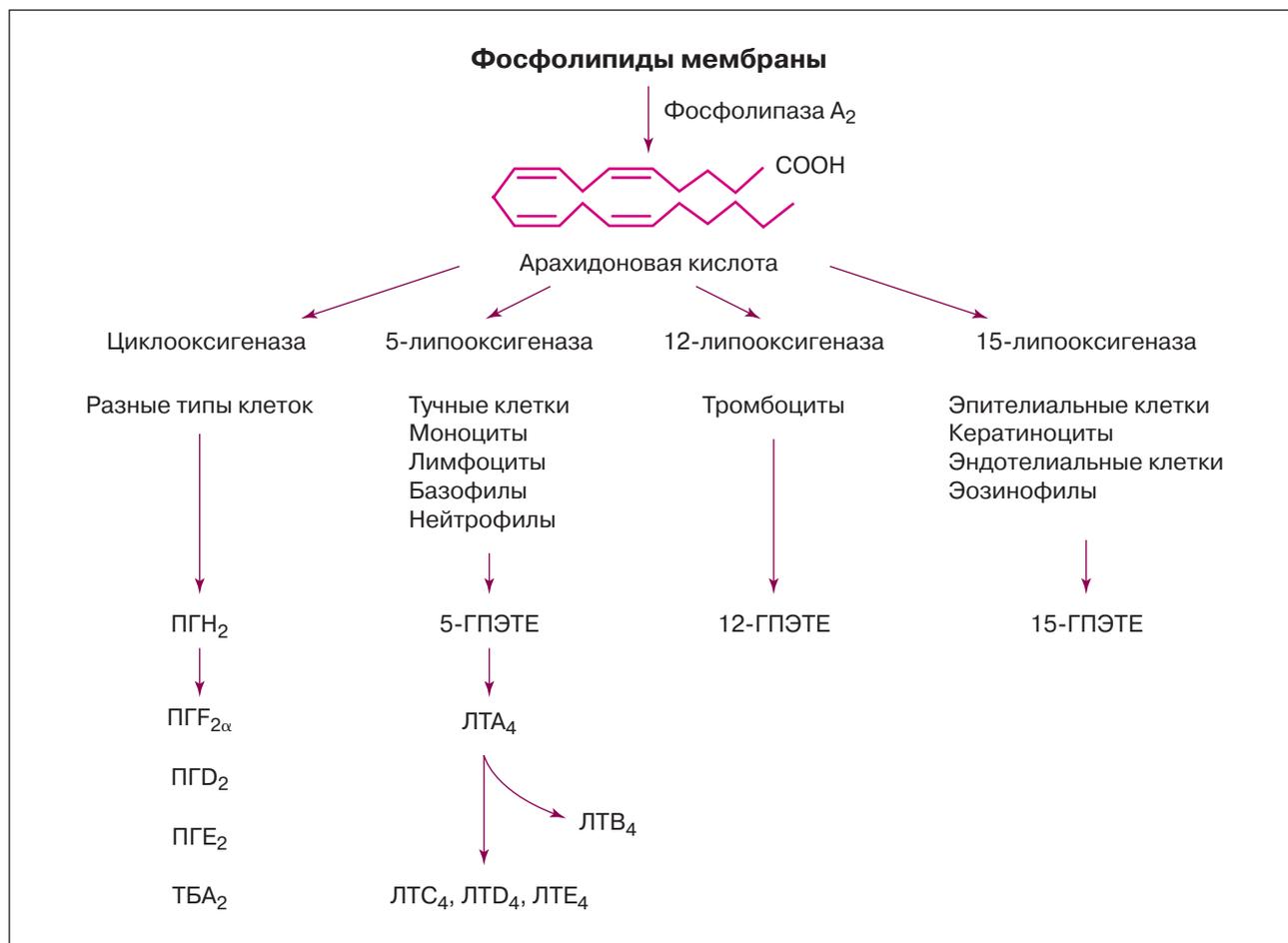
Примечание:

ЦНС — центральная нервная система; ИЛ — интерлейкины; IgE — иммуноглобулин E; LT — лейкотриены; ПГ — простагландины; ECP — эозинофильный катионный протеин; ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1; RANTES — хемокины, выделяемые нормальными (не иммунными) Т клетками при активации.

нами; экстрацеллюлярный LTC<sub>4</sub> трансформируется в лейкотриен D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), который превращается в лейкотриен E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) путем последовательного гидролиза аминокислот. Способность продуцировать высокие концентрации лейкотриенов из производных арахидоновой кислоты присуща, главным образом, лейкоцитам. Уровень ЛТВ<sub>4</sub> и цистеинил-лейкотриенов, которые продуцируют различные типы лейкоцитов, зависит от дистальных ферментов ЛТА<sub>4</sub>-гидролазы и LTC<sub>4</sub>-синтазы [17, 18]. Хотя клетки не лейкоцитарного роста обычно не обладают достаточным количеством 5-липоксигеназы и FLAP для синтеза значительных количеств лейкотриенов из производных арахидоновой кислоты, такие клетки, обладающие дистальными ЛТА<sub>4</sub>-метаболизирующими ферментами, могут поглощать произведенный лейкоцитами ЛТА<sub>4</sub> и метаболизировать его в биоактивные лейкотриены. Такой процесс называется «трансцеллюлярный биосинтез» [19]. Взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками является примером такого феномена: нейтрофил (клетка-донор), содержащий 5-липоксигеназу,

предоставляет ЛТА<sub>4</sub> эндотелиальной клетке (принимающая клетка), у которой нет собственной 5-липоксигеназы, но она располагает LTC<sub>4</sub>-синтазой и, таким образом, может метаболизировать полученный ЛТА<sub>4</sub> в LTC<sub>4</sub>. Действие лейкотриенов осуществляется через связывание со специфическими рецепторами класса родопсина, которые расположены на внешней плазматической мембране структуральных и воспалительных клеток [20, 21]. После связывания с лейкотриенами эти рецепторы взаимодействуют с белками G в цитоплазме, тем самым вызывая повышение уровня внутриклеточного кальция и снижение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Биологическая активность лейкотриенов чрезвычайно разнообразна. Например, активация цистеиниллейкотриенового рецептора типа 1 ЦисЛТ<sub>1</sub> вызывает длительную бронхоконстрикцию, выделение слизи и отек дыхательных путей [22]. Эксперименты на мышах, лишенных рецепторов ЦисЛТ<sub>2</sub> [23], или, наоборот, с чрезмерной их экспрессией в легких [24] показали, что рецептор

Рис. 3. Механизм метаболизма арахидоновой кислоты



Примечание:

ТБ — тромбоксан; ЛТ — лейкотриен; ГПЭТЕ — гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; ПГ — простагландин.

ЦисЛТ<sub>2</sub> не влияет на бронхоконстрикцию непосредственно, а скорее принимает участие в воспалении, сосудистой проницаемости и тканевом фиброзе. Также не существует известных специфических антагонистов рецептора ЦисЛТ<sub>2</sub>. Некоторые описанные эффекты цистеинил лейкотриенов не могут быть объяснены действием ни ЦисЛТ<sub>1</sub>, ни ЦисЛТ<sub>2</sub>, что говорит о возможности существования ЦисЛТ<sub>1</sub>-ЦисЛТ<sub>2</sub>-гетеродимеров или неизвестных рецепторов [25].

На экспрессию рецептора ЦисЛТ<sub>1</sub> на транскрипционном уровне могут влиять цитокины клеток-хелперов Тх<sub>2</sub> [26]. Этот эффект, возможно, объясняет факт чрезмерной экспрессии ЦисЛТ<sub>1</sub> у пациентов с астмой или хроническим риносинуситом, чувствительных к аспирину, и то, почему количество экспрессированных рецепторов возвращаются к норме после проведения десенсибилизации к аспирину [27].

Кроме влияния цистеинил-лейкотриенов на дыхательные пути, они также, совместно с ЛТВ<sub>4</sub>, оказывают и другие биологические эффекты — стимулируют тканевую диффузию и функционирование практически всех подгрупп лейкоцитов [28–30]. Кроме того, они участвуют в «провокации» воспаления, регулируемого клетками Тх<sub>2</sub> [31–33]. Лейкотриены играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, особенно аллергических, но не только — их находят в большом количестве в крови, моче, мокроте,

слизистых у больных с особенно тяжелыми формами бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, а также при ревматоидном артрите, псориазе, неспецифическом язвенном колите [34].

Особенностью высвобождения лейкотриенов из клеток, в отличие от многих других биологически активных веществ, является их немедленный выброс в окружающую среду (без депонирования в секреторных гранулах). Общий биологический эффект лейкотриенов — непосредственное участие в сложных биохимических реакциях аллергической и воспалительной альтерации [6, 34] (табл. 1).

Вместе со многими другими медиаторами воспаления лейкотриены способствуют инфильтрации лейкоцитов, увеличивают проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, влияют на повышение диапедеза адгезированных лейкоцитов, способствуя генерации очага воспаления. Клетки эндотелия не продуцируют конечных продуктов 5-липоксигеназного цикла из эндогенной арахидоновой кислоты, однако эндотелиальные клетки продуцируют ЛТС<sub>4</sub> из ЛТА<sub>4</sub>; последний генерируется клетками типа полиморфноядерных лейкоцитов [18]. Кроме того, ЛТС<sub>4</sub> могут продуцировать скопления эозинофилов, базофилов, моноцитов и тканевых тучных клеток. Второй наиболее значимый эффект лейкотриенов — сокращение гладких мышц бронхов и других органов [35].

Рис. 4. Химическая формула лейкотриенов

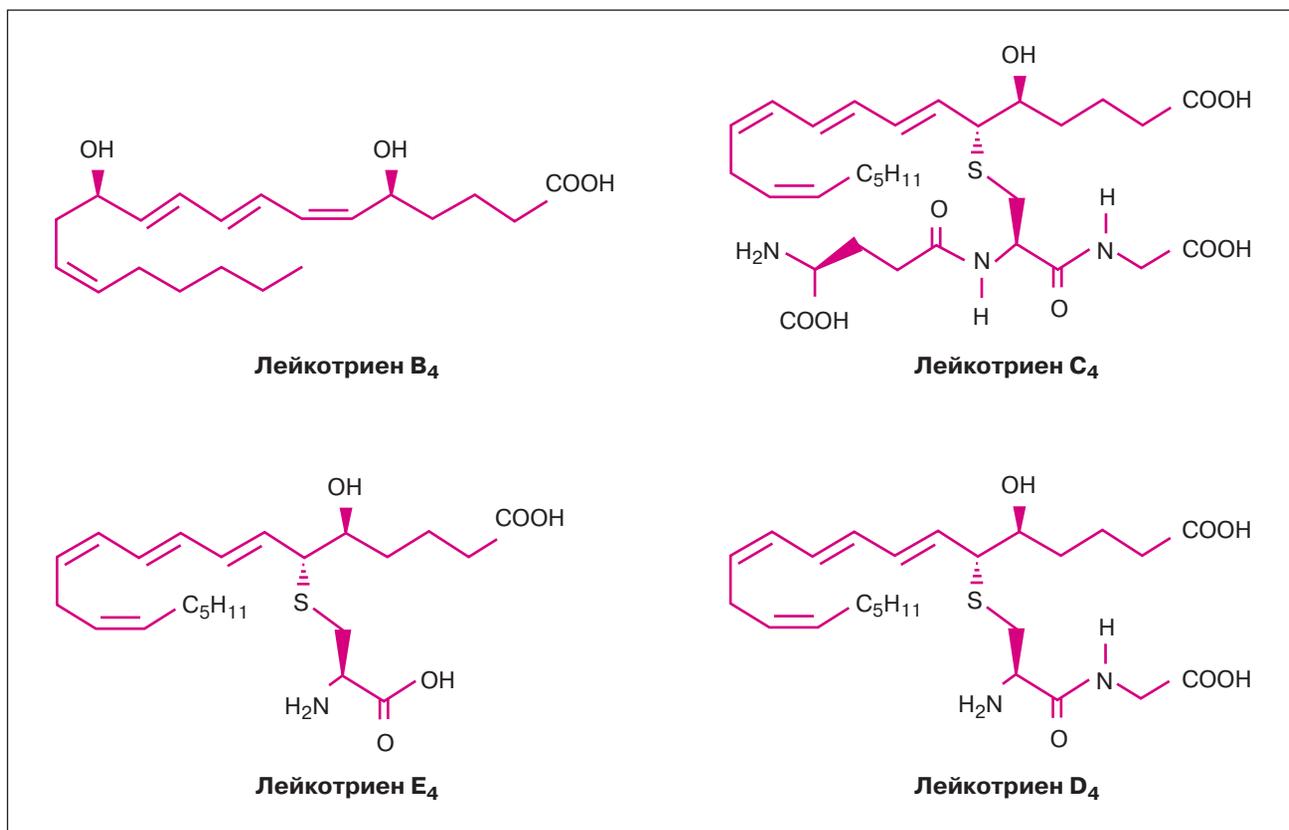


Таблица 1. Действие лейкотриенов

Действие	Лейкотриены	№ ссылки
Сокращение гладких мышц, бронхоспазм	C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	25, 35
Расширение сосудов и повышение их проницаемости	C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	24, 34
Повышение секреции слизи	C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	17, 36
Повышение реактивности бронхов	E <sub>4</sub>	17, 35
Хемотаксис и адгезия лейкоцитов	B <sub>4</sub>	5
Подавление секреторной и пролиферативной активности лимфоцитов	B <sub>4</sub>	18

Среди многих биологических точек приложения действия ЛТВ<sub>4</sub> наиболее важная — его способность к не прямой (хемокинез) и прямой (хемотаксис) стимуляции полиморфноядерных лейкоцитов, особенно нейтрофилов, при активации которых высвобождаются лизосомальные ферменты, продуцирующие оксиданты (суперпероксидазу) [18, 36]. Появляется возможность нейтрофильной инфильтрации в очаге воспаления путем адгезии к сосудистой стенке и последующего диапедеза, что, в свою очередь, ведет к отеку и гипералгезии (боль в месте поражения) [17]. Имеет значение и взаимодействие ЛТВ<sub>4</sub> с другими иммунокомплексными клетками. Например, ЛТВ<sub>4</sub> стимулирует распространение клонов как Т хелперов (CD4+), так и Т супрессоров (CD8+), регулируя механизм выработки γ интерферона [34]. Есть данные о стимуляции ЛТВ<sub>4</sub> продукции провоспалительных интерлейкинов ИЛ 1, ИЛ 2

[18]. Известно, что ЛТВ<sub>4</sub> способствует также повышению секреции слизи в бронхах. Действие группы цистеиновых лейкотриенов ЛТС<sub>4</sub>, ЛТД<sub>4</sub> и ЛТЕ<sub>4</sub> изучали подробно в экспериментах *in vitro* на легких. Установлено, что они в зависимости от разных факторов оказывают действие, превышающее действие гистамина на бронхи в 200–950 раз, заключающееся в мощном бронхоспазме и усилении секреции слизи [35]. Показано, что внутривенные коронарные инъекции ведут к спазму венечных сосудов, уменьшают сократимость левого желудочка. Воздействие же на сердце и магистральные сосуды приводит к анафилактическому или токсическому шоку. Кроме того, цистеиновые лейкотриены в эксперименте вызвали стимуляцию фактора агрегации тромбоцитов, запускающего каскад иммунологических и воспалительных реакций. Доказано, что лейкотриены

и факторы агрегации тромбоцитов работают синергически, стимулируя выброс ферментов из полиморфноядерных лейкоцитов [18].

### Антилейкотриеновые препараты

Антагонисты ЦисЛТ<sub>1</sub> (рис. 5) включают в себя монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст (последний доступен только в Японии), зилеутон (в РФ не зарегистрирован).

Среди используемых сегодня в РФ зафирлукаста и монтелукаста, последнему принадлежит несомненный приоритет в клинической практике, как наиболее изученному и хорошо себя зарекомендовавшему.

Аффинность монтелукаста к лейкотриеновым рецепторам в 2,5–5 раз ниже, чем у ЛТD<sub>4</sub>, обладающего наибольшей аффинностью среди эндогенных лигандов. Фармакокинетические исследования показали, что способность к связыванию с ЦисЛТ<sub>1</sub>-рецепторами приблизительно одинаковая у монтелукаста и зафирлукаста, и превышает таковую у пранлукаста. Специфичный и обратимый антагонизм к лейкотриеновым рецепторам определяет два важнейших эффекта этого класса лекарств: воздействие на воспалительный процесс и на мышечные клетки бронхов.

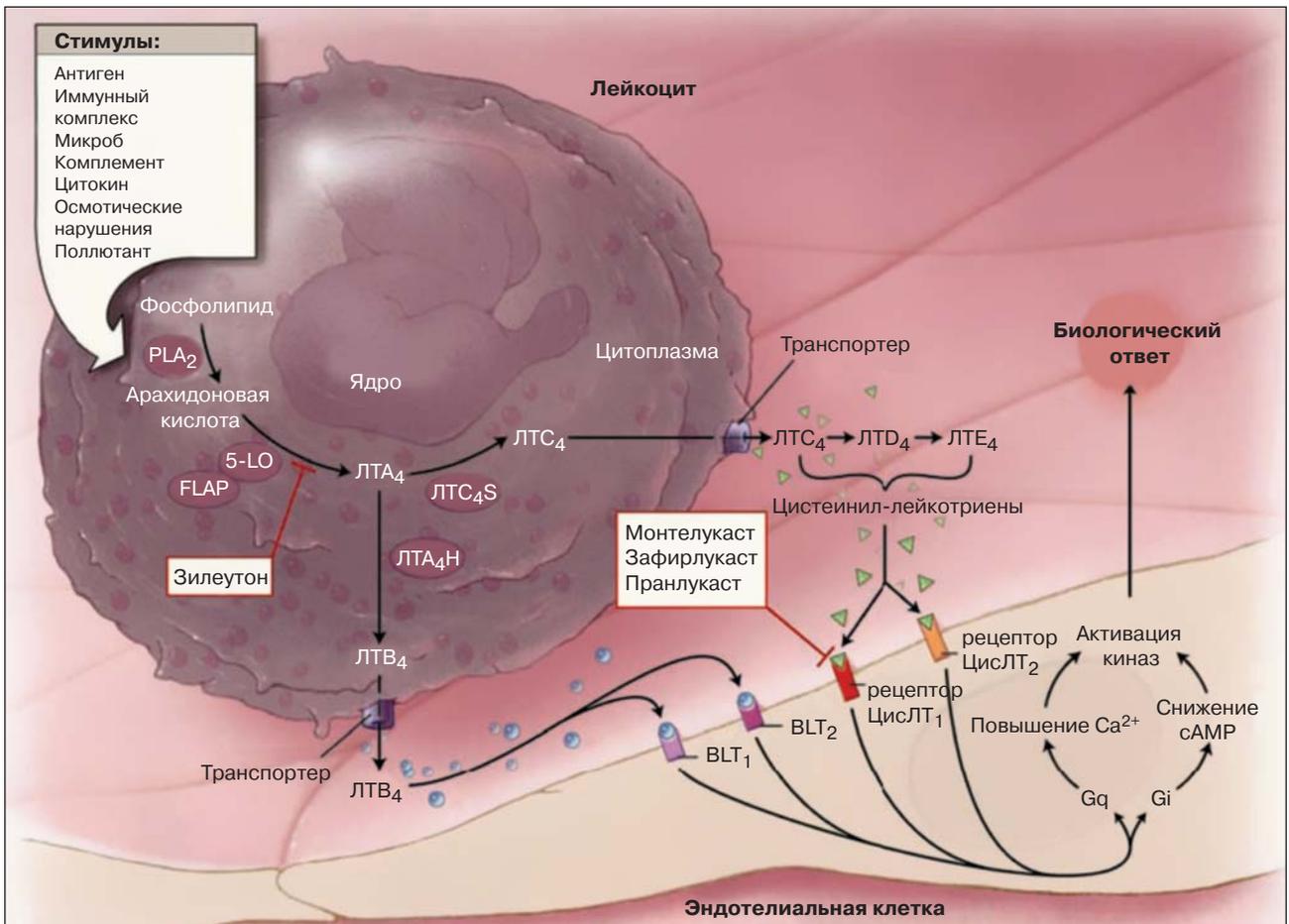
На сегодняшний день хорошо известно, что монтелукаст подавляет бронхоконстрикцию, вызываемую у восприимчивых пациентов ацетилсалициловой кислотой, ингаляци-

ей аллергена и физической нагрузкой [47–49]. У взрослых с постнагрузочным бронхоспазмом монтелукаст оказывает благоприятный эффект на газообмен в процессе выполнения нагрузки и на физическую работоспособность [50]. Монтелукаст не только оказывает противовоспалительное действие на дыхательные пути, но также обладает отчетливым системным противовоспалительным эффектом. В рандомизированных исследованиях у детей и взрослых с персистирующей бронхиальной астмой показано снижение степени эозинофилии в крови и бронхиальном секрете на фоне лечения монтелукастом [51, 52].

Системное противовоспалительное действие монтелукаста обуславливает возможность его использования и при аллергическом воспалении дыхательных путей. Ранее данная группа препаратов использовалась только при бронхиальной астме или при сочетании ее с аллергическим ринитом [46]. В последние годы активно изучают возможность использования антилейкотриеновых препаратов в качестве монотерапии аллергического ринита.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, опубликованных с 1966 по 2005 г. (17 исследований), было показано, что пероральные антилейкотриеновые препараты существенно уменьшали дневные и ночные назальные симптомы, а также улучшали качество жизни по сравнению с плацебо (табл. 2). Не было существенной

Рис. 5. Синтез лейкотриенов, рецепторы и передача сигналов (Peters — Golden M., William R. Leukotrienes // N. Engl. J. Med. 2007) [18]



Примечание:

PLA — фосфолипаза А; 5-LO — 5-липоксигеназа; FLAP — 5-липоксигеназаактивирующий белок; ЛТА, ЛТВ, ЛТС, ЛТD, ЛТЕ — лейкотриены А, В, С и D; BLT — рецептор к лейкотриену В; ЦисЛТ — цистеинил-лейкотриен; сАМР — циклическая аденозинмонофосфорная кислота; Gq и Gi — q и i классы G белков.

**Таблица 2.** Исследования антилейкотриеновых препаратов у больных аллергическим ринитом

Автор, год	№ ссылки	Количество пациентов	Особенности исследования	Результаты
1. Watanasomsiri A., Poachanukoon O. (2008)	38	115 детей в возрасте от 6 до 15 лет	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включающее ежедневный прием монтелукаста в комбинации с лоратадином (I группа) и лоратадина (II группа) в течении 2-х нед при АР	Не было существенных различий в 2-х группах по шкале PDTS. Изменения выявлялись по шкале определения ночной заложенности носа (PNTS). Они были выше в 1-й группе (без статистически достоверных различий). Объем нижних носовых раковин уменьшился в большей степени в группе монтелукаста и лоратадина, чем только лоратадина
2. Philip G., Williams-Herman D., Patel P., Weinstein S.F., Alon A., Gilles L., Tozzi C.A., Dass S.B., Reiss T.F. (2007)	39	Пациенты от 15 до 85 лет. 630 из них принимали монтелукаст; 613 — плацебо; 122 — цетиризин (контрольная группа)	Двойное слепое рандомизированное исследование. Препараты принимались в течение 6-ти нед	В течение 4-х нед монтелукаст продемонстрировал улучшение по шкале дневных назальных симптомов (DNSS — Daytime Nasal Symptoms Score), включавшей заложенность носа, ринорею, чихание и зуд
3. Ciebida M., Gorska-Ciebida M., DuBuske L.M., Gorski P. (2006)	40	20 пациентов получали монтелукаст в дозе 10 мг, дезлоратадин — 5 мг, или оба препарата и плацебо	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Значительное улучшение назальных симптомов после комбинированной терапии. Более значительное снижение уровня эозинофильного катионного белка после использования комбинации монтелукаста и антигистаминных препаратов, чем при их применении в отдельности
4. Patel P., Philip G., Yang W., Call R., Horak F., LaForce C., Gilles L., Garrett G.C., Dass S.B., Knorr B.A., Reiss T.F. (2005)	41	1002 пациента принимали монтелукаст, 990 — плацебо	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Монтелукаст показал статистически значимое уменьшение симптомов персистирующего АР при приеме его в течение 6 нед. Лечение монтелукастом облегчало течение риноконъюнктивальных симптомов и повышало качество жизни пациентов по сравнению с группой плацебо
5. Weinstein S.F., Philip G., Hampel F.C., Malice M.P., Swern A.S., Dass S.B., Reiss T.F. (2005)	42	Вторичное исследование	Двойное плацебоконтролируемое трехфазное клиническое исследование	Пациенты с сезонным аллергическим ринитом при приеме монтелукаста испытывали уменьшение дневных и ночных симптомов уже на второй день терапии
6. Chervinsky P., Philip G., Malice M.P., Bardelas J., Nayak A., Marchal J.L., van Adelsberg J., Bousquet J., Tozzi C.A., Reiss T.F. (2004)	43	929 пациентов принимали монтелукаст, 933 — плацебо 1 раз в день в течение 2 нед	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование	Монтелукаст существенно улучшает шкалу дневных назальных симптомов, индивидуальную шкалу заложенности, ринорей, чихания и зуда по сравнению с плацебо. Эффект препарата выше у пациентов, подвергающихся действию высоких уровней пыльцы
7. van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A.J., Meltzer E.O., Ratner P.H., Menten J., Reiss T.F. (2003)	44	1079 пациентов	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в течение 4-х нед лечения	Монтелукаст показал облегчение симптомов сезонного аллергического ринита при его однократном ежедневном приеме по утрам, а также продемонстрировал значительное и стойкое улучшение симптомов в течение 4-х нед лечения
8. van Adelsberg J., Philip G., LaForce C.F., Weinstein S.F., Menten J., Malice M.P., Reiss T.F. (2003)	45	522 — монтелукаст 10 мг, 171 — лоратадин 10 мг, 521 — плацебо 1 раз в сутки в течение 2-х нед	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Лечение монтелукастом облегчало течение риноконъюнктивальных симптомов и повышало качество жизни пациентов по сравнению с группой плацебо. Монтелукаст существенно улучшил шкалу дневных назальных симптомов
9. Nayak A.S., Philip G., Lu S., Malice M.P., Reiss T.F. (2002)	46	Пациенты в возрасте от 15 до 82 лет. 155 — монтелукаст 10мг; 301 — лоратадин 10мг; 302 — комбинация лоратадина и монтелукаста 149 — плацебо	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Монотерапия монтелукастом или его сочетание с лоратадином обеспечило устойчивый клинический эффект и улучшило качество жизни больных с сезонным аллергическим ринитом

# КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ<sup>3\*</sup>

## НОВОЕ: СИНГУЛЯР<sup>®†</sup>

### для пациентов с астмой и аллергическим ринитом<sup>1,2</sup>



## Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР<sup>®†</sup>

**Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР<sup>®†</sup> / SINGULAIR<sup>®†</sup>**  
Торговое название: СИНГУЛЯР<sup>®</sup>.

**Международное непатентованное название:** монтелукаст.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

**Состав.** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

**Активное вещество:** монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** лейкотриеновых рецепторов блокатор.

**Код АТХ:** R03DC03.

**Показания к применению.** Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириносensитивных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

**Применение при беременности и лактации.** СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

**Способ применения и дозы.** Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

**Общие рекомендации.** Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

**Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.**

## ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР<sup>®</sup> (монтелукаст натрия, MSD)

**Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.**

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

**Побочное действие.** В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

**Передозировка.** Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

**Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами.** Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

\* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР<sup>®†</sup> назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

**Литература:** 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

разницы между антилейкотриенами и  $H_1$ -антигистаминами по влиянию на назальные и глазные симптомы, а также на качество жизни пациента. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов хуже купировали дневные и ночные симптомы, чем интраназальные кортикостероиды. Комбинация антилейкотриенов и  $H_1$ -антигистаминных препаратов лучше купировала глазные проявления, чем прием одних лишь антагонистов лейкотриеновых рецепторов [53].

В исследованиях у детей с круглогодичным аллергическим ринитом при использовании монтелукаста улучшилась пиковая скорость выдоха через нос, снизился уровень эозинофилов в крови, а также улучшилось качество жизни [54]. У пациентов с АР, пролеченных монтелукастом, наблюдали достоверное снижение симптомов аллергического ринита. Сумма баллов, характеризующая симптомы нарушения носового дыхания, уменьшилась в процессе лечения по сравнению с группой плацебо.

Лечение монтелукастом положительно влияло на результаты оценки симптомов аллергического ринита самими пациентами и показатели качества жизни в отношении конъюнктивита. Другими критериями, которые показали достоверное улучшение при лечении монтелукастом, были ночные симптомы ринита (заложенность носа, ринорея, чихание и зуд). Эффекты лечения монтелукастом были стабильными и постоянными в течение всего периода лечения [55].

По результатам проведенных исследований, комбинированная терапия монтелукастом (10 мг в сут) и цетиризином (10 мг в сут) не уступает по эффективности лечению мометазона фуоратом (200 мкг в сут). В обеих группах пациентов отмечены существенные улучшения назальной проходимости по результатам функциональных исследований и оценке клинических симптомов [56]. Исследования эффективности монтелукаста и лоратадина показали улучшение состояния больных с аллергическим сезонным ринитом на фоне лечения как антигистаминным препаратом, так и антагонистом лейкотриеновых рецепторов по сравнению с плацебо. При этом лоратадин значительно уступал по эффективности монтелукасту. Наилучшие результаты были достигнуты при комбинированной терапии монтелукастом и лоратадином [43, 57]. Монтелукаст обеспечивает длительный стабильный эффект и имеет существенное преимущество в купировании ночных симптомов, что значительно улучшает качество жизни больных [44, 45].

Биодоступность пероральной дозы монтелукаста 10 мг в сут у взрослых составляет более 64%. Максимальная концентрация препарата в крови у взрослых достигается

в течение 3–4 ч, а у детей до 8 лет, получающих монтелукаст в дозе 4–5 мг в сут, — в течение 2,6 ч. Пиковая концентрация в плазме составляет 0,5 мг/л у детей в возрасте 6–15 лет и 0,47 мг/л у детей 2–5 лет, получающих монтелукаст в дозе 5 и 4 мг в сут, соответственно [58].

Монтелукаст преимущественно выводится с желчью, подвергаясь метаболизму в печени с участием цитохрома P 450. Период полувыведения монтелукаста у детей 2–14 лет составляет 3–4 ч [59].

Монтелукаст незначительно взаимодействует с другими лекарственными средствами при их одновременном применении. В исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме монтелукаста (10 мг) и варфарина, дигоксина, терфенадина, фексофенадина, пероральных контрацептивов, теофиллина и преднизолона. Метаболизм монтелукаста ускоряется на фоне приема фенобарбитала.

Фармакокинетика монтелукаста не зависит от времени приема (в утренние или вечерние часы), а также от приема пищи.

Пероральная форма монтелукаста характеризуется хорошей переносимостью у пациентов независимо от возраста. Частота нежелательных эффектов, возникающих у больных на фоне лечения монтелукастом, не отличается от таковой в группе плацебо [59]. В целом, побочные эффекты лечения отмечаются редко, в большинстве случаев они представлены головной болью или диспепсией. По данным метаанализа, включавшего 10 рандомизированных контролируемых исследований, у взрослых пациентов и подростков переносимость монтелукаста и плацебо не различались. Монтелукаст, применявшийся у взрослых в течение недели в дозе, превышающей рекомендуемую (10 мг в сут) в 20–90 раз, не вызывал появления побочных эффектов [60].

### Заключение

В течение последних 7 лет монтелукаст активно используют в терапии персистирующего и интермиттирующего аллергического ринита как у взрослых, так и у детей. Доказательства эффективности монтелукаста представлены более чем в 25 рандомизированных исследованиях, включивших около 10 500 пациентов. Купирование симптомов происходит быстрее и эффективнее при назначении комбинированной терапии антигистаминными и антилейкотриеновыми препаратами у больных с персистирующим аллергическим ринитом.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978. — 568 с.
2. Ройт А. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 640 с.
3. Paters — Golden M. Leukotrienes // N. Engl. J. Med. — 2007. — V. 357. — P. 1841–1854.
4. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 720 с.
5. Wang D., Clement P., Smits J. et al. Correlation between complaints, inflammatory cells and mediator concentration in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1995. — V. 106 (3). — P. 278–285.
6. Durham S.R. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — V. 28, № 2. — P. 11–16.
7. Fireman R. Immunology of allergic disorders. Atlas of Allergies. — London, 1996. — P. 1–26.
8. Лусс Л.В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 29 с.
9. Naclerio R.M. The nasal allergic reaction: observations on the role of histamine // Clin. Exp. Allergy. — 1991. — V. 21, № 12. — P. 13–19.
10. Howarth P.H. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease // Allergy. — 2000. — V. 64. — P. 7–16.
11. Prete G.F. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2-cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders // Eur. J. Immunol. — 1993. — V. 23. — P. 1445–1449.
12. Montefort S. Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis // Eur. Respir. J. — 1993. — V. 6. — P. 1044–1054.
13. Wilson S.J. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis // Clin. Exp. Allergy. — 1998. — V. 28. — P. 220–227.
14. Bentley A.M. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — V. 89. — P. 877–883.

15. Borgeat P, Samuelsson B. Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds // *J. Biol. Chem.* — 1979. — P. 26–43.
16. Drazen J.M. Leukotrienes and airway responses // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — V. 136. — P. 985–998.
17. Paters-Golden M. Intracellular compartmentalization of leukotriene synthesis: unexpected nuclear secrets // *FEBS Lett.* — 2001. — V. 487. — P. 323–326.
18. Bousquet J. Pathophysiology of allergic rhinitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1996. — V. 110. — P. 207–218.
19. Powell W.S. Biochemistry, biology and chemistry of the 5 — lipoxygenase product 5 — oxo — ETE // *Prog. Lipid Res.* — 2005. — V. 44. — P. 154–183.
20. Kanaoka Y., Boyce J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses // *J. Immunol.* — 2004. — V. 173. — P. 1503–1510.
21. Tager A.M. BLT1 and BLT2: the leukotriene B4 receptors // *Prostaglandin Leukot. Essent. Acids.* — 2003. — V. 69. — P. 123–134.
22. Lynch K.R. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor // *Nature.* — 1999. — V. 399. — P. 789–793.
23. Beller T.C. Targeted gene disruption reveals the role of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in increased vascular permeability and bleomycin — induced pulmonary fibrosis in mice // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 46129–46134.
24. Hui Y. Directed vascular expression of human cysteinyl leukotriene 2 receptor modulates endothelial permeability and systemic blood pressure // *Circulation.* — 2004. — V. 110. — P. 3360–3366.
25. Yoshisue H., Kirkham-Brown J., Healy E. et al. Cysteinyl leukotrienes synergize with growth factors to induce proliferation of human bronchial fibroblasts // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119. — P. 132–140.
26. Espinosa K. CysLT1 receptor upregulation by TGF-beta and IL 13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 1032–1040.
27. Sousa A.R. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 347. — P. 1493–1499.
28. Lee E. Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161. — P. 1881–1886.
29. Tager A.M., Bromley S.K., Medoff B.D. et al. Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment // *Nat. Immunol.* — 2003. — V. 4. — P. 982–990.
30. Ott V.L. Mast cell-dependent migration of effector CD8+ T cells through production of leukotriene B4 // *Nat. Immunol.* — 2003. — V. 4. — P. 974–981.
31. Okunishi K. A novel role of cysteinyl leukotrienes to promote dendritic cell activation in the antigen-induced immune responses in the lung // *J. Immunol.* — 2004. — V. 173. — P. 6393–6402.
32. Parameswaran K. Role for cysteinyl leukotrienes in allergen-induced change in circulating dendritic cell number in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 73–79.
33. Robbiani D.F. The leukotriene C4 transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3b, ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes // *Cell.* — 2000. — V. 103. — P. 757–768.
34. Мокроносова М.А. Роль лейкотриенов в патогенезе аллергических заболеваний: обзор // *Иммунология.* — 1996. — № 1. — С. 17–28.
35. Chung K. Leukotrienes: why are they important mediators in asthma? // *Eur. Respir. Rev.* — 1997. — V. 7. — P. 259–263.
36. Panettieri R., Tan E., Ciocca V. et al. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation matrix expression and contraction in vitro differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1998. — V. 19, № 3. — P. 453–461.
37. Samuelsson B. The Discovery of the Leukotrienes and the Structure Elucidation of SRS-A/B. Samuelsson SRS-A to Leukotrienes/The Dawning of a New Treatment Proceeding of a scientific meeting held at Oakley Coury, London, 8–10 October 1996. — P. 39–49.
38. Watanasomsiri A. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2008. — V. 26, № 2–3. — P. 89–95.
39. Philip G. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2007. — V. 28, № 3. — P. 296–330.
40. Ciebiada M. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 97, № 5. — P. 664–671.
41. Patel P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — V. 95, № 6. — P. 551–557.
42. Weinstein S.F., Philip G., Hampel F.C. et al. Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2005. — V. 26, № 1. — P. 41–46.
43. Chervinsky P. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — V. 92, № 3. — P. 367–373.
44. Adelsberg J. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period // *Allergy.* — 2003. — V. 58, № 12. — P. 1268–1276.
45. Adelsberg J. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 90, № 2. — P. 214–222.
46. Nayak A.S. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double — blind, placebo — controlled trial performed in the fall // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 88, № 6. — P. 592–600.
47. Leff J.A. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise — induced bronchoconstriction // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 393, № 3. — P. 147–152.
48. Kuna P. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — V. 73. — P. 191–201.
49. Dimant Z. The effect of montelukast, acetylsalicylic acid, leukotriene receptor antagonist, on allergic — induced airway responses and sputum cell counts in asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 1999. — V. 29. — P. 42–51.
50. Steinshmann S. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise — induced bronchoconstriction // *Chest.* — 2004. — V. 126. — P. 1154–1160.
51. Pizzichini E. Montelukast reduces eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 14 — P. 12–18.
52. Jayaram L. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast // *Thorax.* — 2005. — V. 60. — P. 100–105.
53. Rodrigo G.J. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — V. 96, № 6. — P. 779–786.
54. Hsieh J.C. A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* — 2004. — V. 17. — P. 59–69.
55. Piyush P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — V. 95. — P. 551–557.
56. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J. et al. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31, № 1. — P. 61–68.
57. Philip G. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — V. 32, № 7. — P. 1020–1028.
58. Muijsers R.B. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 4 years age // *Paed. Drugs.* — 2002. — V. 4, № 2. — P. 123–139.
59. Knorr B. Montelukast adult (10 mg film — coated tablet) and pediatric (5 mg chewable tablet) dose selection // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 171–178.
60. Storms W., Michele T.M., Knorr B. et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotrienes antagonist, in controlled clinical trials in patient aged 6 or = 6 years // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31, № 1. — P. 77–87.

Г.Д. Алеманова

Оренбургская государственная медицинская академия, Россия

# Гипоксигипобаротерапия в регуляции нейрогуморального и цитокинового ответа при реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой

## Контактная информация:

Алеманова Галина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Оренбургской государственной медицинской академии

Адрес: 460044, Оренбург, ул. Конституции, д. 7–141, тел.: (3532) 31-02-71, e-mail: galina.alemanova@bk.ru

Статья поступила: 27.03.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

30

Изучено влияние гипоксигипобаротерапии у детей с бронхиальной астмой на этапе реабилитации на клиническую картину и динамику иммунного ответа болезни. Клиническая эффективность гипоксигипобаротерапии составила при средней степени тяжести астмы 63,3%. Положительная динамика иммунологических показателей и нейропептидов выражалась в снижении содержания ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18 и субстанции Р в сыворотке крови. Применение гипоксигипобаротерапии у детей, больных бронхиальной астмой, приводило к положительной клинико-иммунологической динамике и позитивной перестройке механизмов нейрогуморальной регуляции, снижению выраженности нейрогенного воспаления. Определение иммунологических показателей и, в том числе, нейропептидов, может служить дополнительным критерием для оценки эффективности данного метода лечения у детей, страдающих бронхиальной астмой, на этапе реабилитации.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, баротерапия, гипоксигипобаротерапия, нейропептиды, цитокины.

Факт участия нейропептидов в развитии приступа бронхиальной астмы (БА) у детей доказан [1–3]. Субстанция Р участвует в модуляции ряда иммунологически важных функций: повышает митоген-индуцированную пролиферацию Т клеток *in vitro*,

ИЛ4-индуцированный синтез иммуноглобулина Е. Субстанция Р — основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм. В меха-

G.D. Alemanova

Orenburg State Medical Academy, Russia

## Hypoxihypobarotherapy in regulation of neurohumoral and cytokine response in rehabilitation of children with bronchial asthma

The effect of hypoxihypobarotherapy in children with bronchial asthma at the rehabilitation stage on the clinicals and dynamics of immunity response to the disease has been studied. Clinical efficacy of hypoxihypobarotherapy was 63,3% in moderate asthma. Positive dynamics of immunological indicators and neuropeptides have manifested in reduced of IL 4, IL 5, IL 18 and substance P serum levels. Use of hypoxihypobarotherapy in children with bronchial asthma has resulted in favourable clinical and immune dynamics and positive alteration of neurohumoral regulation mechanisms and reduced intensity of neurogenic inflammation. Determining immunological indicators, including neuropeptides, may serve as an additional criterion for assessing the efficacy of this treatment in children with bronchial asthma at the rehabilitation stage.

**Key words:** children, bronchial asthma, pneumotherapy, hypoxihypobarotherapy, neuropeptides, cytokines.

низмах развития аллергии принимают участие как медиаторы иммунного ответа, так и цитокины, вызывающие признаки воспалительной реакции и опосредующие гиперпродукцию IgE [4, 5]. В настоящее время представляется перспективным использование немедикаментозных методов лечения, одним из которых является гипоксигипобаротерапия [6].

Было обследовано 75 детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести в периоде ремиссии в возрасте от 7 до 15 лет. В первую группу включено 35 детей в препубертатном возрасте (от 7 до 12 лет) и во вторую — 40 детей в пубертате (от 13 до 15 лет). Курс баротерапии проводился в условиях многоместной медицинской барокамеры «Урал-1» по стандартной методике [7]. Уровень субстанции Р в сыворотке крови исследовали до и после курса гипоксигипобаротерапии, а также в динамике — через 3 мес, методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора Peninsula (USA). Содержание ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18 в сыворотке крови также определяли иммуноферментным методом. Уровень ИЛ 4 — с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур», ИЛ 5 — реактивов Biosource international (USA), ИЛ 18 — фирмы Bender Medsustens (USA). Клиническая эффективность бароадаптации оценивалась в баллах по критериям, разработанным К. М. Сергеевой с соавт.: легкая степень тяжести при сумме баллов до 8, средняя степень тяжести до 12 баллов и тяжелое течение астмы при 13 и более баллов [8]. В целях стандартизации оценки клинического эффекта был применен критерий разности балльных оценок выраженности основных клинических признаков болезни. Результат рассматривался как хороший при уменьшении степени выраженности клинических проявлений заболевания через год по общему количеству баллов на 4 и более; удовлетворительный — при снижении на 3 балла по общему количеству; отсутствие эффекта — если количество баллов снизилось на 1–2, либо не изменилось. На момент обследования дети не получали базисной терапии. Результаты исследования были обработаны с использованием программы «Биостатистика». Выявление статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществлялось на основе *t*-критерия Стьюдента.

До начала баротерапии средние значения всех основных показателей бронхиальной астмы средней степени тяжести у обследованных детей мало различались в зависимости от возраста. Клиническая эффективность гипоксигипобаротерапии у детей препубертатного возраста и пубертата выражалась в достоверном уменьшении частоты приступов бронхообструкции от  $3,2 \pm 0,09$  до  $2,1 \pm 0,06$  и от  $3,1 \pm 0,10$  до  $2,2 \pm 0,06$  баллов, степени их выраженности от  $3,7 \pm 0,11$  до  $2,3 \pm 0,14$  и от  $3,7 \pm 0,13$  до  $2,3 \pm 0,13$  баллов, улучшении эффективности бронхоспазмолитиков от  $3,6 \pm 0,13$  до  $2,7 \pm 0,13$  и от  $3,5 \pm 0,09$  до  $2,4 \pm 0,13$  баллов, соответственно. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению длительности эпизодов бронхообструкции у детей обеих групп. Общая балльная оценка степени тяжести заболевания у детей препубертатного возраста достоверно умень-

шалась с  $11,8 \pm 0,2$  до  $8,1 \pm 0,26$  баллов; в пубертатном возрасте — с  $11,6 \pm 0,2$  до  $7,8 \pm 0,32$  баллов. Исследование показало, что курс баротерапии приводит к значительному улучшению течения болезни, и, кроме того, у большинства больных удлиняет периоды ремиссии. В зависимости от степени снижения общего количества баллов положительный результат лечения через год после гипоксигипобаротерапии у детей препубертатного возраста составил 80%. В данной группе хороший эффект отмечался у 57,1% больных, удовлетворительный — у 22,9% больных, отсутствовал эффект у 20% детей. В группе детей пубертатного возраста положительный результат гипоксигипобаролечения составил 77,5%; хороший эффект отмечался у 50% детей и удовлетворительный — у 27,5% пациентов, клинический эффект отсутствовал у 22,5% больных.

Анализ полученных результатов показал, что курс баротерапии помогает достичь контроля над бронхиальной астмой у детей, что проявляется существенным удлинением длительности ремиссии у большинства больных и уменьшением суммарной балльной оценки приступов бронхообструкции. Следует подчеркнуть, что у пациентов обеих групп констатирован хороший клинический эффект: у детей в препубертатном возрасте (7–12 лет) положительный эффект несколько выше, чем у детей 13–15 лет (57,1% и 50%, соответственно).

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови в период ремиссии (перед началом курса гипоксигипобаротерапии) у больных препубертатного и пубертатного возраста с бронхиальной астмой средней степени тяжести были статистически достоверно выше нормальных значений ( $p < 0,05$ ); концентрация ИЛ 4 в препубертатном возрасте была достоверно выше, чем в пубертатном (табл.).

Среднее значение концентрации субстанции Р было достоверно выше нормального значения ( $2,5 \pm 0,91$  пг/мл) у всех детей, причем в группе детей пубертатного возраста достоверно выше ( $44,24 \pm 7,45$  пг/мл), чем у детей препубертатного периода ( $22,44 \pm 2,44$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием курса гипоксигипобаротерапии при БА средней степени тяжести у детей препубертатного возраста показатели цитокинового профиля, а также субстанция Р достоверно стабилизировались. Так, концентрации ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18 были достоверно ниже после окончания гипоксигипобаротерапии (рис.) по сравнению с начальными значениями. Уровень субстанции Р достоверно уменьшился только через 3 мес после окончания курса баротерапии. У детей в препубертате почти все показатели после лечения оставались достоверно выше нормы, кроме уровня ИЛ 5, значение которого приблизилось к общепринятой норме после курса баротерапии.

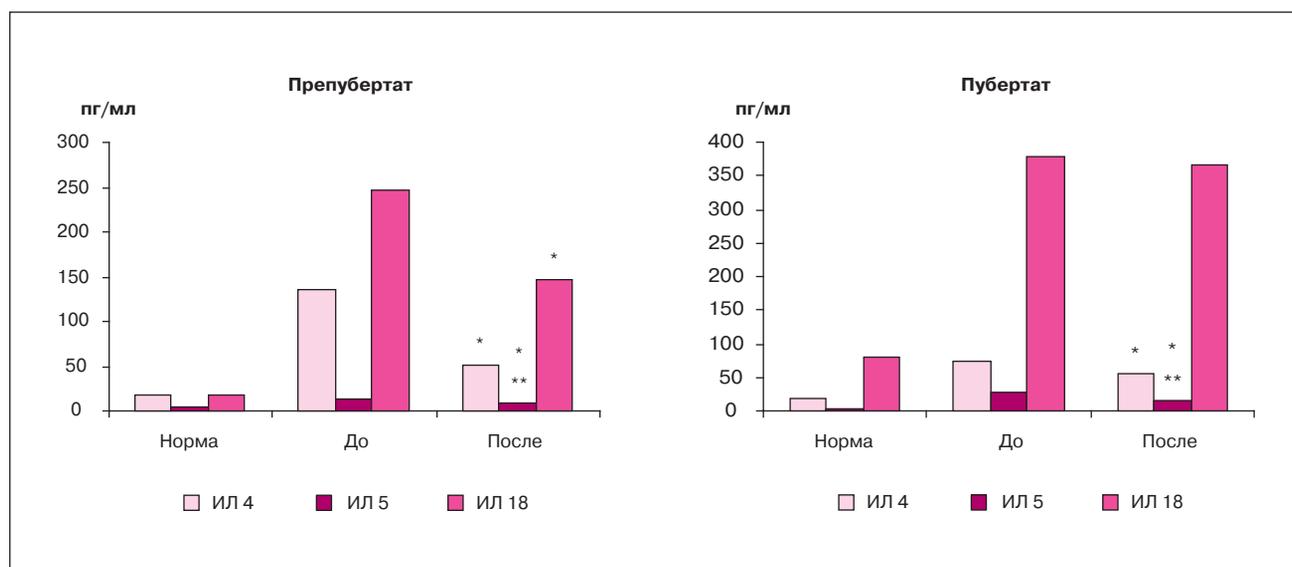
В группе детей пубертатного возраста уровень ИЛ 18 существенно не изменился на фоне баролечения, а концентрация субстанции Р также уменьшилась только через 3 мес после окончания курса гипоксигипобаротерапии.

Следует отметить, что у больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы отмечалось достовер-

**Таблица.** Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного и пубертатного возраста, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, в периоде ремиссии до курса гипоксигипобаротерапии ( $M \pm m$ )

Показатель	Нормальное значение (n)	Препубертатный возраст (1)	Пубертатный возраст (2)	Достоверность различий
ИЛ 4 пг/мл	18,5 ± 1,5	135,04 ± 3,26	74,97 ± 5,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	4,4 ± 0,48	14,11 ± 1,16	27,28 ± 4,82	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$
ИЛ 18 пг/мл	81,0 ± 3,79	247,7 ± 24,77	377,82 ± 7,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$

**Рис.** Динамика цитокинов (пг/мл) после гипоксигипобаротерапии у детей различного возраста при бронхиальной астме средней степени тяжести



Примечание:

\* — достоверное уменьшение показателя до и после баротерапии ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различий по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).

ное повышение концентрации субстанции P в периоде ремиссии заболевания. Такое значимое повышение активности субстанции P связано, очевидно, с высвобождением этого нейропептида из окончаний чувствительных не холинергических нервных волокон, что подтверждает нейрогенный компонент воспалительной реакции в бронхолегочной системе детей с астмой. Нейрогенное влияние усугубляет аллергическое воспаление в дыхательных путях, присутствующее даже в период ремиссии болезни. Курс баротерапии оказывает нейтрализующее влияние на компоненты ней-

рогенного воспаления у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Реакция организма на дефицит кислорода является следствием сложного полифункционального ответа клетки, координируемого нейрогуморальными механизмами. Следует отметить, что лечебный эффект бароадаптации зависит от гипоксемии, обусловленной снижением парциального давления кислорода в воздухе барокамеры и развитием компенсаторных реакций со стороны различных систем (и в том числе иммунной), участвующих в клинических проявлениях аллер-

гии. Основным механизмом эффекта адаптации к гипоксии обусловлен активизацией стресс-лимитирующих систем срочной адаптации и формированием структурного следа долговременной адаптации, что объясняет изменение показателей в динамике через 3 мес. Положительное влияние гипоксигипобаротерапии на течение бронхиальной астмы у детей (нормализация показателей иммунной системы) обусловлено перестройкой регуляторных механизмов, включающих изменения нейрогуморальной регуляции. Вероятно, меняющаяся кислородная напряженность при гипоксии может определять ответ цитокинов. Учитывая полифункциональность ИЛ 18 в развитии аллергического воспаления [9, 10], снижение его уровня у детей в периоде препубертата в совокупности со снижением содержания ИЛ 4 и ИЛ 5, можно рассматривать как положительную динамику иммунного ответа на курс баротерапии. Наиболее вероятно вторичность нейрогенного механизма в развитии воспаления бронхов и легких. Однако, при БА воспаление в бронхах любой этиологии имеет нейрогенный компонент [11]. Анализ патогенеза бронхиальной обструкции свидетельствует о сложности, распространенности и вариабельности

патологического процесса. Первичной реагирующей системой на организменном уровне могут быть иммунная, эндокринная и центральная нервная система. По данным М.Н. Воляник (1993), основу бароадаптации у детей с бронхиальной астмой составляют повышение активности симпатoadреналовой системы и увеличение глюкокортикоидной функции надпочечников за счет увеличения содержания физиологически активной свободной фракции гормонов, а также снижения уровня гистамина крови.

Таким образом, гипобаротерапия у детей с бронхиальной астмой приводит к положительной клинико-иммунологической динамике болезни, снижению выраженности аллергического, а также нейрогенного компонента воспаления. Комплексное определение уровня цитокинов и нейропептидов у больных с бронхиальной астмой является важным дополнительным критерием эффективности гипобарической гипоксической стимуляции.

Тем не менее, достичь полного контроля над бронхиальной астмой можно только на фоне адекватного проведения базисной (в том числе противовоспалительной) терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева Г.А., Керимли Н.Н. Моделирование антагонистов тахикининовых рецепторов как потенциальных лекарств в лечении бронхиальной астмы. Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». — М., 2008. — С. 6–7.
2. Berman A.S., Chancellor-Freeland C., Zhu G. et al. Substance P primes murine peritoneal macrophages for an augmented proinflammatory cytokine response to lipopolysaccharide // *Neuroimmunomodulation*. — 1996. — V. 3. — P. 141–149.
3. Di Maria G.U., Bellofiore S., Geppetti P. Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase // *Eur. Respir. J.* — 1998. — № 12. — P. 1454–1462.
4. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы // *Рос. Аллерг. Журн.* — 2007. — № 4. — С. 9–17.
5. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // *Рос. Аллергол. Журн.* — 2007. — № 1. — С. 5–15.
6. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы // *Рос. Аллергол. Журн.* — 2005. — № 4. — С. 46–519.
7. Успенская В.П., Воляник М.Н., Меерсон Ф.З. и соавт. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления (гипобаротерапия): Метод. рекомендации. МЗ СССР. — М., 1991. — 13 с.
8. Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н., Суровцева А.П. Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма: Сб. научн. трудов. — Л., 1989. — С. 132–136.
9. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе // *Медицинская иммунология*. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 355–364.
10. Shin H., Kim L., Park B. et al. Association of interleukin 18 (IL 18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients // *Allergy*. — 2005. — V. 60, № 7. — P. 900–906.
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Бабкина О.Ю. и др. Воспаление — узловая проблема в понимании этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. — 2007. — № 6. — С. 9–13.

О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, В.Н. Копейкин, Л.В. Коркоташвили

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии

# Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей

## Контактная информация:

Федорова Ольга Всеволодовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки» Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: 8 (831) 436-67-06, e-mail: olgafedorova@mail.ru

Статья поступила: 30.04.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Возникновение эндогенной интоксикации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника связано с повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от глубины характера поражения толстой кишки. Развивающаяся в результате эндогенной интоксикации перестройка обменных процессов, перенапряжение адаптации, срыв работы компенсаторных механизмов ведут к структурно-метаболическим нарушениям и поддержанию эндотоксикоза. Для оценки выраженности эндогенной интоксикации определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче. В комплексную терапию хронических колитов были включены энтеросорбенты. Улучшение клинических проявлений после 2-недельного курса лечения сопровождалось улучшением показателей эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, вещества низкой и средней молекулярной массы, энтеросорбенты, дети.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей, к которым относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона, остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии, в частности, из-за наличия тяже-

лых, инвалидизирующих форм, резистентных к проводимой терапии. Эти две болезни объединяет сходство патогенетических механизмов и единые подходы к медикаментозной терапии. Современное течение ВЗК у детей характеризуется возникновением болезни

O.V. Fedorova, E.N. Fedulova, O.A. Tutina, V.N. Kopeykin, L.V. Korkotashvili

Scientific Research Institute of Pediatric Gastroenterology, N. Novgorod, Russia

## Sorption pathogenetic therapy of endogenous intoxication of pediatric chronic inflammatory bowel diseases

Gut endotoxemia caused by penetration of bacterial and metabolic toxins from chyme on the background of increasing permeability of gut wall is of great importance in pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases (nonspecific ulcerative colitis — NUC and Crohn's disease). It is accompanied by disturbance of regulating homeostasis system with the following disturbances of organs and systems of toxication. Developed endotoxemia accordingly contributes to maintain and to progress of metabolic and immunological changes. To obtain the precise degree and phase of development of endotoxemia we estimated quantitative and qualitative changes of metabolic status in accordance with content in erythrocytes, plasma and urine LMMWP (low and medium molecular weight peptides). Taking into consideration the peculiarities of children endotoxemia with, we suggested pathogenetic absorption therapy. Therefore, the therapeutic complex was added enterosorbent ensoral, which absorb exo and endogenous toxins and, moreover, positive influence for composition of intestinal microflora. Prominent clinical effect was accompanied by positive dynamics of laboratory-instrumental parameters.

**Key words:** endogenous intoxication, inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, low and medium molecular weight peptides, enterosorbents, children.

в более раннем возрасте, увеличением протяженности и активности поражения кишечника, более высокой частотой появления активных и стойких внекишечных проявлений [1, 2].

Хотя на сегодня накоплен достаточно обширный материал по раскрытию патогенетической сущности ВЗК, представления о патогенезе этих заболеваний у детей достаточно сложны, зачастую противоречивы. Повышение эффективности современной терапии невозможно без учета отдельных, вновь уточняемых звеньев патогенеза. Одно из них связано с развитием эндогенной интоксикации. Возникновение эндогенной интоксикации у детей с ВЗК обусловлено повышенной проницаемостью кишечной стенки, степень которой зависит от распространенности, глубины и характера поражения толстой кишки.

Синдром эндогенной интоксикации обусловлен деструктивными и обменными процессами, в результате которых в жидкостях и тканях организма накапливаются в физиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ, а также продукты нарушенного метаболизма, оказывающие токсическое влияние и вызывающие дисфункцию различных органов и систем.

Механизм развития эндогенной интоксикации у больных ВЗК обусловлен поступлением эндогенных патологических субстанций из очага их образования (толстая кишка) через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система), органы выведения (печень, почки, легкие, кожа), а также органы и ткани депонирования патологических субстанций (жировая ткань, нервная, костная ткань, органы эндокринной системы, лимфоидная ткань).

Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) большинством авторов рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации. Они представляют собой более 200 наименований веществ различной природы с молекулярной массой до 10 000 Д, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме.

Указанные вещества можно подразделить на 2 фракции: катаболическую и анаболическую. В физиологических условиях, как концентрация, так и распределение ВНСММ поддерживаются в организме на постоянном и индивидуальном уровне. При этом они распределяются в крови между белками-носителями и гликокаликсом эритроцитов, способными транспортировать эти вещества. Областями влияния ВНСММ являются одновременно система коагуляции, сосудистая стенка, гладкомышечные элементы, митохондрии, лизосомы и другие элементы, на которые эти вещества влияют непосредственно или через включение каких-либо посредников. Анализ ВНСММ на токсичность показал, что они обладают также иммунодепрессивным эффектом — ингибируют реакции бласттрансформации лимфоцитов, образование розеток лимфоцитами, фагоцитарную активность лейкоцитов, замедляют нервную проводимость, а также влияют на процессы тканевого дыхания, подавляя способность аккумулировать и трансформировать энергию.

Клинические симптомы эндогенной интоксикации при ВЗК неспецифичны. Это так называемые «общие», во многом субъективные, симптомы: слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, головная боль; нарушение сна, плохой аппетит, похудание, потливость; эмоциональная лабильность как проявление нейротоксикоза; общая температурная реакция и т. д.

Проведенное нами исследование было выполнено в 2 этапа: на 1-м была изучена выраженность эндоген-

ной интоксикации у пациентов с ВЗК; на 2-м — оценена детоксикационная эффективность энтеросорбции.

Обследовано 65 больных в возрасте от 5 до 17 лет с хронической толстокишечной интоксикацией. 1-ю группу составили 40 детей с хроническим обстипационным синдромом (запоры до 7 дней), во 2-ю вошло 25 больных с ВЗК.

У детей 1-й группы хронический обстипационный синдром был обусловлен аномалией толстой кишки (долихосигма в стадии суб- или декомпенсации). Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона в соответствии с классификацией различали по локализации, степени тяжести, активности и течению. Кроме этого, указывали наличие внекишечных проявлений, осложнений, сопутствующих заболеваний.

Обследование больных проводилось в соответствии со стандартами медицинской помощи для данных категорий больных. При клиническом обследовании больных особое значение придавали наличию и выраженности проявлений общей интоксикации, в том числе нарушению общего состояния (ухудшение сна, беспокойство, недомогание, слабость, головные боли, снижение успеваемости, немотивированный субфебрилитет) и наличию трофических нарушений (снижение эластичности и сухость кожных покровов, дистрофические изменения волос и ногтей, периорбитальный цианоз).

Эндогенная интоксикация оценивалась до и после проведенного курса лечения по содержанию вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах, плазме и моче методом М. Я. Малаховой и соавт. [3].

У наблюдаемых больных было выявлено, что в начальной фазе интоксикации увеличивалась сорбционная емкость эритроцитов без подъема концентрации ВНСММ в плазме крови. Во второй фазе происходило умеренное увеличение концентрации ВНСММ как в плазме крови, так и эритроцитах. В третьей фазе концентрация ВНСММ на эритроцитах оставалась неизменной, а в плазме крови нарастала, достигая значительных величин. Наконец, в четвертой фазе снижалась концентрация ВНСММ на эритроцитах (вероятные изменения структуры мембран) и росло их содержание в плазме крови. Пятая, терминальная стадия эндогенной интоксикации, характеризовалась значительным повреждением мембран, сопровождающимся снижением содержания ВНСММ как на эритроцитах, так и в плазме крови [4].

Профиль спектрограммы эритроцитов имел вид гиперболы с максимумом экстинкции при длине волны 258 нм. Это обусловлено преимущественным наличием ВНСММ, содержащих фрагменты нуклеиновых кислот, имеющих максимум на данной длине волны. Содержание ВНСММ плазмы у больных с ВЗК было в 1,5 раза выше, чем у детей с запорами. Профили самих спектрограмм по форме были практически одинаковы, при этом площади поверхности под кривыми наибольшими были у больных с ВЗК (рис. 1).

Определение содержания ВНСММ в моче позволило оценить детоксикационные возможности организма. При НЯК содержание ВНСММ в моче было достоверно выше, чем у детей с запорами. Спектрограмма мочи (рис. 2) у детей 1-й группы имела два максимума: первый, соответствующий пику содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина и других азотсодержащих продуктов — при длине волны 240–244 нм, и второй, соответствующий основному максимуму веществ плазмы крови — при длине волны 282 нм. У больных с ВЗК кривая имела несколько иной профиль и была расположена значительно выше с максимумом стояния при длине волны 242 нм.

Рис. 1. Спектрограммы плазмы крови детей с запорами и ВЗК

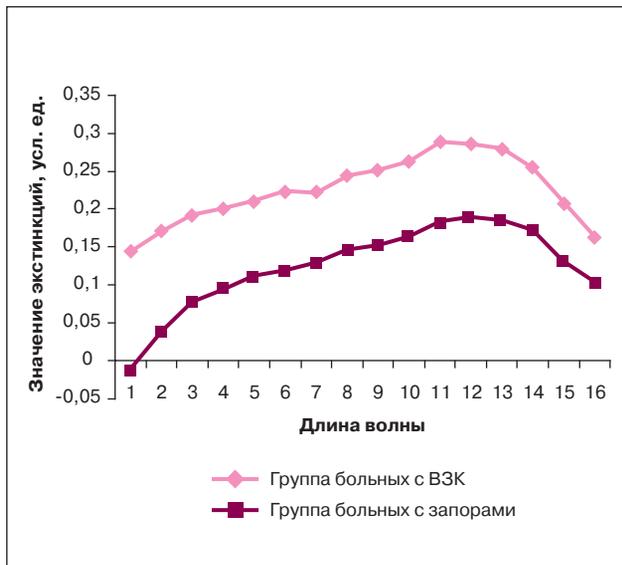
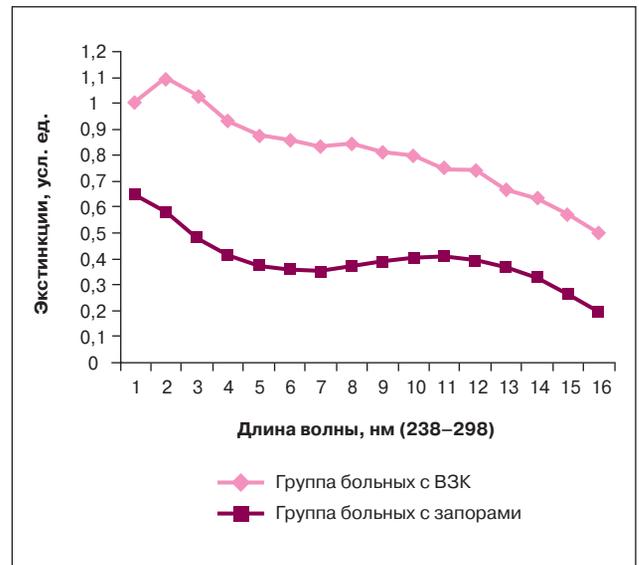


Рис. 2. Спектрограммы супернатантов мочи



Индекс токсемии (ИТ) являлся суммарным отражением содержания ВНСММ в каждой среде и адекватно характеризовал тяжесть токсикоза. Индекс интоксикации (ИИ) представлял собой сумму ИТ плазмы и эритроцитов. Оба этих показателя были достоверно более высокими у детей с ВЗК ( $p < 0,05$ ). Увеличение соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов (К1) у больных с ВЗК свидетельствовало о преимущественном накоплении ВНСММ в плазме из-за снижения сорбционной емкости эритроцитов ( $p < 0,1$ ).

Эндогенная интоксикация и взаимосвязанные с ней метаболические, иммунологические сдвиги, морфофункциональные нарушения в слизистой оболочке толстой кишки обосновывают необходимость и целесообразность применения лечебных препаратов из группы энтеросорбентов. Больным с ВЗК, помимо соблюдения диеты (стол № 4 по Певзнеру), назначали патогенетическую противовоспалительную терапию, параллельно с которой проводилась коррекция микроциркуляторных, метаболическо-гипоксических, иммунологических, дисбиотических нарушений.

15 детям (основная подгруппа) с ВЗК с детоксицирующей целью была проведена энтеросорбция, 10 других пациентов указанный препарат не получали и составили контрольную подгруппу.

Энтеросорбент «Энсорал» содержит в качестве основного активного компонента (95%) фармацевтическую субстанцию микроволокнистого углерода, полученного по специальной технологии из экологически чистой природной целлюлозы. Он обладает высокой биологической совместимостью, не накапливается в желудке, не проникает за пределы кишечника и полностью удаляется из него в течение 8–16 ч после приема, не вызывает негативных реакций со стороны слизистой оболочки пищеварительного тракта. При продолжительном приеме препарата в организме не снижается уровень содержания белка, витаминов, микроэлементов при параллельном мощном детоксицирующем действии. Фиксируя на поверхности угольных микроволокон часть пищеварительных ферментов, этот препарат способ-

ствует появлению дополнительных центров пищеварения в кишечнике, что приводит к полному гидролизу пищевых белков и препятствует попаданию белковых антигенов в кровь.

Препарат назначался по 0,5 г 2 раза в день в течение 10 дней за 1,5–2 ч до еды или через 2–3 ч после еды или перорального приема лекарственных препаратов. Ни у одного больного побочных явлений не наблюдалось. Проведенный сравнительный анализ клинических симптомов заболевания показал, что у всех детей проводимая терапия к концу курса лечения дала положительные результаты. У больных основной подгруппы улучшение общего самочувствия наступало на  $7 \pm 2,4$  день, аппетита — на  $9 \pm 3,5$ , у остальных детей — к  $9 \pm 3$  и  $13 \pm 4$  дню, соответственно ( $p < 0,05$ ). Исчезновение колитического синдрома у больных основной подгруппы было более быстрым. К концу курса терапии диарея была купирована у 50% больных, в то время как без приема препарата — у 33% ( $p < 0,05$ ). При использовании энтеросорбента отмечалась определенная закономерность — чем чаще был стул, тем более выраженным был эффект от применения препарата. После курса энтеросорбции больных с синдромом гемоколита стало меньше на 43%, в контрольной подгруппе количество больных уменьшилось на 20% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, использование энтеросорбции у больных с ВЗК позволило сократить время и объем кровопотери, ускорить наступление ремиссии, а механизм гемостатического действия сорбента связан с уменьшением воспалительных явлений в кишечнике. К концу лечения язвенные дефекты эпителизировались у 71,4% пациентов, в контрольной группе у 60%. Другие элементы воспаления слизистой оболочки (эрозии, отечность, рыхлость, зернистость) в основной подгруппе уменьшились у 50%, в контрольной — у 20% больных ( $p < 0,05$ ). При этом ни в одном наблюдении эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки не ухудшилась. Сорбция токсических продуктов в кишечнике способствовала нормализации биологических реакций всего организма, что проявлялось нормализацией температуры и лабораторных показателей.

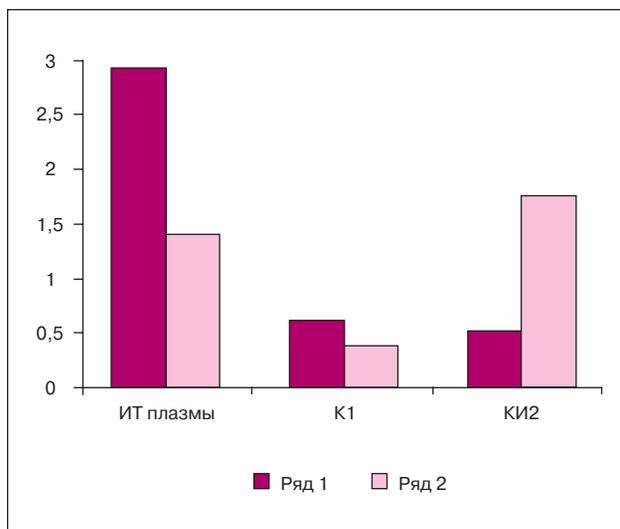
После курса энтеросорбции у детей с ВЗК отмечено улучшение микробного пейзажа в виде снижения повышенного содержания условно-патогенных штаммов и исчезновения патогенной микрофлоры, а также значительного уменьшения числа детей с дефицитом бифидобактерий. Это сопровождалось улучшением показателей эндогенной интоксикации, в частности, в виде выраженного снижения ВНСММ плазмы, ИТ плазмы (ВНСММпл.×ОПпл.) и К1 (соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов) ( $p < 0,05$ ), а также повышения КИ2 (ИИпл. + ИИэр./ИИпл.×ИИэр.) (рис. 3, 4). Наибольшие изменения отмечены при длинах волн 270, 294 и 298 нм. В моче же, напротив, выявлено увеличение количества ВНСММ практически на всех длинах волн, что свидетельствовало об улучшении детоксикационной функции почек. Сорбция токсинов и предотвращение их всасывания оказывали опосредованное иммунокорректирующее действие за счет предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, уменьшения метаболической нагрузки на другие органы детоксикации и экскреции, способствуя улучшению гуморальной среды и иммунного статуса [5]. Энтеросорбция создает условия для купирования воспалительных изменений в слизистой толстой кишки, что подтверждено данными эндоскопического и гистологического исследования. При морфометрическом исследовании в морфоструктуре слизистой оболочки толстой кишки отмечены позитивные изменения в виде снижения воспалительных и дистрофических изменений с достоверными положительными сдвигами параметров клеточного состава эпителиального пласта и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки.

Таким образом, ВЗК у детей протекают с развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой обусловлена тяжестью процесса и зависит от характера поражения. В условиях специализированного стационара или гастроэнтерологического центра детям с ВЗК показано определение уровня эндогенной интоксикации по содержанию ВНСММ крови и мочи для уточнения лечебной тактики. Выявлено неспецифическое благоприятное влияние исследуемого энтеросорбента на клиническое течение болезни, которое сопровождалось снижением эндогенной интоксикации и улучшением функционального состояния систем детоксикации, а также улучшением морфоструктуры слизистой оболочки толстой кишки и ее микробного пейзажа. Проведенное катamnестическое наблюдение в сроки от 3 до 15 месяцев выявило сохранение клинического эффекта в течение первых 3–6 месяцев.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 40 с.
2. Федуллова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2003. — 25 с.
3. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врача. — 1995. — С. 4–30.

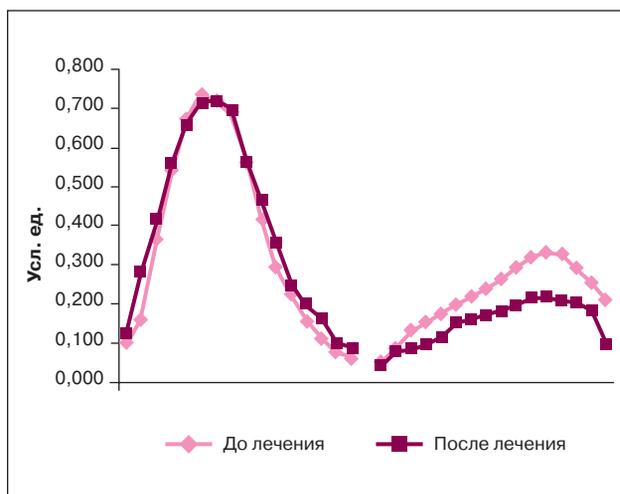
**Рис. 3.** Показатели эндогенной интоксикации у детей с ВЗК до (ряд 1) и после (ряд 2) лечения энтеросорбентом



*Примечание:*

ИТ — индекс токсемии; K1 — соотношения ВНСММ плазмы и эритроцитов; KI2 — ИИпл. + ИИэр. / ИИпл. × ИИэр. (ИИ — индекс интоксикации).

**Рис. 4.** Спектрограммы эритроцитов и плазмы крови лечебной группы детей с ВЗК до и после лечения энтеросорбентом



4. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир. — 1991. — № 3. — С. 95–100.
5. Федорова О.В. Клиническое значение эндогенной интоксикации у детей с хроническими заболеваниями толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 1999. — 24 с.

О.С. Логачёва, О.В. Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова, А.Е. Пальцева, Л.А. Рыжкова, И.В. Широкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Новые технологии в профилактической педиатрии — артериография

### Контактная информация:

Логачёва Ольга Сергеевна, врач функциональной диагностики отделения лабораторной и инструментальной диагностики НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-20, доб. 6-48

Статья поступила: 16.04.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

В настоящее время отмечается увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов. Целью исследования является оценка возможности внедрения в амбулаторную педиатрическую практику метода артериографии для определения изменений стенки аорты на раннем этапе их появления. С помощью неинвазивной артериографии определяли два основных показателя — скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации у здоровых детей в возрасте от 6 до 12 лет. Полученные результаты у здоровых детей достоверно отличаются от стандартизованных нормативов у взрослых и могут быть использованы как контрольные.

**Ключевые слова:** артериальная ригидность, артериография, атеросклероз, дети, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых и являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран. За последние 40 лет структура кардиоваскулярной патологии детского и подросткового возраста претерпела существенные изменения, увеличился удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний неревматического происхождения [1].

В общей популяции отмечается рост остро развивающихся сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. В основе этих грозных состояний лежит атеросклеротическое поражение сосудов. Немало предпосылок к его развитию закладывается в детском возрасте, аналогично факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии у взрослых (дислипотеинемия, курение, уменьшение физических нагрузок, стрессы, чрезмерное увеличе-

O.S. Logacheva, O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, A.E. Paltseva, L.A. Ryzhkova, I.V. Shirokova

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

## New technologies in preventive pediatrics — arteriography

There is currently an increase in the frequency of cardiovascular diseases which are caused by atherosclerotic vessel impairments, such as myocardial infarction and cardiovascular accident. The purpose of this research is to study the possibility of implement into outpatient pediatric practice the method of arteriography for determining changes in the aortic wall at the early development stage. 2 indicators were measured using arteriography: pulse wave velocity and the augmentation index in healthy children aged 6 to 12 years old. The results obtained in a study of healthy children reliably differ from standardized norms for adults and may be used as references.

**Key words:** arteriography, atherosclerosis, arterial rigidity, pulse wave velocity, augmentation index, children.

ние массы тела). У детей с семейной предрасположенностью особенно актуально выявление предвестников атеросклероза. Доказано раннее начало формирования атеросклеротических изменений стенок сосудов в виде появления эндотелиальной, а затем сосудистой дисфункции уже в детском возрасте [2, 3].

До недавнего времени для изучения эластических свойств аорты использовались инвазивные методы исследования, связанные с катетеризацией сосудов и позволяющие судить об их эластических свойствах по изменению отношения давление/диаметр с помощью вмонтированного в катетер ультразвукового датчика. Такие методы являются достаточно сложными, дорогостоящими, болезненными, требующими подготовки квалифицированного персонала и наличия оснащенной лаборатории.

В странах Европы метод артериографии включен в стандарты обследования по страховой медицине у взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией (патент: MSZH P 04 00426) для поиска субклинических поражений органов-мишеней, то есть факторов, серьезно влияющих на прогноз. Артериография применяется в Европе и Америке в течение последних 10 лет.

В настоящее время показатели артериальной ригидности у детей не разработаны. В связи с этим, нами определялись значения скорости распространения пульсовой волны и определения индекса аугментации у здоровых детей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 195 мальчиков и 168 девочек в возрасте от 6 до 12 лет, методом неинвазивной артериографии на приборе Tensio Clinic («TensioMed», Венгрия). Прибор создан в результате совместной научно-технической и исследовательской работы 5 научных центров Венгрии в рамках Европейской программы профилактики атеросклероза и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Это быстрый, простой неинвазивный метод оценки артериальной ригидности; оптимален для проведения скрининговых исследований.

В исследование не включались дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с повышенным индексом

массы тела, сахарным диабетом, почечной и печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, ревматической патологией. Обследование проводилось после 10-минутного отдыха в положении лежа или сидя. Эластические и функциональные свойства аорты оценивались при анализе характеристик пульсовой волны на предплечье, полученных с помощью высокочувствительного осциллометрического пьезорезистентного датчика с частотой дискретизации сигнала 200 Гц. Соответствующие сигналы визуализировались в виде графического изображения и рассчитывались основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны (PWV) и индекс аугментации (Aix). Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 16.0. Полученные результаты Aix, % и PWV, м/сек у детей в норме представлены в табл. 1.

Так как значимого различия между полученными показателями у мальчиков и девочек не наблюдалось (по результатам, полученным при сравнении двух зависимых выборок  $p > 0,05$ ,  $p$  (Aix%) = 0,361,  $p$  (PWV) = 0,594), было принято решение объединить их в одну группу (табл. 2).

На рис. 1 представлены гистограммы нормального распределения (колокол Гаусса) скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации. На рис. 2 представлены диаграммы нормального распределения скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Европейским обществом кардиологов была заявлена необходимость исследования доклинических критериев диагностики атеросклероза. В последних рекомендациях Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологии (ESC) — 2007 по проблеме артериальной гипертензии большое внимание уделяется параметрам жесткости сосудистой стенки. Ряд крупных исследований последнего десятилетия продемонстрировал, что показатель степени жесткости стенки артерий является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности в популяции. Особенно важно,

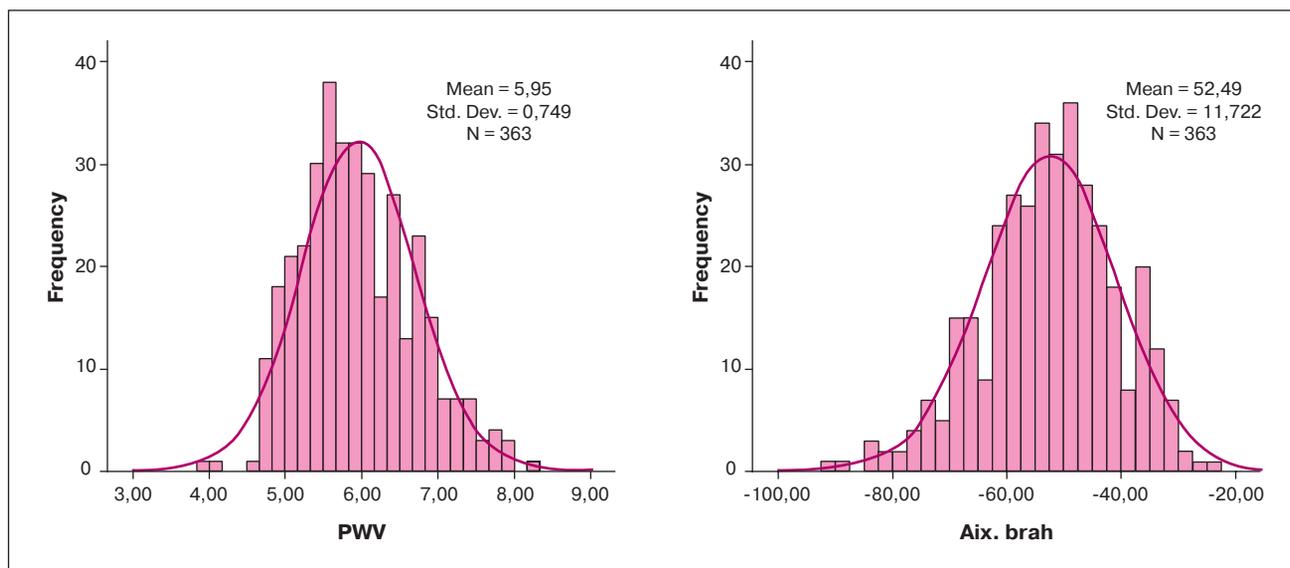
**Таблица 1.** Скорость распространения пульсовой волны (PWV, м/сек) и индекс аугментации (Aix, %) у практически здоровых детей 6–12 лет в зависимости от пола

Показатели	Мальчики (n = 195)		Девочки (n = 168)	
	Aix, %	PWV, м/с	Aix, %	PWV м/с
Среднее значение	-52,4157	5,9464	-52,5762	5,9590
Медиана	-51,6700	5,8600	-52,0200	5,8800
Стандартное отклонение	11,40718	0,74740	12,11171	0,75402
Минимум	- 83,37	3,89	-91,78	4,09
Максимум	-25,50	8,18	-23,29	7,83
$p > 0,05$	0,898	0,132	0,483	0,682
Среднее арифметическое ± стандартное отклонение от средней (M ± σ)	-52,42 ± 11,41	5,95 ± 0,75	-52,58 ± 12,11	5,96 ± 0,75

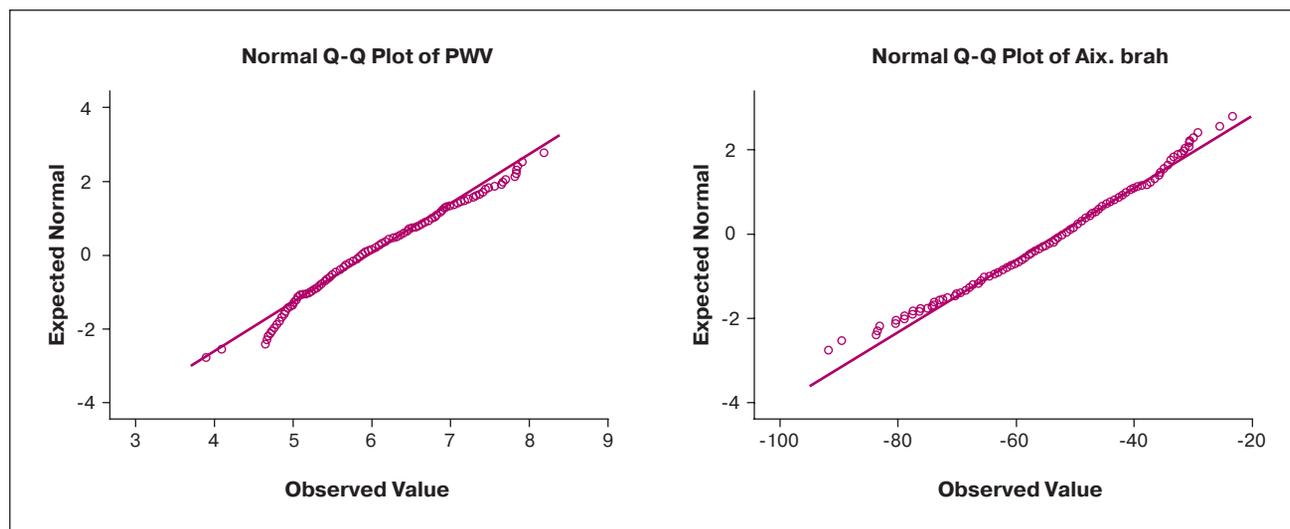
**Таблица 2.** Скорость распространения пульсовой волны (PWV, м/сек) и индекс аугментации (Aix, %) во всей группе обследованных практически здоровых детей 6–12 лет

Показатели	Обследованные (n = 363)	
	Aix, %	PWV м/с
Среднее значение	-52,4900	5,9522
Медиана	-51,7600	5,8600
Стандартное отклонение	11,72241	0,74946
Минимум	-91,78	3,89
Максимум	-23,29	8,18
$p > 0,05$	0,580	0,070
Среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение от средней ( $M \pm \sigma$ )	-52,49 $\pm$ 11,72	5,95 $\pm$ 0,75

**Рис. 1.** Гистограммы нормального распределения (колокол Гаусса) скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации (n = 363)



**Рис. 2.** Диаграммы нормального распределения скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации (n = 363)



**Таблица 3.** Скорость распространения пульсовой волны (PWV, м/сек) и индекс аугментации (Aix, %) у практически здоровых взрослых

	Оптимальные	Нормальные	Повышенные	Патологические
Aix, %	< -30	≥ -30 < -10	≥ -10 ≤ 10	> 10
PWV, м/с	< 7,0	≥ 7,0 < 9,7	≥ 9,7 ≤ 12	> 12

что его прогностическая ценность высока на доклинических стадиях развития заболевания, когда еще возможно обратное развитие патологического процесса только при изменении образа жизни, и лишь в ряде случаев пациент нуждается в применении фармакологической терапии [4–6].

Скорость распространения пульсовой волны (PWV) стала «золотым стандартом» измерения артериальной ригидности. По данному показателю можно судить об эластичности сосудистой стенки. При увеличении жесткости (артериальной ригидности) отмечается увеличение скорости распространения отраженной пульсовой волны. В традиционной практике повышение артериальной ригидности ассоциируется, прежде всего, с атеросклеротическим поражением сосудистых стенок и старением. Предпринимаются попытки сделать профилактические мероприятия более эффективными, выделив из общей популяции (и детей, и взрослых) группы пациентов с высоким риском [7–9].

В Венгрии проводилось обследование детей с помощью артериографа (Tensio Clinic) в возрасте от 2,79 до 18,93 лет. Наши данные сопоставимы с результатами коллег из Венгрии [10].

У взрослых стандартизованные нормативы индекса аугментации и скорости распространения пульсовой волны (табл. 3) отличаются от показателей, полученных во время исследования у детей [10].

Исходя из этого, можно сделать вывод, что жесткость и эластичность сосудистой стенки аорты у взрослых выше, чем у детей, что является физиологическим возрастным состоянием.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности прибора и воспроизводимости результатов исследования.

Таким образом, необходимо продолжение исследовательской работы у детей при различной патологии, чтобы при дальнейшем анализе выработать критерии отбора детей в группы риска по развитию повреждения сосудистых стенок, в первую очередь, для доклинической диагностики развития атеросклеротических изменений сосудов. Своевременная диагностика увеличивает эффективность профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий, а данный метод должен быть широко внедрен в работу лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь на амбулаторном этапе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии детских кардиологов России. Рекомендации разработаны экспертами всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России, 2007 г.
2. Щербакова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. «Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска» // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — 65 с.
3. Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. О первичной профилактике атеросклероза у детей группы высокого риска // Лечащий врач. — 2000. — № 5–6. — С. 18–21.
4. Материалы симпозиума «Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития ССЗ», XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» / Под ред. А.И. Мартынова. — 2007. — С. 5–30.
5. Shepherd J. A Tale of two trials: The West of Scotland Coronary Prevention Study and Texas Coronary Atherosclerosis

- prevention study // Atherosclerosis. — 1998. — V. 139. — P. 223–229.
6. Kingwell B.A., Gatzka C.D. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk // Am.J. Hypertension. — 2002. — V. 20. № 12. — P. 2337–2340.
7. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология. — 2005. — № 1. — С. 63–71.
8. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke. — 2003. — V. 34, № 5. — P. 1203–1206.
9. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study // Hypertension. — 2004. — V. 43. — 1239–1245.
10. Материалы 4-го международного симпозиума по артериальной ригидности 22–23 февраля. — Будапешт, 2008.

**О.А. Громова**

Ивановская государственная медицинская академия

## Профилактика гиповитаминозов у школьников

**Контактная информация:**

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, научный консультант Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО

**Адрес:** 109652, Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16, **тел.:** (495) 346-32-75

**Статья поступила:** 11.04.2009 г., **принята к печати:** 21.09.2009 г.

В данной статье, посвященной проблемам гиповитаминозов среди детского населения, автор акцентирует внимание на причинах возникновения недостаточности витаминов. Подробно описаны и последствия, к которым приводит дефицит витаминов и минералов в организме. Учитывая взаимодействие отдельных витаминов и минералов между собой, автор демонстрирует лучшую эффективность комплексных препаратов. Кроме того, в статье подчеркивается необходимость профилактического назначения данных средств, обеспечивающих нормальный уровень минералов и витаминов, а, соответственно, и оптимальное функционирование всех органов и систем детского организма.

**Ключевые слова:** витамины, минералы, дефицит, пути коррекции, дети.

42

Как показали многочисленные исследования, проведенные в России и за рубежом, большинство причин, способствующих недостаточной витаминизации детей-школьников, по-прежнему актуальны. Особенности питания детей в современных условиях не позволяют полностью удовлетворить их потребности во всех основных витаминах только за счет пищевого раци-

она. В связи с этим, необходимо дополнительное снабжение детей витаминами. Важные проблемы витаминологии отмечает в своей статье доктор биологических наук, профессор В.Б. Спиричев: «...необходимо подчеркнуть, что витамины — это не лекарства, а незаменимые пищевые вещества, т.е. такие компоненты пищи, которые абсолютно необходимы орга-

**O.A. Gromova**

Ivanovo State Medical Academy

## Prevention of hypovitaminosis in school children

The author focuses on the causes of vitamin deficiency in this article dedicated to the issues of hypovitaminosis in the children population. It also describes the consequences of a vitamin and mineral deficiency in the body. Given the interaction of individual vitamins and minerals, the author demonstrates the best efficacy of complex medications. In addition, the article stresses the need for a preventive administration of these medications ensuring the normal level of minerals and vitamins, and, hence, an optimal functioning of a child's body organs and systems.

**Key words:** vitamins, minerals, deficiency, correction ways, children.

низму для поддержания жизненных функций, но которые сам организм не синтезирует или синтезирует в недостаточных количествах и потому должен получать в готовом виде: с пищей или (если в обычной пище их не хватает) в виде специальных добавок, в том числе препаратов. Как известно, специфическая функция большинства витаминов состоит в том, что в виде образующихся из них в организме коферментов или простетических групп они входят в состав активных центров белков-ферментов. Таким образом, витамины принимают участие в механизмах ферментативного катализа многообразных реакций обмена веществ, лежащих в основе всех процессов жизнедеятельности и функций организма» [1]. Наиболее распространенной формой витаминной недостаточности в настоящее время является субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых детей различного возраста.

Витаминная недостаточность возникает по множеству причин:

- алиментарная недостаточность: низкое содержание витаминов в суточных рационах питания детей школьного возраста и ограниченное потребление продуктов-витаминоносителей. Потери и/или разрушение витаминов в процессе технологической переработки продуктов питания, их длительного и неправильного хранения, нерациональной кулинарной обработки. Наличие в продуктах витаминов в малоусвояемой форме. Нарушение баланса химического состава рационов и оптимальных соотношений между витаминами и другими нутриентами, а также между отдельными витаминами. Пищевые извращения (особенно у девочек-подростков), религиозные запреты, налагаемые на потребление ряда продуктов у некоторых народностей;
- угнетение роста нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов;
- нарушение ассимиляции и метаболизма витаминов;
- повышенная потребность в витаминах [2].

Результаты исследований, проведенных Институтом питания РАМН, свидетельствуют о все более нарастающем дефиците витаминов А, В, С, Е, а также железа, цинка, йода у значительной части населения Российской Федерации. Так, дефицит витаминов группы В выявляется у 30–40%,  $\beta$ -каротина — более, чем у 40%, витамина С — у 70–90% обследуемых [3], и зачастую носит характер сочетанной витаминной недостаточности, обнаруживается при этом не только зимой и весной, но и в летне-осенние периоды, что свидетельствует о формировании у большинства населения России крайне неблагоприятного круглогодичного типа полигиповитаминоза [4].

Дефицит витаминов и минералов является одной из важнейших причин ухудшения состояния здоровья детей. В соответствии с современными представлениями, витамины и минералы необходимы для всех аспектов жизнедеятельности детского организма. В частности, витамины необходимы для роста, поддержания нормального кровотока, обменно-

энергетических процессов и половой функции; обеспечения деятельности нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной систем [5]. Завершено несколько крупных исследований (а целый ряд продолжает проводиться), соответствующих стандартам доказательной медицины, убедительно показывающих важность гармоничного поступления витаминов и минералов. Так, ожирение у детей раннего возраста достоверно ассоциировано с недостаточным поступлением (усвоением) цинка и витамина А.

Витамины являются незаменимым элементом, обуславливающим естественную резистентность организма ребенка к воздействию неблагоприятных факторов. Эффективность вакцинации против гриппа и вакцинации вообще существенно зависит от обеспеченности витаминами и некоторыми микроэлементами. Наиболее устойчивый противовирусный иммунитет при вакцинации к гриппу формируется у детей с нормальным витаминно-минеральным статусом. «Слабый» иммунный ответ и высокая частота осложнений чаще формируются на фоне дефицита витаминов А, Е, С, РР, группы В, дефицита Zn, Se, Ca, Mg. При добавлении к терапии рекомбинантного  $\alpha$ -ИФН2b, необходимых суточных доз  $\alpha$ -токоферола и витамина С отмечается иммунологический синергизм, который приводит к повышению противовирусной активности интерферона в 10–14 раз. Дефицит микронутриентов, как правило, отрицательно влияет не только на соматический и иммунный статусы школьника, но и на его психомоторное развитие. Известно, что дефицит витамина D сопровождается у детей стойкими изменениями скелета, витамина А — нарушениями зрения, риском развития респираторных инфекций, дефицит цинка — атопическим дерматитом, отставанием умственного и физического развития, йода — интеллектуально-соматической недостаточностью, явлениями гипотиреоза и т.д. [2]. Дефицит витаминов встречается во всех группах детского населения, причем, как это ни парадоксально, независимо от времени года и места проживания. Гиповитаминозы могут возникать первично или вторично. Первичная витаминная недостаточность носит алиментарный характер; она непосредственно связана с неполноценным питанием, длительным периодом несбалансированного питания, вегетарианством, неправильной кулинарной обработкой и нарушением правил хранения продуктов. Причинами вторичной витаминной недостаточности являются: нарушения всасывания витаминов при заболеваниях внутренних органов, преимущественно тонкой кишки, а также при эндокринопатиях; усвоения витаминов при генетических дефектах ферментных систем; транспорта витаминов (гипопротеинемия); метаболизма витаминов на фоне приема лекарств; повышенной экскреции витаминов и др. Повышенная потребность в витаминах отмечается в периоды интенсивного роста и полового созревания, при лихорадке, физическом и психическом напряжении, повышении или понижении температуры воздуха, асфиксии, при проведении химиотерапии [6, 7].

Своевременное применение витаминно-минеральных комплексов обеспечивает 100%-й профилактический эффект. Однако в ряде случаев, в частности, при дефиците железа, йода, цинка, витаминов D и A, лечение до определенной степени корригирует нарушения, но к 4–7 годам у таких детей часто определяется симптомокомплекс «функциональной изоляции» в виде нерешительности, боязни чужих людей, сниженной психической активности, нежелания принимать участие в играх и т. д. [8].

Актуальной является проблема применения витаминов у детей с аллергией, которые часто находятся на элиминационной диете и недополучают микронутриенты. Витамины являются естественными метаболитическими молекулами организма и на них в чистом виде в физиологических дозах соответствующих суточной потребности не должно быть патологических иммунологических реакций, в том числе и аллергических. Однако ряд витаминов и комплексных препаратов вызывает аллергические реакции. Их развитие непредсказуемо и не связано с фармакологическими особенностями самого витаминного комплекса. Можно предположить наличие каких-либо технологических недоработок. Тем не менее, известны и применяются три основных стандарта фармацевтического производства: GMP, ISO серии 9000 и OHSAS18001:1999. Международный стандарт GMP (Good Manufactured Practice) учитывает параметры каждого производственного этапа — начиная от материала, из которого сделан пол в производственном цехе, количества микроорганизмов на кубометр воздуха, до одежды сотрудников и др. Стандарт ISO серии 9000 определяет требования к системам менеджмента организаций, к проведению аудитов и охраны окружающей среды и др. Системы менеджмента профессиональной безопасности и здоровья отражены в стандарте OHSAS18001:1999 [9].

Выявление витаминной недостаточности осуществляется различными способами. В случае авитаминозов и глубоких гиповитаминозов диагностика основана, в первую очередь, на обнаружении у детей специфических клинических симптомов, характерных для дефицита данного витамина. Лабораторные методы носят при этом вспомогательный характер. В подобных случаях показана этиологическая и симптоматическая терапия. В случае относительно нетяжелых форм гиповитаминозов и при состояниях субнормальной обеспеченности витаминами основное место в диагностике принадлежит лабораторным методам, направленным на оценку степени обеспеченности организма витаминами и эффективности их использования для реализации физиологических функций и метаболитических процессов, в которых участвуют данные витамины. Можно проводить оценку поступления витаминов с пищей с помощью общепринятых гигиенических методов изучения фактического питания с использованием справочных таблиц химического состава пищевых продуктов и/или прямых химико-аналитических методов определения содержания витаминов в рационе или в отдельных продуктах [10].

Профилактику витаминами школьникам целесообразно начинать при появлении так называемых «субклинических» симптомов или, другими словами, микросимптомов. Вполне возможно и весьма желательно проведение профилактики школьникам, когда витаминдефицит лишь предполагается.

В настоящее время фармакологическим рынком предлагаются витамины в виде лекарственных препаратов — витаминно-минеральных комплексов и в виде биологически активных добавок (за исключением витаминизированного детского питания). Препаратами выбора для детей могут быть апробированные витаминно-минеральные комплексы, специально разработанные, имеющие большой срок применения в педиатрии. Например, компания КРКА выпускает следующие витаминные комплексы: Пиковит сироп, рекомендуемый к применению у детей первого года жизни; Пиковит Комплекс жевательные таблетки — с 3-летнего возраста; Пиковит таблетки, Пиковит D таблетки, Пиковит Плюс жевательные таблетки — с 5 лет; Пиковит Форте — таблетки с 7 лет. Пиковит Форте предназначен для детей школьного возраста. Рекомендуется при переутомлении и плохой концентрации внимания, повышенных физических нагрузках (занятия спортом), нерегулярном и однообразном рационе питания, отсутствии аппетита. Для восполнения суточной потребности в витаминах ребенку достаточно принять одну таблетку Пиковита Форте в день. Все витаминно-минеральные препараты компании КРКА производятся на швейцарских субстанциях. Примечательно то, что препарат в форме сиропа не содержит железа и меди, поскольку в жидкой форме несовместимы медь, железо и витамин A и E (фармацевтическое взаимодействие). В целом, все компоненты в Пиковите не превышают суточную потребность в микронутриентах в детском возрасте. Сам по себе данный препарат не заменяет питание, а дополняет его, оптимизируя поступление витаминов A, D<sub>3</sub>, C, витаминов группы B. Входящий в состав холекальциферол — витамин D<sub>3</sub> — имеет преимущества перед витаминно-минеральными комплексами, включающими эргокальциферол — витамин D<sub>2</sub>. При недостаточной солнечной инсоляции в осенне-зимний период дотация витамина D<sub>2</sub> менее эффективна, т. к. требует солнечного света для активации и трансформации в D<sub>3</sub>. Именно витамин D<sub>3</sub>, синтезируемый в коже под действием солнечной энергии или поступающий в готовом виде в составе комплекса Пиковит, обеспечивает важную роль в поддержании баланса витаминов. Положительным качеством данного препарата является и то, что в комплексе использованы безопасные дозы витамина A, что исключает передозировку и избыточную кумуляцию жирорастворимого витамина. Витамины компании КРКА выпускаются на заводе по производству твердых фармацевтических форм «Нотол», расположенном в Словении, в городе Ново Место. Общая площадь завода «Нотол» составляет более 30 тыс. м<sup>2</sup>. Производственная мощность в год — 3,5 млрд таблеток. Объем инвестиций, вложенных в производство — свыше 150 млн евро.

# Пиковит®

## Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.



Выберите **Пиковит**, который подходит именно Вашему ребенку:

**Пиковит сироп** создан специально для малышей – детей от 1 года. Он содержит 9 основных витаминов, участвующих в регуляции важнейших биохимических процессов в организме.

**Пиковит** и **Пиковит Д** таблетки, покрытые оболочкой, показаны детям с 4 лет. Они содержат 10 основных витаминов, а также кальций и фосфор – основные минеральные компоненты костной ткани и зубов.

**Пиковит плюс** – жевательные таблетки со вкусом банана, предназначены для детей от 5 лет. Содержит 12 витаминов и 4 минерала: кальций, цинк, железо и йод.

**Пиковит форте** таблетки, покрытые оболочкой, обеспечивают суточную потребность в витаминах школьников, испытывающих повышенные физические и эмоциональные нагрузки и предназначены для детей 7 лет и старше.

**Пиковит** даст Вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в школе, в спорте, в творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение! Неудивительно, что маленькие победы Вашего ребенка вскоре станут большими. Удивительно, как много может сделать для него Пиковит.

Товар сертифицирован. На правах рекламы.  
Перед употреблением прочитайте инструкцию.

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

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/01 от 05.09.07  
Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/02 от 31.08.07  
Пиковит Д – лекарственный препарат – рег. уд. № П № 013771/01 от 07.12.2007  
Пиковит форте – лекарственный препарат рег. уд. № П № 013746/01 от 26.11.2007  
Пиковит плюс «БАД – Отпускается в аптеках без рецепта врача.  
Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.2008 г.»

KRKA

*Наши инновации и опыт –  
залог эффективных  
и безопасных препаратов  
высочайшего качества.*

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

Пиковит соответствует всем международным стандартам качества фармацевтической продукции и рекомендован к применению ведущими специалистами Союза педиатров России; это линия эффективных и безопасных препаратов для детей с первого года жизни [9].

По данным многочисленных исследований, превышение рекомендованных доз витаминов при их длительном приеме не представляет особой опасности. Так, при приеме биологически активных добавок с витаминами официально разрешено трехкратное превышение их содержания, а для витаминов С и Е — десятикратное. Витаминно-минеральные комплексы обычно содержат микронутриенты в количестве, соответствующем физиологической потребности. Отечественные препараты ориентированы на нормативы Минздрава, зарубежные — на общеевропейские или американские стандарты. Следует отметить, что общеевропейские стандарты незначительно превышают отечественные концентрации, тогда как американские стандарты превышают их более существенно [11].

Необходимо иметь в виду, что большинство реализуемых аптекой поливитаминных препаратов по составу и качеству компонентов одинаково, а разброс в ценах объясняется различием в затратах на производство, упаковку, рекламу и пр. Более выраженной эффективностью, меньшей вероятностью развития нежелательных реакций отличаются самые современные комплексные

препараты, при создании которых производители учитывали принцип взаимодействия компонентов [12]. Это означает, что при производстве препаратов обязательно принимается во внимание технологическая несовместимость, биохимическое и фармакологическое взаимодействие витаминов. Технологическая несовместимость проявляется в том, что некоторые ингредиенты обладают различной кислотностью или щелочностью и при совместном присутствии могут вступать во взаимодействие, окисляться, выпадать в осадок и т.д. Биохимическая несовместимость может проявиться тем, что один компонент стимулирует определенную функцию, другой угнетает ее. Фармакологическое взаимодействие характеризуется либо антагонизмом, либо синергизмом эффектов используемых компонентов при совместном их применении. Особенно много антагонистических взаимодействий выявлено в отношении минералов, что объясняется наличием для некоторых из них общих транспортных механизмов, что, предположительно, ведет к конкуренции за усвоение. Характерны известные особенности детских готовых лекарственных форм, т.е. детям до двух лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов, так как последние, особенно микроэлементы, могут приводить к избыточной активизации ферментов. Как правило, эти проблемы учитываются в современных технологиях производства многокомпонентных витаминных комплексов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В. Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии // Украинский биохимический журнал. — 2004. — Т. 76, № 4. — С. 32–53.
2. Конь И. Я., Тоболева М. А., Дмитриева С. А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 62–66.
3. Спиричев В. Б. О витаминной обеспеченности населения СССР и о мерах по ее улучшению. — М.: Здоровье и болезнь. — 1990. — С. 198–199.
4. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л., Обычная Е. Г. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 48–55.
5. Ong S. T., Ho J. Z., Ho B., Ding J. L. Iron-withholding strategy in innate immunity // Immunobiology. — 2006. — V. 211 (4). — P. 295–314.
6. Баранов А. А., Шилиев Р. Р. и др. Избранные лекции по педиатрии. — М.: Династия, 2005. — 635 с.
7. Супрун Э. В., Штрыголь С. Ю., Пиминев А. Ф. Проблемы витаминной сбалансированности // Провизор. — 2008. — № 10.
8. Григорьев К. И. «Контролируемые» болезни у детей раннего возраста // Медицинская помощь. — 2003. — № 2. — С. 9–14.
9. Талашова С. В. Алгоритм выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 4.
10. Конь И. Я., Шилина Н. М. Витаминная недостаточность у детей // Лечащий врач. — 2005. — № 7. — С. 64–70.
11. Коденцова В. М., Вржесинская О. А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // Вопросы питания. — 2006. — № 1. — С. 30–39.
12. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: ОНИКС XXI век. — Мир, 2004. — 215 с.

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

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

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

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

Декан факультета — д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**

тел./факс: **8 (499) 134-14-94**

e-mail: **alekseeva@nczd.ru**.

В состав факультета включено 6 кафедр:

**Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии.**

Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**, заведующая курсом детской ревматологии, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Е.И. Алексеева**

тел.: **8 (499) 134-30-83**

**Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.**

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

тел.: **8 (495) 967-14-14**

**Кафедра гигиены детей и подростков.**

Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**

тел.: **8 (495) 917-77-87, 917-48-31**

**Кафедра педиатрии.**

Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**

тел.: **8 (495) 256-60-25, 259-96-75**

**Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии.**

Зав. кафедрой — директор института диабета ФГУ ЭНЦ, профессор **Марина Владимировна Шестакова**

тел.: **8 (495) 124-02-66, 126-92-29, 500-01-44**

**Кафедра детской хирургии.** Зав. кафедрой — д.м.н.

**Игорь Витальевич Киргизов**

тел.: **8 (499) 134-13-17, 134-14-55**

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

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 16 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами.

На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

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

Факультет ведет активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006–2008 г. на кафедрах факультета обучено 3832 специалиста с медицинским образованием.

Факультет послевузовского профессионального образования педиатров ММА им. И.М. Сеченова принимает активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров) из Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: **www.nczd.ru, www.mma.ru** и по тел.: **8 (499) 134-02-98, 132-31-78.**



**От редакции:**

«В рамках IV Конгресса педиатров *Europaediatrics 2009*, который состоялся в июле в Москве, был проведен сателлитный симпозиум «Пневмококковые вакцины для детей: анализ эффективности национальных программ иммунизации». Обсуждались вопросы экономического бремени пневмококковых инфекций для современного общества, возможности профилактики и полученный опыт применения пневмококковых конъюгированных вакцин в национальных программах иммунизации. Представляем вашему вниманию доклад на русском языке и оригинальные слайды на английском языке выступления доктора медицинских наук, профессора Лауры Темими «О влиянии пневмококковой вакцинации на здоровье общества», посвященного «популяционному иммунитету» и фармакоэкономической эффективности иммунизации пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной».

С уважением, главный редактор  
профессор Л.С. Намазова-Баранова

**Л. Темими**

Национальный университет науки, технологии и менеджмента (CNAM), Париж

## Влияние пневмококковой вакцинации на здоровье общества

48

Сегодня, с появлением высоких технологий и в связи с растущими возможностями здравоохранения, все большее значение приобретает оценка эффективности предлагаемых мероприятий, воздействующих на общественное здоровье. Для ее определения привлекаются различные подходы, в том числе эпидемиологические и фармакоэкономические, основанные на методах математического моделирования и углубленного анализа накопленных статистических данных по заболеваемости, распространенности, смертности и т.д. В отношении вакцинации обязательными компонентами анализа эффективности служат эпидемиологический, иммунологический и бактериологический критерии.

Среди эпидемиологических критериев в последние годы особое внимание уделяется такому явлению, как популяционный иммунитет. Итак, начнем с теории: что же такое популяционный иммунитет? Как опреде-

лить его наличие или отсутствие, и какое влияние он может иметь на вакцинацию с точки зрения эпидемиологической и фармакоэкономической эффективности?

Давайте попробуем схематически представить такой эпидемический процесс, как распространение инфекции. Для его реализации необходимы как минимум два компонента: возбудитель заболевания и восприимчивое к нему население (рис. 1).

Для описания патогенности того или иного возбудителя для человеческой популяции введено понятие основного репродуктивного числа. Основное репродуктивное число ( $R_0$ ) — это количество вторичных случаев (S) заболевания в результате контакта с одним инфицированным лицом в пределах восприимчивого населения. В случае, если  $R_0$  менее 1, инфекция считается контролируемой; в случае, если  $R_0$  превышает единицу — можно говорить об эпидемии.

**L. Temimi**

CNAM National University, Paris

### Indirect effect and pneumococcal conjugate vaccines

Показатель основного репродуктивного числа необходим для прогнозирования возможности контроля над инфекцией.  $R_0$  зависит от:

- длительности контакта с инфицированным;
- вероятности передачи заболевания во время контакта;
- частоты контактов.

Таким образом, этот показатель представляет собой измерение собственного потенциала инфекционного агента и возможность его распространения. Приведем величину  $R_0$  для некоторых заболеваний: малярия — более 100, ВИЧ — 2–5, оспа — 3–7, коклюш — 12–17, дифтерия — 6–7, полиомиелит — 5–7, ОРВИ — 2–5, грипп — 2–3 (пандемический штамм), паротит — 4–7. Кроме того, основное репродуктивное число зависит от того, в каком регионе развивается эпидемический процесс (табл.).

При условии, что в популяции существует достаточное количество индивидуумов, которые исходно невосприимчивы к возбудителю, основное репродуктивное число, соответственно, уменьшается и снижается риск развития эпидемии. Схематически это можно представить следующим образом (рис. 2): если часть населения  $P$  обладает иммунитетом, тогда:

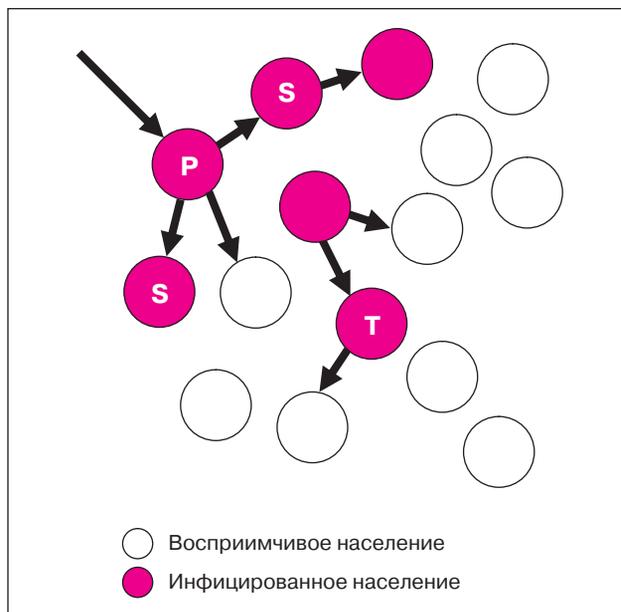
- передача заболевания происходит не так часто;
- $R_0$  уменьшается до  $R = R_0 - p \times R_0$ ;
- если  $p > 1 - 1/R_0$ , тогда  $R < 1$ : контроль над инфекцией.

На примере кори это выглядит следующим образом. У кори очень высокое репродуктивное число:  $R_0 = 16$ . В случае, если только половина населения обладает иммунитетом, получается, что  $R = 50\% \times 16 = 8$ , т.е. эпидемическая ситуация — более 1. Если же иммунитетом будут обладать 99% населения, то  $R = 1\% \times 16 = 0,16$ , т.е. менее 1 — ситуация эпидемического контроля. Соответственно, пороговое значение популяционного иммунитета для кори будет составлять 94% населения.

Для других заболеваний это пороговое значение будет составлять: малярия — более 99%, ВИЧ — 50–80%, оспа — 66–87%, коклюш — 92–94%, дифтерия — 83–86%, полиомиелит — 80–86%, ОРВИ — 50–80%, грипп — 50–66% (пандемический штамм), паротит — 75–86%.

Таким образом, формирование прослойки населения, невосприимчивого к инфекции, и есть процесс формирования популяционного иммунитета и контроля над инфекцией.

Рис. 1. Схема распространения инфекции



Примечание:  
P — первичный случай; S — вторичный случай;  
T — третичный случай.

Рис. 2. Схема распространения инфекции в случае наличия популяционного иммунитета

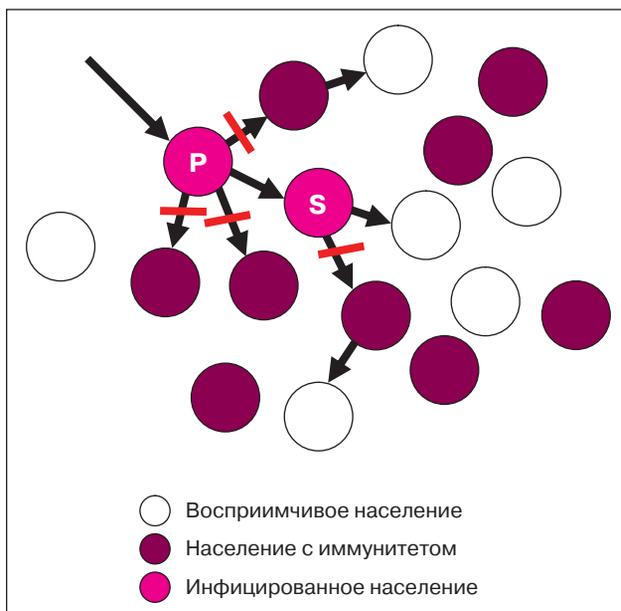


Таблица. Примеры основного репродуктивного показателя для некоторых инфекций в зависимости от географического региона и временного отрезка

Заболевание	Место	$R_0$
Корь	Англия и Уэльс (1950–68 гг.)	16–18
Краснуха	Англия и Уэльс (1960–70 гг.)	6–7
Полиомиелит	США (1955 г.)	5–6
Гемофильная инфекция типа В	Финляндия (1970 г. и 1980 г.)	1,04

Именно иммунизация путем вакцинации, при условии обеспечения достаточно широкого охвата населения, способна дать эффект формирования популяционного иммунитета (при использовании вакцин, способных формировать достаточный иммунный ответ и иммунологическую память, то есть первичную невосприимчивость к инфекции).

При вакцинации:

- обеспечивается популяционный иммунитет;
- происходит значительное снижение частоты заболеваний в целевых подгруппах;
- среди невакцинированных подгрупп частота заболеваний также снижается.

На примере натуральной оспы, кори, дифтерии и других болезней, против которых используется вакцинация, общеизвестно и доказано, что контроль над инфекцией при применении вакцинопрофилактики реален. Однако, возможно ли формирование популяционного иммунитета в случае пневмококковой инфекции? Для ответа на этот вопрос необходимо понять, чем же отличается пневмококковая инфекция от перечисленных выше? Этот возбудитель обладает следующими особенностями:

- высока частота бессимптомного носительства — до 65% детей дошкольного возраста являются носителями *Streptococcus pneumoniae* на слизистой носоглотки;
- доказана передача инфекции носителем;
- существует 91 серотип *S. pneumoniae*, эпидемиологические данные ограничены в связи с трудностями установления системы эпиднадзора и выделения возбудителя;
- основное репродуктивное число  $R_0$  для данной инфекции:
  - определяется нечетко;
  - сильно зависит от возраста;
  - по имеющимся оценкам, составляет приблизительно 2,0.

Таким образом, возникает закономерный вопрос: возможно ли добиться популяционного иммунитета, если вакцинировано более 50% популяции?

На сегодняшний день в мире имеется опыт применения двух разновидностей противопневмококковых вакцин: полисахаридных и конъюгированных. Основные свойства и результаты их применения можно кратко представить следующим образом:

#### ◆ Полисахаридные вакцины:

- защищают от инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ);
- не предотвращают носительство и передачу носителем.

#### ◆ Конъюгированные вакцины:

- эффективны у детей младшего возраста;
- защищают от инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ);
- предотвращают назофарингеальное носительство.

Таким образом, полисахаридные вакцины создают достаточно эффективный индивидуальный иммунитет (защиту от инвазивных пневмококковых инфекций), однако за счет отсутствия эффекта формирования иммунологической памяти и достаточного титра

специфических антител не предотвращают носительство, и поэтому не способны обеспечить формирование популяционного иммунитета.

Конъюгированные вакцины создают не только эффективную индивидуальную защиту от инвазивных пневмококковых инфекций, но и за счет воздействия на Т-клеточное звено иммунитета формируют достаточно высокий титр специфических антител и иммунологическую память, предотвращая назофарингеальное носительство и способствуя формированию популяционного иммунитета.

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина включена в Национальный календарь иммунизации Соединенных Штатов Америки с 2000 г. и применяется в качестве обязательной вакцинации у детей в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес. Согласно результатам наблюдений Центра по контролю и профилактике заболеваемости США (CDC), в период с 2000 по 2004 гг. ожидаемое снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, вызванных серотипами, включенными в вакцину, у детей в возрасте младше 5 лет было рассчитано на уровне 77% [охват (3 + дозы 83%) × эффективность (92%)], однако на практике составило 94%, то есть значительно выше ожидаемого показателя. Одновременно отмечено приблизительно 50%-е снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями среди детей младшего возраста (младше 2 мес) и детей в возрасте 5–17 лет, то есть вне пределов целевой возрастной группы (рис. 3).

Помимо динамики заболеваемости детского населения, было отмечено значительное снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, вызванной серотипами, включенными в пневмококковую конъюгированную 7-валентную вакцину, во всех возрастных группах (5–17 лет, 18–39 лет, 40–64 года, старше 65 лет); отмечено общее снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, вызванными вакцинными и невакцинными серотипами у лиц в возрасте старше 5 лет, на 29% (рис. 4). Данные изменения не могут быть объяснены применением полисахаридной вакцины.

Аналогичные результаты были получены и в других странах, где пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина была внесена в календарь иммунизации. Например, исследовательская группа (CASPER) по наблюдению за пневмококковой пневмонией осуществляет контроль всех случаев возникновения инвазивной пневмококковой инфекции в Калгари (Канада), с населением свыше 1 млн человек. Данные собраны в период с 1998 по 2004 гг. При сравнении с комбинированным показателем за период с 1998 по 2001 гг., показатель за 2004 г. снизился на 62,7% — до 8,5 (95%: 3,7–16,7 при  $p = 0,007$ ). На рис. 5 приведена динамика средней заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной серотипами, включенными в вакцину, на 100 000 человек в Калгари.

Прямой и непрямой эффекты иммунизации пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной, то есть

количество предотвращенных в 2003 г. случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), вызванных серотипами пневмококка, включенными в ПКВ7 (ИПИ-ПКВ7), среди детей в возрасте младше 5 лет (прямой эффект) и взрослых во всех возрастных группах (непрямой эффект) рассчитывались по формулам:

### 1. Прямой эффект (ПЭ):

$$\{ПЭ — \text{количество предотвращенных в 2003 г. случаев ИПИ-ПКВ7 среди детей} < 5 \text{ лет}\} = \{Среднее количество случаев ИПИ-ПКВ7, в 1998–1999 \text{ гг. у детей} < 5 \text{ лет}\} \times \{Охват ПКВ7 в 2003 \text{ г.}\} — \{3 \text{ дозы (68,1\%)}\} \times \{Эффективность для ИПИ-ПКВ7, (93,9\%)\}$$

### 2. Непрямой эффект (НПЭ):

$$\{НПЭ — \text{количество предотвращенных в 2003 г. случаев ИПИ-ПКВ7 среди всех возрастных групп}\} = \{Среднее количество случаев ИПИ-ПКВ7, в 1998–1999 \text{ гг. (все возраста)}\} — \{Количество случаев ИПИ во всех возрастных группах\} — \{Предотвращенные случаи ИПИ-ПКВ7 в 2003 \text{ г.}\}$$

Расчет предотвращенных случаев инвазивной пневмококковой инфекции (непрямой эффект) не включает случаи заболевания при замещении серотипов.

В конечном итоге оказалось, что отмечается даже более значимое снижение уровня заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями среди невакцинированных взрослых по сравнению с вакцинированными детьми (рис. 6).

Анализ экономической эффективности национальных программ вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ7 для США проводился путем математического моделирования с расчетом затрат на вакцинацию и стоимости лечения по приведенным ниже формулам:

### 1. Затраты на вакцинацию:

$$\{Затраты на вакцинацию\} = \{Стоимость вакцины, установленная производителем\} + \{Расходы на введение вакцины (3 дозы)\} + \{Затраты на устранение побочных действий вакцины\}$$

### 2. Стоимость лечения инвазивной пневмококковой инфекции:

$$\{Стоимость лечения ИПИ\} = \{Стоимость медицинского обслуживания\} + \{Стоимость времени лиц, осуществляющих уход (родители) (потеря рабочего времени)\}$$

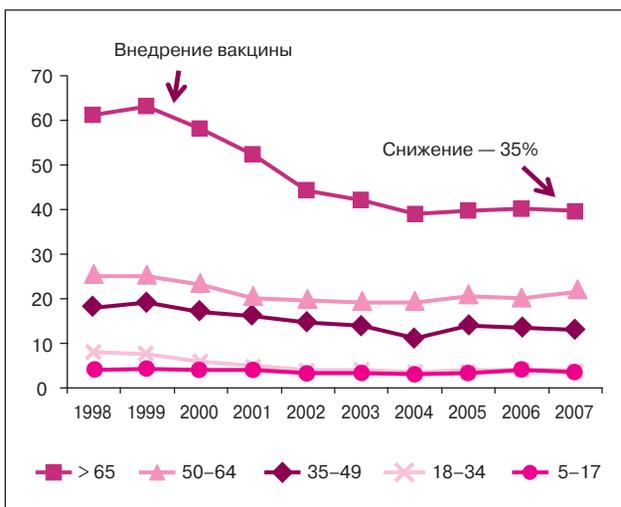
Когорты оценивались, исходя из охвата вакцинацией, от 0 до 100% населения. Результаты анализа приведены на рис. 7.

Если же оценить расчетную экономическую эффективность с и без учета популяционного иммунитета, при-

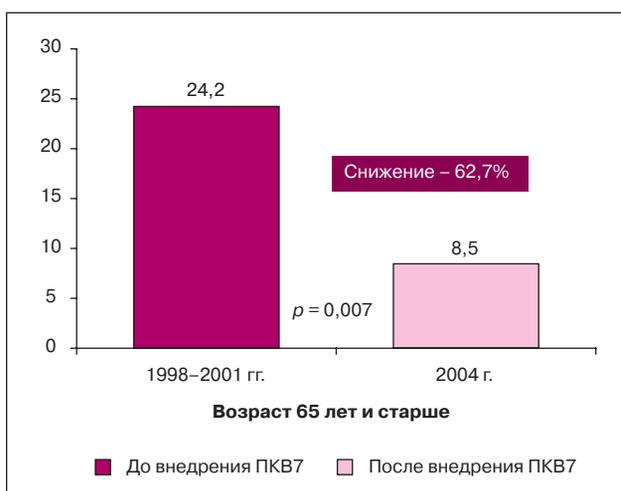
**Рис. 3.** Заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями в США у детей младше 5 лет, вызванная вакцинными и невакцинными серотипами (на 100 000 детского населения)



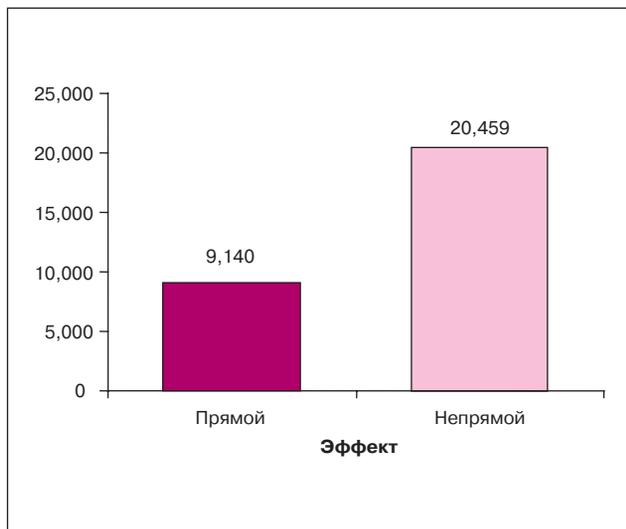
**Рис. 4.** Частота инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных вакцинными и невакцинными серотипами, у лиц в возрасте старше 5 лет в США (на 100 000 детского населения)



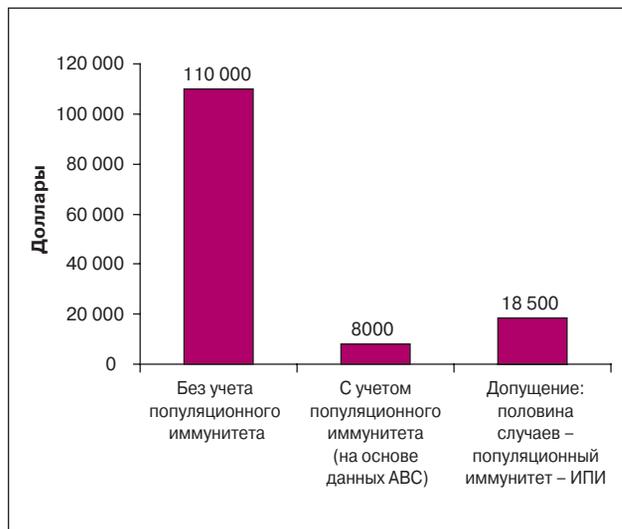
**Рис. 5.** Динамика средней заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной серотипами, включенными в ПКВ7, на 100 000 человек



**Рис. 6.** Количество предотвращенных случаев инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных вакцинными серотипами, за счет прямого и непрямого (популяционного) эффектов вакцинации. Обзорное исследование, США, 2003 г.



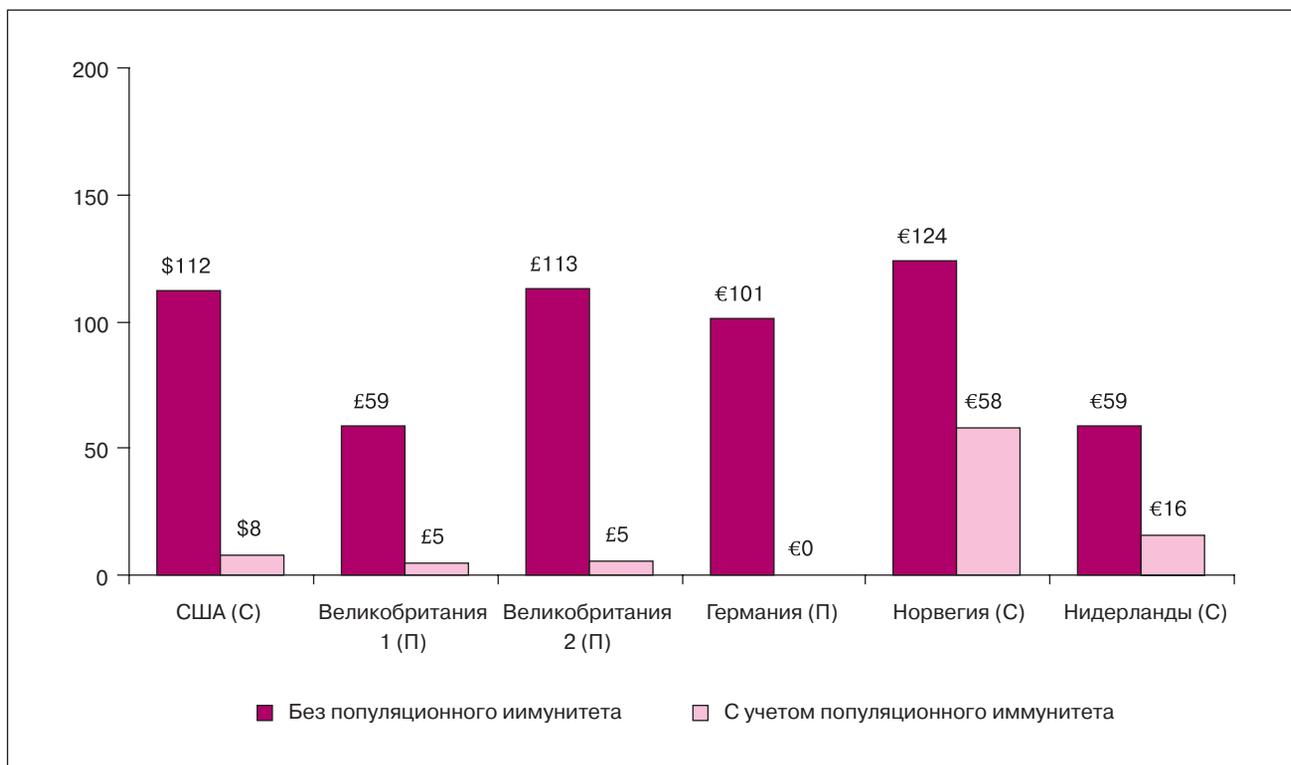
**Рис. 7.** Расчетный анализ экономической эффективности (США) — затраты на 1 год жизни, спасенной в результате применения ПКВ7, в первые пять лет



чем сделать это и с точки зрения плательщика (то есть государства), и с точки зрения социальной перспективы, то влияние эффекта популяционного иммунитета окажется еще более значимым и свидетельствующим в пользу целесообразности затрат на вакцинацию с применением конъюгированных вакцин (рис. 8).

Таким образом, можно сказать, что внедрение вакцинации пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной в национальные программы иммунизации целесообразно и оправдано не только по эпидемиологическим показателям, но и по экономическим критериям.

**Рис. 8.** Расчетная экономическая эффективность (затраты/год сохраненной жизни (тыс. у.е.))



# УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВДУШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ

Документально подтвержденная эффективность вакцины против пневмококковой инфекции



## Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Конъюгированная Адсорбированная  
**ДОВЕРЯ ОПЫТУ**

Превенар предназначен для активной иммунизации детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с целью профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактериемию и острый средний отит)<sup>1</sup>

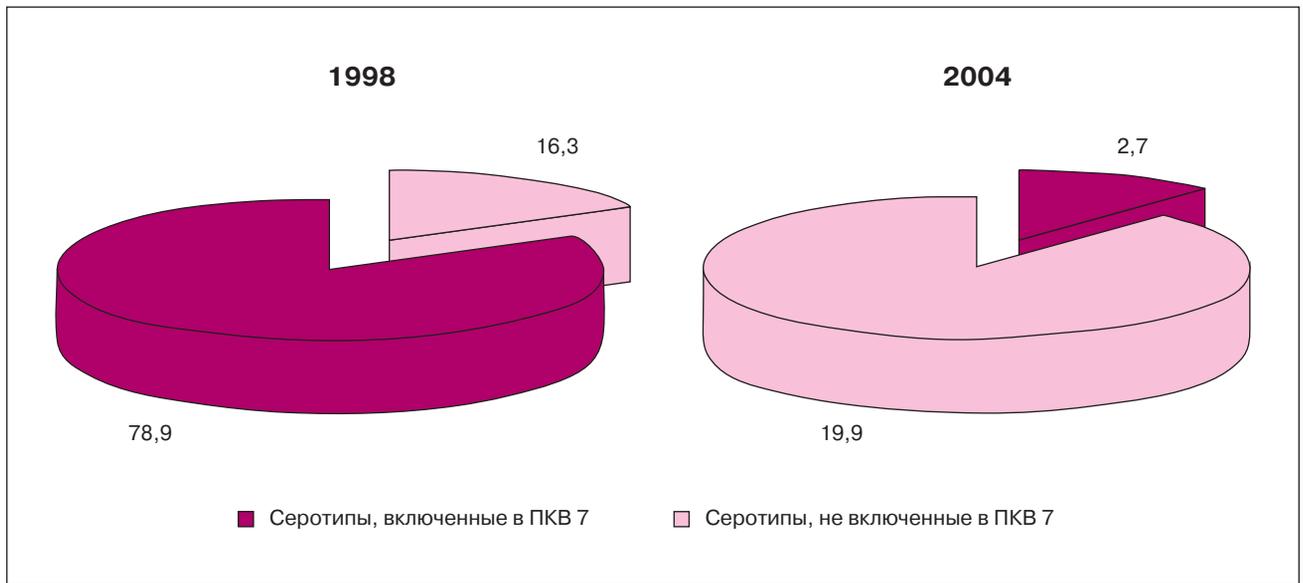
- Высокая иммуногенность<sup>2</sup>
- Доказанная клиническая и эпидемиологическая эффективность<sup>3-8</sup>
- Документированный популяционный эффект<sup>2</sup>
- Проверенный профиль безопасности<sup>5</sup>

**Список литературы:** 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСП-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Siber GR, et al. *Vaccine*. 2007; 25: 3816-3826 3. Eskola J, et al., *N Engl J Med*. 2001; 344:403-409. 4. Dubos F et al, *Arch Dis Child*.2007;92:1009-1012. 5. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:187-195. 6. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 2008; 57(No. 6):141-168. 7. Kellner JD, et al. *CMAJ*. 2005; 173:1149-1151. 8. Bjornson G, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:540-542.

ООО «Вайет»  
109004, Россия, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2  
Тел: +7 495 642 80 03 Факс: +7 495 641 16 15

**Wyeth**

**Рис. 9.** Заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей (США, 1998–2004 гг.), количество случаев на 100 000 детей в год



Однако, в последние годы отмечается появление другого непрямого эффекта массовой вакцинации ПКВ7 — эффекта замещения серотипов. Существует более 90 серотипов пневмококка. Из них примерно 20–23 наиболее опасны для человека. Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина включает 7 серотипов, что составляет, по меньшей мере, 80% возбудителей инвазивных пневмококковых инфекций у детей.

В вакцинированной популяции в последние годы отмечается увеличение случаев носительства серотипов, не включенных в пневмококковую конъюгированную 7-валентную вакцину, и заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, вызванной невакцированными серотипами. Эти явления также отмечаются и в невакцинированных субпопуляциях — у детей старшего возраста и взрослых, а также в странах, где еще не проводится вакцинации ПКВ7 (Израиль, Корея).

Следует помнить, что существует естественная динамика (цикличность) распространения серотипов пневмококка. Наблюдающиеся в настоящее время изме-

нения по замещению серотипов носят относительный характер (рис. 9), однако имеющиеся колебания необходимо учитывать при разработке новых конъюгированных вакцин, охватывающих большее количество серотипов.

Таким образом, многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что при включении в национальные программы иммунизации пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины наблюдается эффект формирования популяционного иммунитета. Его формирование возможно при условии вакцинации более половины лиц одной возрастной когорты.

Благодаря непрямому (популяционному) эффекту ПКВ7, снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями в США оказалось вдвое большим по сравнению с прогнозом только для прямого эффекта иммунизации. Благодаря наличию популяционного иммунитета можно повысить экономическую эффективность вакцинации, однако следует принимать в расчет возможность замещения серотипов. Развитие национальной системы эпиднадзора за пневмококковыми инфекциями может помочь в решении этой задачи.

L. Temimi

CNAM National University, Paris

# Indirect effect and pneumococcal conjugate vaccines

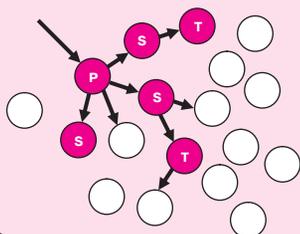
## A Little Theory

### Infectious Disease Transmission

○ Susceptible

● Infected

P = primary;  
S = secondary;  
T = tertiary



Basic reproductive number:  $R_0$

- Mean number of secondary (S) cases contaminated by a single infected individual in a susceptible population

$R_0 < 1$  : control

$R_0 > 1$  : epidemics

Heffernan JM, et al. *J R Soc Interface*. 2005; 2: 281–293.

### More About $R_0$

- Useful summary that depends on:
  - Infectious contact duration
  - Probability of transmission during contacts
  - Frequency of contacts
- Measure of the intrinsic potential for an infectious agent to spread

Infection	Location	$R_0$
Measles	England and Wales (1950–68)	16–18
Rubella	England and Wales (1960–70)	6–7
Poliomyelitis	USA (1955)	5–6
Hib	Finland (1970s and 1980s)	1.04

Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans*. Oxford University Press; 1991.

Auranen K, et al. *Epidemiol Infect*. 2004; 132: 947–957.

## What Is Indirect Protection Also Known As Herd Immunity?

### Control and Immunity

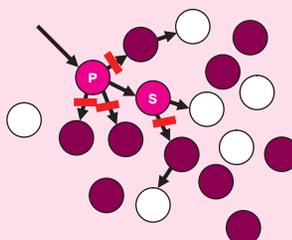
- If a portion P of the population is immune, then:
  - Transmission does not occur as often
  - $R_0$  is reduced to  $R = R_0 - p \times R_0$
  - If  $P > 1 - 1/R_0$  then  $R < 1$ : epidemic control

○ Susceptible

● Immune

● Infected

P = primary;  
S = secondary;



**↳ Herd immunity is achieved**

### Example for Measles

- Very high reproductive number:  $R_0 = 16$
- If 50% of the population is immune:  
 $R = 50\% \times 16 = 8 > 1$ : epidemic situation
- If 99% of the population is immune:  
 $R = 1\% \times 16 = 0.16 < 1$ : epidemic control
- Threshold value for herd immunity:  
94% of immune individuals in the population

Heffernan JM, et al. *J R Soc Interface*. 2005; 2: 281–293.

### Herd Immunity and Vaccination

If a high enough portion of the population is vaccinated, then:

- Herd immunity will be achieved
- The reduction in disease incidence will be greater than expected in the targeted subpopulation
- The disease incidence will also be reduced in nonvaccinated subpopulations

Fletcher MA, et al. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 450–456.

## Herd Immunity and *Streptococcus Pneumoniae*

### Pneumococcal Transmission

- High frequency of asymptomatic carriage
  - Up to 65% in preschool children
- Evidence for carriage transmission
- $R_0$ 
  - Not well defined, varies strongly with age
  - Available estimates ~2.0
  - Consequently, is herd immunity achievable provided > 50% of the population is immune?

Cardozo DM, et al. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10: 293–304.  
O'Brien KL, et al. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 634–644.

### Pneumococcal Vaccines

- Polysaccharide vaccines<sup>1</sup>
  - Protect against invasive disease
  - Do not prevent carriage and carriage transmission
    - **No potential for herd immunity**
- Conjugate vaccines<sup>2,3</sup>
  - Effective in young children
  - Protect against invasive pneumococcal disease (IPD)
  - Prevent nasopharyngeal carriage
    - **Potential for herd immunity**

<sup>1</sup> Fedson DS, Musher DM. In: Plotkin SA, et al, eds. *Vaccines*. 4th ed. 2004.  
<sup>2</sup> Fletcher MA, et al. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 450–456.  
<sup>3</sup> PREVENAR\*, Pneumococcal Saccharide Conjugated Vaccine, Adsorbed, Prescribing Information, Wyeth Pharmaceuticals.  
\* Trademark

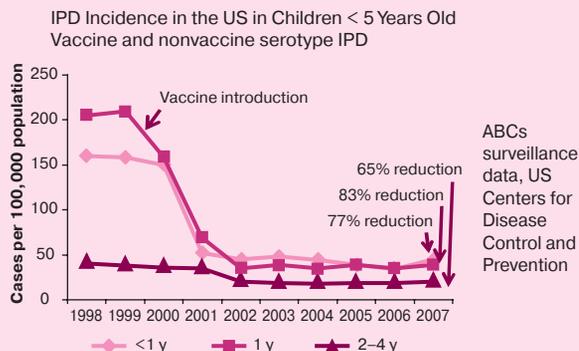
## Herd Immunity and 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7): What Is the Evidence?

### Evidence in Children (US)

- In the US between 2000 and 2004:
  - Expected reduction in the incidence of vaccine-serotype IPD in children < 5 yrs:
    - 77% = coverage (3 + doses 83%) × efficacy (92%)
  - Observed reduction in children < 5 yrs:
    - 94% >> expected
  - ~50% reduction in IPD among infants < 2 months and children 5–17 yrs (outside targeted age group)

Poehling K, et al. *JAMA*. 2006; 295: 1668–1674.  
CDC. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54: 893–897.

### Evidence in Children (US)



CDC. ABCs surveillance data. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abc/survreports.htm>. Accessed August 13, 2008.

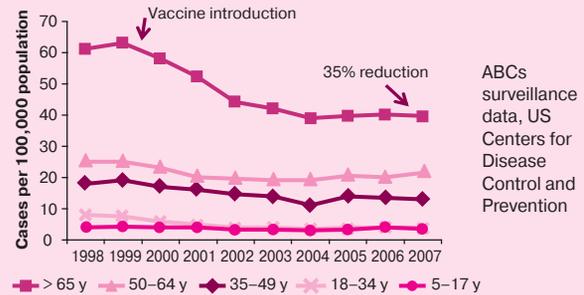
## Evidence in Adults (US)

- In the US between 2000 and 2003:
  - Significant reduction in **vaccine-type** IPD incidence in all age groups (5–17, 18–39, 40–64, > 65 yrs)
  - 29% reduction in total IPD (**vaccine and nonvaccine serotypes**) incidence among persons aged > 5 yrs
  - Not explainable by polysaccharide vaccination

CDC. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54: 893–897.

## Evidence in Adults (US) (cont'd)

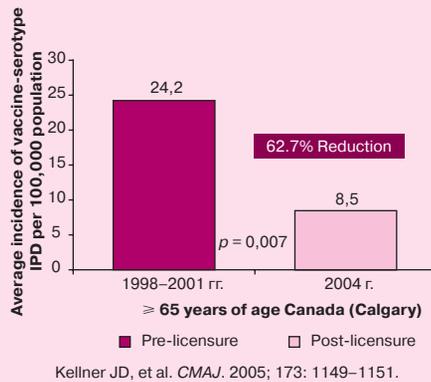
IPD Incidence in the US in > 5 Years Old  
Vaccine and nonvaccine serotype IPD



CDC. ABCs surveillance data. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abc/survreports.htm>. Accessed August 13, 2008.

## Evidence in Adults (Canada)

Adults – Reductions in IPD Due to Vaccine Serotypes



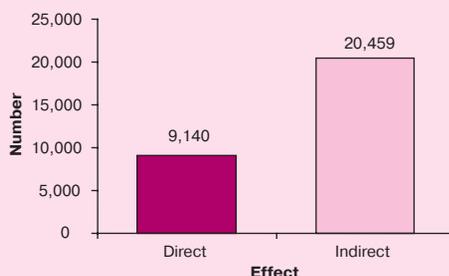
PCV7—significant reduction of invasive pneumococcal disease (IPD) in unvaccinated populations after routine childhood immunization programs

The Calgary Area *Streptococcus pneumoniae* Epidemiology Research (CASPER) team conducts prospective population-based surveillance of all cases of invasive *S. pneumoniae* infection occurring in the Calgary Health Region, whose population now exceeds 1 million. Data collected from 1998 to 2004. When compared with the combined rate between 1998 and 2001, the rate in 2004 decreased by 62.7% to 8.5 (95% CI 3.7–16.7) for PCV7 serotypes ( $p = 0.007$ )

## Impact of Herd Immunity on PCV7 (Cost-)effectiveness

### Direct vs Indirect Effects

Estimated number of cases of vaccine-type (VT) IPD prevented by direct\* and indirect† effects of PCV7 – Active Bacterial Core surveillance, United States, 2003



CDC. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54: 893–897.

Greater IPD Reduction in Unvaccinated Adults than in Vaccinated Children

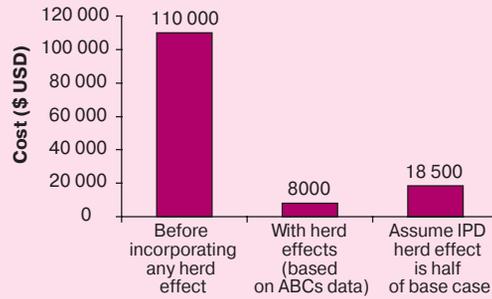
ABCs surveillance data, US Centers for Disease Control and Prevention

\* Direct VT IPD cases prevented in 2003 = 1998 to 1999 average number of VT IPD cases in children aged < 5 years x 2003 PCV7 coverage with 3 doses (68.1%) x PCV7 effectiveness for VT IPD (93.9%)

† Indirect VT IPD cases prevented in 2003 = (1998 to 1999 average number of VT IPD cases across all age groups – 2003 number of IPD cases across all age groups) – 2003 direct VT IPD cases prevented. Calculation of indirect cases prevented does not account for replacement disease

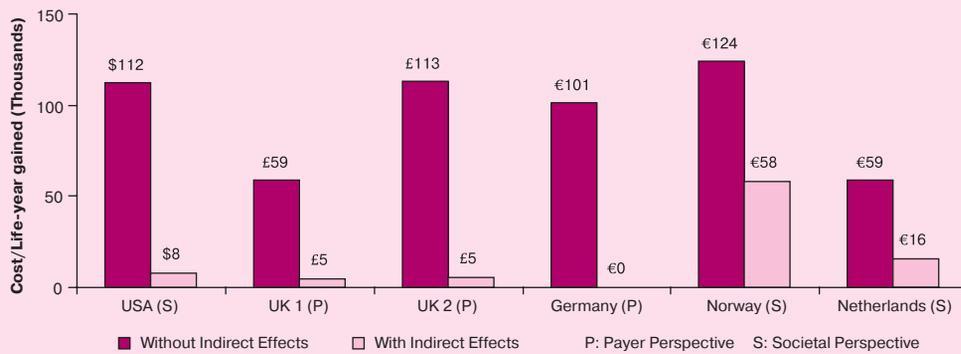
### Estimated Cost-effectiveness Analysis (USA)

Cost per Life-year Saved by PCV7 in the First 5 Years



Ray GT, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 494–501.

### Estimated Cost-effectiveness: With and Without Indirect (Herd) Effects



<sup>1</sup> Ray GT, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 494–501.  
<sup>2</sup> Melegaro A, Edmunds WJ. *Vaccine.* 2004; 22: 4203–4214.  
<sup>3</sup> McIntosh ED, et al. *Vaccine.* 2005; 23: 1739–1745.

<sup>4</sup> Hubben GAA, et al. *Vaccine.* 2007; 25: 3669–3678.  
<sup>5</sup> Wisloff T, et al. *Vaccine.* 2006; 24: 5690–5699.  
<sup>6</sup> Lloyd A, et al. *Eur J Health Econ.* 2007; 9: 7–15.

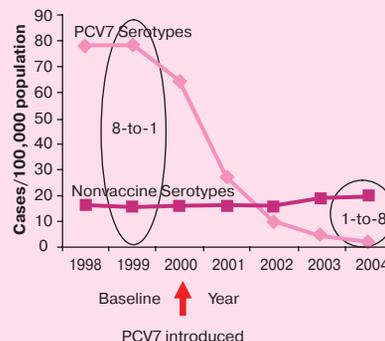
### Another Possible Indirect Effect: Serotype Replacement

#### What Is Serotype Replacement?

- > 90 pneumococcal serotypes<sup>1</sup>
- PCV7 covers 7 serotypes<sup>2</sup>
  - Which cause at least 80% of IPD cases in children
- Evidence in vaccinated populations<sup>3–5</sup>
  - Increase in carriage of non-vaccine serotypes
  - Increase in non-vaccine IPD incidence
- Evidence in non-vaccinated subpopulations (older children and adults)<sup>5, 6</sup>
- Also observed in countries without PCV7 (Israel, Korea)

<sup>1</sup> Park IH, et al. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1225–1233.  
<sup>2</sup> Hausdorff WP, et al. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 100–121.  
<sup>3</sup> Pelton SI, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23: 1015–1022.  
<sup>4</sup> CDC. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57: 144–148.  
<sup>5</sup> Hicks LA, et al. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1346–1354.  
<sup>6</sup> Moore MR, et al. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1016–1027.

#### Rates of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Children, USA (1998 to 2004)

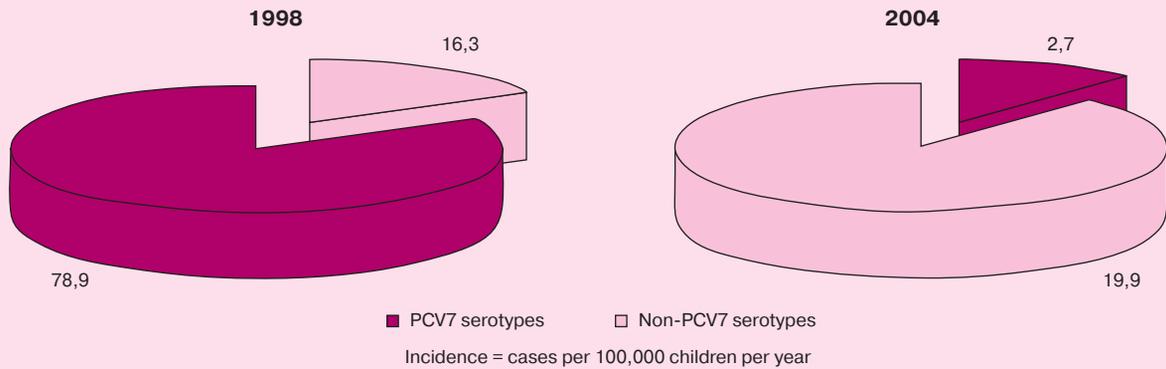


Rates of invasive pneumococcal disease among children aged <5 years by serotype and year. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) includes serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

Hicks LA, et al. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1346–1354.

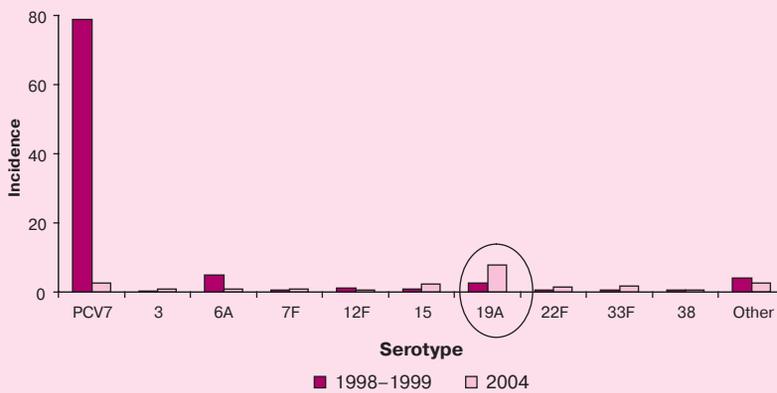
## Rates of IPD in Children, USA (1998 to 2004)

PCV7 serotypes & non-PCV7 serotypes



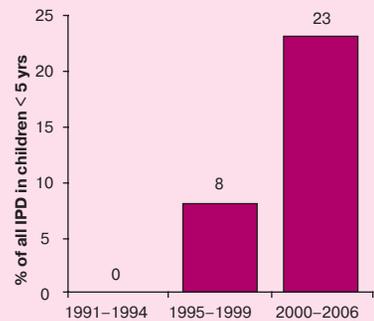
Hicks LA, et al. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1346–1354.

## Expansion of Serotype 19A



USA, changes over 5 years

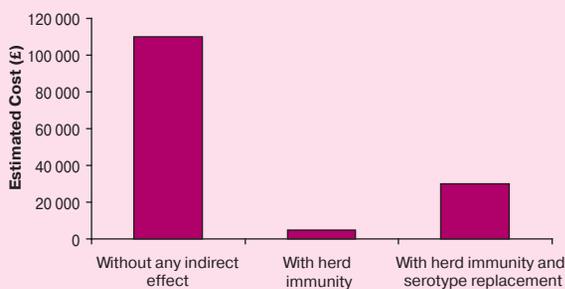
Hicks LA, et al. *J Infect Dis.* 2007; 196: 1346–1354.



Korea, changes over 5 years

Choi et al., *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 275–281

## Cost-effectiveness Analysis



Melegaro A, Edmunds WJ. *Vaccine.* 2004; 22: 4203–4214.

## Indication for PCV7

- PCV7 is indicated for Active immunization against disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F (including sepsis, meningitis, pneumonia, bacteraemia and acute otitis media) in infants and children from 2 months up to 5 years of age.

Please see Product Information.

## Important Safety Information for PCV7

- In clinical studies ( $n = 18,168$ ), the most frequently reported adverse events included injection site reactions, fever ( $\geq 38^\circ\text{C}/100.4^\circ\text{F}$ ), irritability, drowsiness, restless sleep, decreased appetite, vomiting, diarrhea, and rash.
- Risks are associated with all vaccines, including PCV7. Hypersensitivity to any vaccine component, including diphtheria toxoid, is a contraindication to its use. PCV7 does not provide 100% protection against vaccine serotypes or protect against nonvaccine serotypes. The decision to administer PCV7 should be based on its efficacy in preventing invasive pneumococcal disease (IPD).
- The minimum serum antibody concentration necessary for protection against invasive pneumococcal disease has not been determined for any serotype.

Please see Product Information.

## Important Safety Information for PCV7

- The frequency of pneumococcal serotypes and serogroups can vary from country to country, which could influence the effectiveness of the vaccine in any given country.
- PCV7 is not indicated for use in adults or in infants younger than 2 months of age.
- The CDC Surveillance System has reported an increased incidence of IPD due to nonvaccine serotypes in children  $< 5$  and in adults  $\geq 40$  years of age. It is unknown whether these effects would be observed in other populations.
- Because both otitis media and pneumonia may be caused by many organisms other than serotypes of *S. pneumoniae* represented in the vaccine, protection against all clinical otitis media or pneumonia is expected to be lower than for invasive disease.

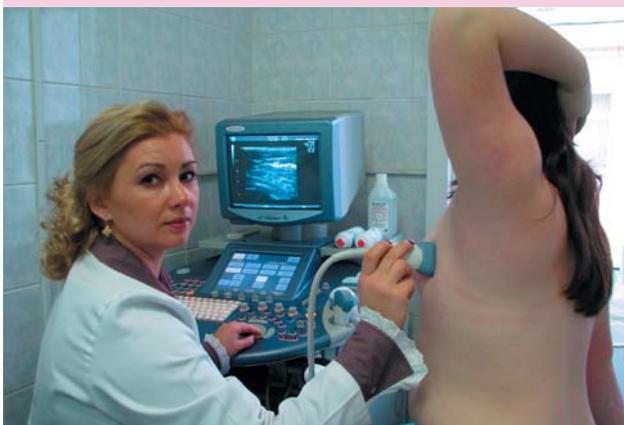
Please see Product Information.

## Conclusions

### Indirect Effects of PCV7

- Strong evidence for herd immunity with PCV7
  - When incorporated into national immunization programmes
- Herd immunity should begin to be achieved when approximately more than half of the birth cohort is vaccinated
- Due to the indirect (herd) effect, the fall in IPD incidence in the US has been more than double that anticipated by the direct effect only
  - Vaccine cost-effectiveness may also be improved
- The possibility for serotype replacement should still be taken into account
  - And should be tracked accordingly by ongoing surveillance

## Информация для педиатров



### Маммология для подростков и их родителей

- Коррекция развития молочных желез в пубертатном возрасте.
- Профилактическое лечение девушек и женщин из групп риска по наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы.
- Осмотр молочных желез у беременных и подготовка к лактации.
- Контроль молочных желез во время лактации и прекращение кормления.

Женщинам в репродуктивном возрасте рекомендуется посещение врача сразу же по окончании менструации.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.  
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН  
**Тел.:** 8 (499) 134-10-65.

Т.В. Турти, Л.К. Катосова, Л.С. Намазова-Баранова, В.В. Волкова, Ф.Ч. Шахтахтинская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Коррекция микробиоценоза у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии

### Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения для детей раннего возраста с перинатальной патологией Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 131-01-67

Статья поступила: 19.07.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

*Проблема формирования и сохранения нормальной микрофлоры кишечника важна для детей всех возрастных групп. Особого внимания заслуживает возможность коррекции микробиоценоза толстого кишечника в период его становления у детей первых месяцев жизни с патологией перинатального периода.*

**Ключевые слова:** новорожденный, грудной ребенок, микробиоценоз, биопрепарат, пробиотик.

Ведущую роль в регуляции нормальной микрофлоры толстого кишечника и его стабильности играют бифидобактерии. У здорового ребенка первого года жизни 90% микробиоценоза толстого кишечника составляет бифидофлора, 2–10% кишечной микрофлоры представлены лактобациллами, кишечной палочкой, стрептококками, энтерококками, стафилококками, бактероидами. Наличие очагов хронической инфекции у матери, патология беременности, гипоксия плода, перинатальная патология ребенка, антибактериальная терапия, искусственное вскармливание могут вести к дисбалансу в формировании микробного пейзажа кишечника ребенка первого года жизни [1]. Нормальная микрофлора

кишечника играет исключительно важную роль для детей грудного возраста, получающих молочное вскармливание. Благодаря ее симбиотическому воздействию достигается оптимальное значение pH кишечной среды, обеспечивается нормальное пищеварение (перистальтика кишечника, действие пищеварительных ферментов и всасывание питательных веществ), а также подавляется рост патогенных и условно патогенных бактерий. Положительными функциями нормальной микрофлоры толстого кишечника являются детоксикация, иммуномодулирование, участие в метаболизме желчных пигментов, желчных кислот, в синтезе витаминов. При нарушении микробиоценоза толстого кишечника, преи-

T.V. Turti, L.K. Katosova, L.S. Namazova-Baranova, V.V. Volkova, F.Ch. Shakhtakhstinskaya

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

## Microbiocenosis correction in babies with perinatal pathology effects

*The issue of creating and preserving normal microecology of intestinal tract is important to children of all age groups. Control over microbiocenosis creation and correction ability in the period of its establishment in children in their first months with a perinatal period pathology deserves special attention.*

**Key words:** newborn, infant, dysbacteriosis, probiotic.

мущественном росте условнопатогенных энтеробактерий нарушается процесс нормального пищеварения и развиваются функциональные нарушения (такие как запор, метеоризм, диарея, кишечные колики и др.). И, как следствие, замедляются восстановительные и адаптационные процессы у ребенка, пострадавшего в перинатальном периоде [2, 3]. Поэтому в процессе восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией и ее последствиями так важна коррекция нарушенного микробиоценоза кишечника ребенка.

**Краткая характеристика:** биологически активная добавка Биформ Бэби (Ферросан А/С, Дания) предназначена для восстановления баланса кишечной микрофлоры у детей, начиная с первых дней жизни. Дневная доза составляет 0,5 г препарата в виде суспензии. В состав 1 дозы входят: *Bifidobacterium lactis* BB-12 —  $10^9$  КОЕ, *Streptococcus thermophilus* TH-4 —  $10^8$  КОЕ. Вспомогательные вещества: мальтодекстрин, кремния диоксид, триглицериды средней цепи, полученные из кокосового и пальмоядрового масла.

С целью изучения эффективности использования указанной биологически активной добавки для коррекции дисбаланса микробиоценоза толстого кишечника у детей первых месяцев жизни с последствиями перинатальной патологии было проведено открытое продольное проспективное исследование. Под наблюдением находились 35 детей первых месяцев жизни (в возрасте от 2 до 7 мес) с различными последствиями перинатальной патологии. Все дети имели различные функциональные нарушения пищеварения. Методом слепой выборки дети были разделены на две однородные группы: 1 группа ( $n = 20$ ) — основная; 2 группа ( $n = 15$ ) — группа сравнения.

Дети основной группы получали исследуемый пробиотик по 1 дозе (0,5 г) в сутки в течение 10 дней. Лечение функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей из группы сравнения проводили с использованием симптоматической терапии. Контроль изучаемых показателей у детей производился в день включения в исследование и через 14 дней.

Эффективность пробиотика оценивалась комплексно. У всех детей собирался анамнез, проводилась ежедневная оценка соматического состояния. Бактериологическая эффективность оценивалась по степени нормализации микрофлоры кишечника. Качественно и количественно определяли бифидобактерии, лактобациллы, гемолизирующие штаммы кишечной палочки, лактозопозитивные и лактозонегативные кишечные палочки.

**Таблица 1.** Частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей с последствиями перинатальной патологии

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта	% (n)
Синдром срыгиваний	20% (7)
Диарейный синдром	31,4% (11)
Непереваренный характер стула	28,5% (10)
Плотный характер стула	37,1% (13)
Запоры	68,6% (24)
Учащенный стул (до 8–10 раз в сутки)	8,6% (3)
Метеоризм кишечника	37,1% (13)

ки, условно патогенные виды бактерий: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

Критериями положительной коррекции микробиоценоза кишечника считалось:

- повышение содержания бифидобактерий (до Ig 8–9);
- исчезновение или уменьшение количества условнопатогенных видов бактерий: *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *C. freundii* (на Ig 2);
- исчезновение или уменьшение содержания в кале *S. aureus* (Ig 4) и *C. albicans* (Ig 4);
- изменение количества энтерококков (до Ig 5).

В исследовании оценивалась динамика клинико-лабораторных показателей: результаты копрологического исследования и биохимического исследования крови (общий белок, холестерин, АЛТ, АСТ, триглицериды В, щелочная фосфатаза, гамма-глутамиламинотрансфераза, железо, фосфор, кальций).

Основной диагноз у всех детей, включенных в исследование: «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы различного генеза». Среди 35 детей, включенных в исследование, 7 (20%) родились недоношенными, 17 (48,6%) пациентов с морфофункциональной незрелостью. Вес при рождении менее 2500 г отмечался у 6 (17,1%) детей. Асфиксию при рождении различной степени тяжести испытывали 11 новорожденных детей (31,4%). Состояние после рождения: средней степени тяжести — у 3 (8,6%) детей, тяжелое — у 9 (25,7%). К груди в течение первых 2-х часов жизни были приложены 11 детей (31,4%), на 1–2-е сутки жизни — 9 (25,7%), на 3–5-е сутки — 4 ребенка (11,5%). На искусственном вскармливании сразу же после рождения находились 8 (22,8%) детей. Общее состояние детей в отделении было следующим: средней тяжести — у 19 (54,3%) пациентов и относительно удовлетворительное у 16 детей (45,7%). Все дети получали комплексную терапию основного заболевания с использованием медикаментозных и физических методов. У всех детей, включенных в исследование, были выявлены те или иные функциональные нарушения пищеварения (табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально было изучено влияние перинатальной патологии и ее последствий на формирование микробиоценоза толстого кишечника у детей первых месяцев жизни.

Анализ истории жизни и болезни детей, участвующих в исследовании, в 94% случаев показал наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Существенное влияние на характер колонизации нижних отделов пищеварительного тракта детей (качественный и количественный) оказывали: **наличие очагов хронической инфекции у матери, самопроизвольные выкидыши, медицинские аборты в анамнезе, течение ОРИ и обострение хронических инфекций во время беременности, поздние токсикозы беременности и др.** (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа, статистически значимые отрицательные связи ( $p < 0,05$ ) были обнаружены между порядковым номером беременности, числом медицинских абортов в анамнезе и уровнем содержания лактобацилл в кале пациента при первом определении ( $r = -0,53$ ,  $r = -0,41$ , соответственно).

Выявлена зависимость от времени прикладывания к груди: **чем позднее ребенок был приложен к груди, тем меньше было содержание бифидобактерий в кале ребенка** ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и **выше количество энтерококков и грибов *C. albicans*** ( $r = 0,4$  и  $r = 0,36$ , соответственно, при  $p < 0,05$ ).

При анализе с использованием непараметрического метода по Mann–Whitney, статистически значимые различия были обнаружены между уровнем содержания гемолизующих форм кишечной палочки, *K. pneumonia* в кале детей при наличии самопроизвольных выкидышей и гестоза в акушерском анамнезе матери, а также при отсутствии данной патологии (табл. 3, 4). При продолжительном грудном вскармливании уровень содержания энтерококков в кале ребенка при первом и втором микробиологическом исследовании был достоверно меньше ( $r = -0,53$  и  $r = -0,67$ , соответственно, при  $p < 0,05$ ).

В основной группе детей после курса терапии была выявлена тенденция к увеличению количества бифидобактерий с Ig 7–8 до Ig 8–9. Достоверно значимо по сравнению с исходным уровнем уменьшилось содержание условно патогенных микроорганизмов: *K. pneumonia*, *Enterococcus*, *Proteus spp.*, *C. freundii* (табл. 5). Количественное и качественное содержание остальных микроорганизмов статистически значимо не изменилось.

У детей группы сравнения на фоне симптоматического лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта не было выявлено достоверных изменений исследуемых микробиологических показателей.

При сравнении результатов лечения в группах было обнаружено достоверное уменьшение количества условно патогенных видов энтеробактерий ( $p < 0,05$ ) и тенденция к повышению содержания лактобактерий ( $p = 0,06$ ) в группе детей, получающих пробиотик.

**Таблица 2.** Структура анамнеза матерей детей с последствиями перинатальной патологии

Анамнез	% (абс. ч)
Очаги хронической инфекции у матери	31,4% (10)
Первые роды	65,7% (23)
Повторные роды	34,2% (12)
Кесарево сечение	25,7% (9)
Самопроизвольные выкидыши	14,3% (5)
Медицинские аборты	22,9% (8)
Угроза прерывания беременности	62,8% (22)
ОРВИ во время беременности	31,4% (11)
Обострение хронического заболевания во время беременности	20% (7)
Нефропатия, хроническая гипоксия плода	62,8% (22)
Всего	94% (33)

При первом определении показатели биохимического анализа крови и копрограммы в группах достоверно не различались. При повторном исследовании через 14 дней выявлены следующие положительные тенден-

## НОРМАЛИЗАЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Реклама



Производитель: Ферросан А/С, Дания  
Св. о гос. рег. №77.99.23.3.У1295.2.09 от 13.02.2009г.  
Биологически активная добавка.  
Не является лекарственным средством.

- **Бифиформ® Бэби** разработан датскими специалистами для детей с первых дней жизни
- **Бифиформ® Бэби** является источником полезных пробиотических бактерий для нормализации микрофлоры кишечника
- Оригинальная конструкция флакона позволяет приготовить суспензию перед применением на весь курс лечения и точно дозировать ее с помощью пипетки

**Таблица 3.** Содержание условно патогенной микрофлоры в зависимости от наличия в анамнезе самопроизвольных выкидышей

Содержание	1 группа n =28	2 группа n =7	p
Гемолизирующие формы кишечной палочки	Mediana — lg 7 (КОЕ/г) ИКР [0–8]	Mediana — lg 0 (КОЕ/г) ИКР [0–1]	< 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mediana — lg 7 (КОЕ/г) ИКР [0–8]	Mediana — lg 0 (КОЕ/г) ИКР [0–6]	< 0,05

Примечание:

1 группа — наличие самопроизвольных выкидышей в акушерском анамнезе;

2 группа — анамнез по данному признаку не отягощен.

**Таблица 4.** Содержание условно патогенной микрофлоры в зависимости от наличия в анамнезе гестоза

Содержание	1 группа n =28	2 группа n =7	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Mediana — lg 7 (КОЕ/г) ИКР [0–8]	Mediana — lg 3 (КОЕ/г) ИКР [0–6]	< 0,05

Примечание:

1 группа — наличие гестоза в акушерском анамнезе матери;

2 группа — анамнез по данному признаку не отягощен.

**Таблица 5.** Динамика содержания условно патогенной микрофлоры в кале детей с последствиями перинатальной патологии до и после лечения БАД Бифиформ Беби

Содержание условно патогенных микроорганизмов в кале	До лечения (КОЕ/г)	После лечения (КОЕ/г)	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	lg 5,56 ± 0,7	lg 3,31 ± 0,9	< 0,01
<i>Enterococcus</i>	lg 6,43 ± 0,3	lg 5,7 ± 0,4	< 0,05
<i>Proteus spp., Citrobacter freundii</i>	lg 4,05 ± 0,8	lg 1,75 ± 0,8	< 0,05

ции у детей, получавших пробиотик. В биохимическом анализе крови в динамике выявлена достоверная разница для гамма-глутамилминотрансферазы: до лечения —  $M = 22,5 \pm 2,9$  (ед/л), после курса приема препарата —  $M = 19,3 \pm 2,7$  (ед/л). Однако значения гамма-глутамилминотрансферазы не превышают границ нормальных значений; по сравнению с группой детей, получающих симптоматическое лечение, отмечается тенденция уменьшения уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови —  $M = 210 \pm 21$  ед/л и  $M = 272 \pm 32$  ед/л, соответственно, при  $p = 0,06$ . При копрологическом исследовании выявлено уменьшение количества слизи и числа лейкоцитов в кале у 7 (35%) детей.

У детей, получивших биологически активную добавку Бифиформ Бэби, не было выявлено ни одного случая аллергической реакции. Кишечные колики исчезли у 17% пациентов, кратность стула нормализовалась в 25% случаев.

Таким образом, развитие дисбаланса при формировании микробиоценоза нижних отделов пищеварительного

тракта у детей первых месяцев жизни зависит от степени отягощенности акушерско-гинекологического анамнеза матери и наличия перинатальной патологии у ребенка. Биологически активная добавка Бифиформ Бэби обладает хорошей переносимостью, не имеет неблагоприятных побочных эффектов и удобна в применении. Терапия указанным пробиотиком способствует нормализации микробиоценоза кишечника у детей первых месяцев жизни за счет угнетения роста условно патогенных видов энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *C. freundii*). Включение данного пробиотика в терапию нормализует показатели копрограммы и положительно влияет на незрелую гепатобилиарную систему печени грудного ребенка.

**Пробиотик Бифиформ Бэби может быть рекомендован для новорожденных и грудных детей с отягощенным перинатальным анамнезом, а также для детей, находящихся на искусственном вскармливании, для профилактики развития нарушений микробиоценоза кишечника и их коррекции.**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. Г.В. Яцык. — М.: МИА, 2008. — 344 с.
2. Беляева И.А., Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П. и др. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных // Рос. педиатр. журнал. — 2007. — № 3. — С. 49–54.
3. Беляева И.А., Яцык Г.В. Современные представления о дисбиозе кишечника // Материалы II конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 223.

И.Н. Лыткина<sup>1</sup>, В.А. Писарева<sup>2</sup>, Т.Н. Иваненко<sup>2</sup>, И.Л. Шаханина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Управление Роспотребнадзора по городу Москве

<sup>2</sup> Филиал ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Северо-Западном административном округе г. Москвы

<sup>3</sup> ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

## Оценка эффективности применения топического иммуномодулятора для профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей

### Контактная информация:

Лыткина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по городу Москве

Адрес: 129626, Москва, Графский пер., д. 4/9, тел.: (495) 687-40-33

Статья поступила: 23.05.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Целью работы была оценка эффективности бактериального лизата для профилактики острых респираторных инфекций. В статье приводятся результаты наблюдения детей, находящихся в доме ребенка, получавших препарат данной группы в качестве профилактического средства от острых респираторных инфекций. В качестве группы сравнения были выбраны также дети из дома ребенка, не получавшие препарата. Было показано, что из 80 детей, прошедших курс профилактики, заболели лишь 26, в то время как из 80 детей группы сравнения заболели 78 воспитанников детских домов. Полученные результаты позволили рекомендовать изучаемый топический иммуномодулятор в качестве средства неспецифической профилактики для широкого использования у детей в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями.

**Ключевые слова:** грипп, острые респираторные инфекции, профилактика, дети.

I.N. Lytkina<sup>1</sup>, V.A. Pisareva<sup>2</sup>, T.N. Ivanenko<sup>2</sup>, I.L. Shakhanina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare Department for Moscow

<sup>2</sup> Federal State Health-Care Institution's Branch «Centre of Hygiene and Epidemiology in Moscow» in the North-West Administrative District of Moscow

<sup>3</sup> Federal State Scientific Establishment Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare

## Assessment of Efficacy in Application of Topical Immunologic Response Modifier For Prevention of Influenza and Acute Respiratory Infections in Children

The purpose of this work was to assess the efficacy of bacterial lysate for prevention of acute respiratory infections. The article provides results of monitoring children in the orphanage who were administered the medication of this group as a prophylactic drug against acute respiratory infections. Children also from orphanages who were not administered the medication were selected as a control group. It was found that out of 80 children who underwent preventive treatment, only 26 children fell ill, while out of 80 children in the control group so did 78 orphans. The results achieved allowed the topical immunologic response modifier to be recommended as a general preventive medication for wide use in children in the period of seasonal respiratory infection incidence rate pickup.

**Key words:** influenza, acute respiratory infections, preventive treatment, children.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными болезнями среди всей инфекционной патологии. Они регистрируются повсеместно и в любое время года, но массовый характер приобретают во время сезонного подъема заболеваемости, который охватывает период с октября по февраль–март сопряженных лет.

Ежегодно в мире регистрируется более миллиарда случаев острых респираторных инфекций. Помимо собственного негативного влияния на организм человека, ОРИ способствуют формированию хронической патологии [1, 2]. Доказано, что наиболее подвержены заболеваниям дети раннего возраста, посещающие детские организованные коллективы [3]. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что каждый ребенок в среднем переносит от 3 до 5 эпизодов ОРИ в год [4].

Ежегодно в Москве регистрируется от 2,5 до 3 млн больных острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом. В структуре заболевших, как правило, преобладает детское население, на долю которого приходится более половины всех зарегистрированных случаев заболеваний. Среди детского населения наиболее активно в эпидемический процесс вовлекаются контингенты детей дошкольного возраста. При этом следует учитывать, что уровень суммарной заболеваемости формируется не только за счет вирусов гриппа, но и других ОРИ не гриппозной этиологии, которыми дети младших возрастов поражаются в большей степени, чем школьники и взрослые.

В Москве показатели заболеваемости детей этой группой инфекций в 4–7 раз превышают таковые среди взрослых (в 2008 г.: 99548,6 и 19207,8 на 100 тыс. населения, соответственно). При этом наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются среди детей раннего возраста (до 3 лет) и дошкольников (в возрасте 3–6 лет) — суммарно 106113 на 100 тыс. населения. Таким образом, практически каждый ребенок этого возраста в течение года болеет острыми респираторными инфекциями. Негативное влияние на состояние здоровья оказывают повторные случаи заболевания этими инфекциями, нередко регистрирующиеся в период одного сезонного подъема. Это способствует формированию хронической бронхолегочной патологии, хронических тонзиллитов, гайморитов, отитов, а также обострением аллергической патологии, хронических болезней почек, сердечно-сосудистой системы.

Ежегодно среди лиц, умерших от гриппа и ОРИ, более 50% составляют дети, из которых 93% приходится на больных в возрасте до 3-х лет.

Кроме того, в последние годы произошел заметный рост числа заболеваний, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, что объясняется целым рядом факторов: от экологических — до наследственных.

Различный уровень распространения ОРИ, масштабность наносимого экономического ущерба, величины суммарных затрат здравоохранения, высокая частота тяжелого течения отдельных респираторных инфекций делает жизненно необходимым своевременное проведение профилактических мероприятий.

Учитывая данные эпидемиологии, а также тот факт, что у детей младшего возраста имеет место незрелость иммунологической реактивности, способствующая повышенной чувствительности к различным антигенам, возникает необходимость усиления специфических и неспецифических факторов защиты верхних дыхательных путей [5, 6].

В целях неспецифической профилактики острых респираторных инфекций применяется широкий спектр препаратов, одним из них является препарат местного действия ИРС 19 — спрей производства фирмы Солвей Фарма. Главным преимуществом препаратов местного действия является их направленная активность — в данном случае усиление неспецифических и специфических защитных реакций именно в «воротах инфекции» — на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей и отсутствие выраженного влияния на системные иммунные показатели и другие системы организма. Это является актуальным и немаловажным, учитывая отмечающийся рост аутоиммунных заболеваний [7, 8]. ИРС 19 — это топический иммуномодулятор с эффектом элиминации в форме назального спрея. Спрей представляет собой раствор, содержащий антигенные детерминанты наиболее часто встречающихся возбудителей респираторных инфекций. Действие препарата основано на усилении естественного неспецифического и специфического иммунитета, повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания эндогенного интерферона, стимулировании продукции секреторных IgA иммунокомпетентными клетками.

Данный топический иммуномодулятор является препаратом смеси бактериальных лизатов. Его состав периодически адаптируется под изменяющийся бактериальный пейзаж. В настоящее время в него входят лизаты 18 клинически значимых патогенов — возбудителей инфекций верхних дыхательных путей (табл. 1). Наличие лиофилизированных лизатов бактерий позволяет обеспечить формирование иммунного ответа практически ко всем значимым возбудителям как острых, так и хронических заболеваний респираторного тракта (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и др.) [9]. Данный топический иммуномодулятор уменьшает отек слизистой оболочки полости носа, разжижает секрет и облегчает его отток. При этом активируется процесс привлечения иммунокомпетентных клеток из сосудистого русла в очаг воспаления. Это способствует восстановлению мукоцилиарной системы защиты слизистой оболочки [10–12].

Благодаря комплексному влиянию на иммунный ответ слизистых оболочек верхних дыхательных путей ИРС 19 обладает как лечебным, так и профилактическим эффектом [2, 8–11].

По согласованию с Департаментом здравоохранения города Москвы для проведения неспецифической профилактики ОРИ у детей из дома ребенка № 2 Северо-Западного административного округа Москвы был использован топический иммуномодулятор фирмы Солвей Фарма. Следует отметить, что в этом доме ребенка находятся дети с различной патологией, но преобладают перинатальная энцефалопатия, недоношенность,

детский церебральный паралич и генетические нарушения. Препарат применяли по обычной схеме, соответствующей инструкции: 1 доза распылялась в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 недель детям в возрасте от 3 мес до 3 лет. Курс неспецифической профилактики был проведен 80 детям.

В качестве «внешней» контрольной группы были выбраны воспитанники дома ребенка № 6 Центрального административного округа Москвы (49 детей), не получавшие профилактические препараты, а группой «внутреннего» контроля являлись дети из дома ребенка № 2 (31 человек), которым препарат не назначался в силу случайно сложившихся обстоятельств. Профилактическая эффективность изучаемого топического иммуномодулятора оценивалась по частоте заболеваний гриппом и ОРВИ среди детей, получавших и не получавших препарат (количественно и в показателях на 100 детей).

Проведенный анализ показал, что в ближайший (к моменту проведения исследования) эпидемический сезон частота ОРВИ среди детей, не получавших топический иммуномодулятор, была высокой и не имела достоверных различий с уровнем заболеваемости в предыдущий эпидемический сезон (100 и 95,7 на 100 детей, соответственно). Обобщенные результаты приведены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что заболеваемость среди детей, получавших препарат, была в 3 раза ниже, чем среди детей, не получавших его (32,1 и 100,0 на 100 детей, соответственно). Аналогичная картина наблюдается и при сравнении с группой «внешнего» контроля. Учитывая значительную распространенность респираторных инфекций среди детей раннего возраста, полученные результаты убедительно свидетельствуют о достаточно высокой степени эффективности изучаемого бактериального лизата для профилактической защиты от острых респираторных инфекций.

Помимо профилактической эффективности препарата была изучена ответная реакция организма на применение топического иммуномодулятора. С этой целью в течение двух недель проводилось медицинское наблюдение за детьми, получавшими препарат. Какие-либо нежелательные общие и местные реакции и осложнения не были зарегистрированы.

Для оценки целесообразности широкого использования указанного топического иммуномодулятора в педиатрической практике были рассмотрены экономические параметры, которые позволяют сопоставить затраты на применение препарата с экономическим ущербом, предупрежденным в результате его применения. Для расчета были использованы следующие показатели:

## ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ДОСТУПА НЕТ

ИРС®19 — Иммуномодулирующий Респираторный Спрей — активизирует все звенья местного иммунитета против вирусов и бактерий в «воротах инфекции»

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания. Надежная профилактика респираторных инфекций на 3-4 месяца. Дополнительный эффект элиминации патогенов

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев



**НЕ ДАЙТЕ  
ИНФЕКЦИИ  
ПРОНИКНУТЬ  
В ОРГАНИЗМ**

 SOLVAY  
PHARMA

[www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)

119334, Москва  
ул. Вавилова, 24, этаж 5  
ТЕЛ.: (495) 411 6911  
ФАКС: (495) 411 6910

[www.prostude.net](http://www.prostude.net)

Таблица 1. Состав ИРС 19

Компоненты	Первоначальный состав	Обновленный состав
<i>Streptococcus pneumoniae type I</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type II</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type III</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type V</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type VIII</i>	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae type XII</i>	+	+
<i>Haemophilus influenzae type B</i>	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae</i>	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	+
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii variety</i>	–	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+
<i>Neisseria subflava</i>	+	+
<i>Neisseria perflava</i>	+	+
<i>Streptococcus pyogenes group A</i>	+	+
<i>Streptococcus dysgalactiae group C</i>	+	+
<i>Enterococcus faecium</i>	–	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	–	+
<i>Streptococcus group G</i>	+	+
<i>Streptococcus faecalis D (S 19)</i>	+	–
<i>Streptococcus faecalis D (S 105)</i>	+	–
<i>Micrococcus pyogenes</i>	+	–
<i>Gaffkya tetragen</i>	+	–

Таблица 2. Заболеваемость гриппом и ОРЗ среди детей, получавших и не получавших ИРС 19

Группа детей	Число детей	Заболели гриппом и ОРЗ с декабря по февраль	Показатель на 100 человек	Не заболели гриппом и ОРЗ с декабря по февраль	Показатель на 100 человек
Группа сравнения	80	26	32,1	54	67,5
«Внутренняя» группа контроля	31	31	100,0	0	0
«Внешняя» группа контроля	49	47	95,5	2	4,1

- стоимость профилактического курса ИРС 19 для одного ребенка;
- число предупрежденных случаев заболеваний ОРИ (в исследовании — 54 незаболевших ребенка);
- затраты на лечение одного случая болезни ребенка респираторными инфекциями [12];
- затраты на выполнение профилактических мероприятий (наблюдение за ребенком, медицинские манипуляции) [12].

Проведенные расчеты показали, что предупрежденный расход на лечение детей от ОРИ составил 59,4 тыс. руб.; стоимость препарата — 9,6 тыс. руб. и затраты

на выполнение профилактических мероприятий — 2,0 тыс. руб. Затраты на лечение заболевших детей, получавших препарат, составили 28,6 тыс. руб. Таким образом, экономическая выгода от применения топического иммуномодулятора в доме ребенка № 2 составила 19,2 тыс. руб., или на 1 затраченный на профилактику рубль получен эффект в размере 1,5 руб. (исходя из стоимости препарата, стоимости лечения и услуг по ценам на время проведения неспецифической профилактики).

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о выраженной эпидемиологической эффективности препарата ИРС 19, применение которого с профилактической целью позволило добиться значительного сни-

жения числа случаев заболевания ОРВИ на фоне хорошей переносимости его даже детьми с отягощенным соматическим и неврологическим анамнезом. Учитывая полученные данные, а также принимая во внимание экономическую выгоду, указанный топический иммуномодулятор был рекомендован в качестве средства неспецифической профилактики для широкого использования у детей в период сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями и уже в течение 10 лет успешно применяется в Москве для защиты от ОРВИ детей из домов ребенка, а также детей, состоящих на диспансерном учете с хронической патологией (хронический тонзиллит, риносинусит, рецидивирующий бронхит) [9].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемова С.Ю., Таранушенко Т.Е. и др. Эффективность топических бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций у детей младшего школьного возраста в организованных коллективах // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 52–55.
2. Шмелева Н.И., Леонова О.В. Оценка эффективности препарата ИРС 19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей // Профилактика и лечение респираторных инфекций. — 2002. — С. 56–59.
3. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. и др. Опыт применения препарата ИРС 19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Профилактика и лечение респираторных инфекций. — 2002. — С. 51–53.
4. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. — М., 2001.
5. Mai J.R. Pathogenic bacteria in chronic bronchitis // Lancet. — 1954. — V. 11. — P. 839.
6. Morr H. Bronchopulmonale Abwehrmechanismen // Immunitaet und Infektion. — 1978. — V. 6. — P. 62–70.
7. Naugler C., Conrad D.M. The hardscrabble hypothesis: A reduction in chronic tissue damage has increased the incidence of autoimmune disease // Med. Hypotheses. — 2009. — V. 3.

8. Кладова О.В., Фомина В.Л. и др. Современные методы иммунореабилитации часто болеющих детей с острым обструктивным ларингитом // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 72–77.
9. Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И. и др. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в эпидемический и межэпидемический периоды в организованных детских коллективах // Методические рекомендации. — М., 2007. — С. 1–58.
10. ИРС 19. Лечение и профилактика респираторных инфекций. — М., 2004. — С. 22–24.
11. Nowak D., Prozynski M., Pietras T. et al. Действие бактериального экстракта ИРС 19 на концентрацию перекиси водорода и активность миелопероксидазы в смывах из полости носа у больных с хроническим бронхитом // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. — 1997. — V. 45. — P. 67–71.
12. Шаханина И.Л., Самсонова И.М. Экономическое обоснование различных стратегий специфической профилактики Hib-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 1. — С. 13–17.

## Информация для педиатров



### МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.

- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).
- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.  
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН  
**Тел.:** 8 (499) 134-10-65.

А.В. Малкоч<sup>1</sup>, С.В. Бельмер<sup>1</sup>, М.Д. Ардатская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный медицинский университет, Москва

<sup>2</sup> Учебно-научный центр Медицинского центра управления делами Президента РФ, Москва

## Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора

### Контактная информация:

Малкоч Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74

Статья поступила: 28.05.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Функциональные нарушения моторики являются одним из наиболее частых проявлений патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Регуляция моторики ЖКТ имеет многоуровневый характер и осуществляется на уровне центральной и периферической нервной системы, вегетативной нервной системы, на местном уровне непосредственно в кишечнике. Значительный вклад в местную регуляцию моторики вносит микрофлора желудочно-кишечного тракта, как за счет формирования каловых масс, так и путем выработки различных метаболитов, в том числе, короткоцепочечных жирных кислот, состав и количество которых зависит от факторов питания микрофлоры. Для нормального функционирования и метаболизма сапрофитная микрофлора нуждается в значительном количестве неперевариваемых углеводов, т.е. пребиотиках. Пребиотики являются неотъемлемым компонентом комплексной терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, моторика, функциональные нарушения, микрофлора, короткоцепочечные жирные кислоты, пребиотики, лактулоза.

Нарушения моторики являются одним из наиболее встречаемых симптомов патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С некоторой долей условности их можно разделить на первичные, связанные с органической патологией (аномалии развития, приобре-

тенные заболевания и др.), и вторичные (функциональные), связанные с нарушением нервной, гуморальной, метаболической и местной регуляции.

Функциональные нарушения моторики (дискинезии) могут быть единственным проявлением патологии

A.V. Malkoch<sup>1</sup>, S.V. Belmer<sup>1</sup>, M.D. Ardatskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Russian State Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Educational Research Centre at the Medical Centre of the Administrative Department of the President of the Russian Federation of the President of the RF, Moscow

## Functional impairments of gastrointestinal motility and gastrointestinal tract microbiota

Functional dysmotility is one of the most common evidence of pathology in gastrointestinal tract (GIT). GIT motility regulation is multi-level in nature at the level of central and peripheral nervous system, vegetative nervous system as well as locally directly in the intestinal tract. Gastrointestinal tract microbiota significantly contributes to the local regulation of motility both by forming fecal masses and secreting various metabolites, particularly short chain fatty acids whose composition and number depends on the nutritive factors of microbiota. For normal functioning and metabolism, saprophytic microbiota needs a significant number of undigestible carbohydrates, i.e. prebiotics. Prebiotics are an integral component of the complex therapy for functional impairments of gastrointestinal tract.

**Key words:** gastrointestinal tract, motility, functional impairments, microbiota, short chain fatty acids, prebiotics, lactulose.

функций ЖКТ, но чаще сопровождаются нарушением секреции, переваривания (мальдигестия), всасывания (мальабсорбция), состояния микрофлоры (дисбактериоз), активности иммунной системы. Прогрессирование одного функционального расстройства неизбежно приводит к нарушению всех остальных функций ЖКТ.

**Регуляция моторики желудочно-кишечного тракта.** Нервная регуляция моторики желудочно-кишечного тракта носит многоуровневый характер. Психоземotionalные реакции, общий психоземotionalный фон, органические поражения центральной нервной системы оказывают эfferентные влияния на состояние вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), которая через внекишечные и внутрикишечные ганглии, собственную нервную систему кишечника регулирует работу гладких миоцитов и желез.

Гуморальная регуляция осуществляется как на системном уровне, так и за счет выработки разнообразных интестинальных гормонов, которые обеспечивают согласованную работу различных отделов и желез ЖКТ, превращая их в единый «технологический конвейер». Именно благодаря локально вырабатываемым интестинальным пептидам и взаимосвязи нервной регуляции на местном и сегментарном уровне поражение одного отдела или органа желудочно-кишечного тракта приводит к вовлечению в процесс и других, новых «участников» патологического процесса.

Местная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию клеток-водителей ритма в гладкой мускулатуре, в этом качестве иногда могут выступать отдельные миоциты. Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют различные медиаторы (простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др.).

В гладких миоцитах кишечника содержатся различные рецепторы: холинергические, дофаминовые, опиатные, 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы и др., благодаря которым достигается согласованность в работе желудочно-кишечного тракта и осуществляется пассаж содержимого. Также большую роль в местной регуляции играют барорецепторы, активность которых регулируется давлением каловых масс, и желчные кислоты.

Значительное местное влияние на состояние моторики ЖКТ оказывает микрофлора. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов, стимуляции выработки холецистокинина и др. Помимо этого, бактерии вырабатывают огромное количество различных веществ, так или иначе воздействующих на моторику. Среди них такие медиаторы как гистамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота; циклические АМФ и ГМФ; токсины и пептиды; бактериальные метаболиты желчных кислот; короткоцепочечные жирные кислоты и др. [1].

Короткоцепочечные жирные кислоты являются одним из важнейших метаболитов кишечной микрофлоры, которые оказывают как местное, так и системное влияние. Количество и спектр данных химических веществ зависит как от типа метаболической активности микроорганизмов, так и обеспеченности их теми или иными субстратами, т.е. питания микрофлоры [1, 2].

**Питание микрофлоры и короткоцепочечные жирные кислоты.** Питание микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека, обеспечивается за счет нутриентов, которые не перевариваются собственными ферментативными системами и не всасываются в тонкой кишке. Ранее эти компоненты пищи называли «балластными», предполагая, что они не имеют какого-либо существенного значения для макроорганизма, однако по мере изучения микробного метаболизма, стало очевидным их значение не только для роста кишечной микрофлоры, но и для здоровья человека в целом. Они получили название «пребиотиков». Согласно современному определению, это частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, обеспечивая нормальный состав кишечного микробиоценоза [3].

С биохимической точки зрения под пребиотиками понимают углеводные компоненты питания, особо необходимые для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры. Свои энергетические потребности микроорганизмы толстой кишки обеспечивают за счет анаэробного субстратного фосфорилирования, ключевым метаболитом которого является пировиноградная кислота. Это химическое вещество образуется из глюкозы путем процесса гликолиза. Восстановление пировиноградной кислоты дает образование от 1 до 4 молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Последний этап приведенных выше процессов обозначается как брожение, которое может идти с образованием различных метаболитов.

Гомоферментативное молочное брожение характеризуется преимущественным образованием молочной кислоты (до 90%) и характерно для лактобактерий и стрептококков толстой кишки. Гетероферментативное молочное брожение, при котором образуются и другие метаболиты (в т.ч. уксусная кислота), характерно для бифидобактерий. Спиртовое брожение, ведущее к образованию углекислого газа и этанола, является побочным метаболическим путем у некоторых представителей *Lactobacillus* и *Clostridium*. Отдельные виды энтеробактерий (*Escherichia coli*) и клостридий получают энергию в результате муравьинокислого, пропионового, маслянокислого, ацетонобутилового или гомоацетатного видов брожения.

Таким образом, в результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом, причем значение их для человека трудно переоценить.

Говоря о жирных кислотах, наибольшее значение имеют уксусная (обозначается как C<sub>2</sub>, т.е. содержит 2 углеродных атома), пропионовая (C<sub>3</sub>), масляная/изомасляная (C<sub>4</sub>), валериановая/изовалериановая (C<sub>5</sub>), капроновая/изокапроновая (C<sub>6</sub>). Перечисленные жирные кислоты в медицинской литературе обозначаются как короткоцепочечные, хотя, строго говоря, с биохимической точки зрения таковыми являются только три

первых (т.е.  $C_2-C_4$ ). Нормальная микрофлора толстой кишки, перерабатывая непереваренные в тонкой кишке углеводы, производит перечисленные кислоты с минимальным количеством их изоформ. В то же время, при нарушении микробиоценоза и увеличении доли протеолитической микрофлоры указанные жирные кислоты начинают синтезироваться из белков преимущественно в виде изоформ, что отрицательным образом сказывается на состоянии толстой кишки, с одной стороны, и может быть диагностическим маркером с другой. Концентрация короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке максимальная в проксимальных отделах, т.е. там, где идет наиболее интенсивный их синтез, и снижается к дистальным отделам. В среднем концентрация короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке взрослого человека составляет 70–140 ммоль/л в проксимальных отделах толстой кишки и 20–70 ммоль/л — в дистальных [4]. У новорожденного ребенка короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке ввиду отсутствия микрофлоры практически отсутствуют. Их количество у здорового ребенка резко нарастает к 20–30 дню жизни до 70–80 ммоль/л, что совпадает с периодом нормального становления кишечной микрофлоры и далее достигает «взрослых» значений к 2-м годам жизни [5].

Соотношение концентраций  $C_2 : C_3 : C_4$  в толстой кишке взрослого человека составляет примерно 57 : 21 : 22%. Остальные короткоцепочечные жирные кислоты присутствуют в незначительных количествах. Ацетат является преобладающим во всех возрастных группах, однако у детей первых месяцев жизни, находящихся на естественном вскармливании, концентрации бутирата и пропионата очень невелики, а основную часть метаболитов микробной микрофлоры составляют ацетат и лактат. При искусственном вскармливании доля лактата уменьшается, а бутирата и пропионата увеличивается, что объясняется изменением состава микрофлоры и может иметь отрицательные последствия для состояния кишечника [6].

Короткоцепочечные жирные кислоты, образованные в результате микробного метаболизма, имеют важное значение как для толстой кишки, так и для макроорганизма в целом. Синтез короткоцепочечных жирных кислот является важным фактором колонизационной резистентности. Этот процесс обеспечивает стабильность состава кишечной микрофлоры, одним из механизмов которой является поддержание оптимальных значений pH в просвете толстой кишки. Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот сочетается со снижением осмотического давления в толстой кишке в связи с расщеплением полисахаридов [4].

Регуляция кишечного транзита органическими кислотами связана не только с изменением осмотического давления в результате их синтеза. В проксимальных отделах толстой кишки короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рецепторы L-клеток, вырабатывающие регуляторный пептид — PYY, который, в свою очередь, замедляет моторику как толстой, так и тонкой кишки. Ранее было установлено, что выработка PYY лежит в основе «илеоцекального тормоза», замедляющего кишечную моторику при попадании в толстую кишку недорасщепленных жиров [7]. В дистальных отделах тол-

стой кишки эффект короткоцепочечных жирных кислот противоположный. Они стимулируют рецепторы энтерохромафиноподобных клеток (ECI-клеток), вырабатывающих гистамин, который, действуя на 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, инициирует рефлекторное ускорение моторики [8].

Большая часть короткоцепочечных жирных кислот, образовавшихся в толстой кишке, всасывается. Обычно с калом выводится не более 5% от их общего количества. Всасывание короткоцепочечных жирных кислот происходит при участии активных транспортных систем колоноцитов и наиболее хорошо изучено в отношении бутирата. Установлено, что бутират поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата поступает опять в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная часть его остается в колоноците и утилизируется им. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с транспортом натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует поступление натрия и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т.к. транспорт натрия в колоноцит определяет всасывание воды. Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты определяют всасывание кальция и магния. Таким образом, эффективность всасывания короткоцепочечных жирных кислот имеет значение не только для поддержания водно-электролитного равновесия и минерального обмена в организме, но также для регуляции моторики толстой кишки, обеспечивая свой антидиарейный эффект [9].

Наконец, важнейшей функцией микрофлоры в связи с метаболизмом пребиотиков в короткоцепочечные жирные кислоты является обеспечение колоноцита энергией, который с этой целью не менее чем на 70% потребляет бутират и значительно страдает при его недостатке. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты являются регуляторами апоптоза и обладают антиканцерогенным эффектом, снижая пролиферацию клеток эпителия толстой кишки, но повышая их дифференцировку.

Поступившие в колоноцит ацетат и пропионат затем выводятся в кровоток. При этом на уровне толстой кишки они участвуют в регуляции кровотока, повышая ее кровоснабжение, и, тем самым, обладают антиишемическим эффектом. Концентрация короткоцепочечных жирных кислот (в основном это ацетат и пропионат) в воротной вене составляет в среднем  $375 \pm 70$  ммоль/л, в то время как в оттекающей от печени крови она снижается до  $148 \pm 42$  ммоль/л, а в периферической — до  $79 \pm 22$  ммоль/л. Таким образом, печень задерживает примерно половину поступивших через колоноцит короткоцепочечных жирных кислот, а периферические ткани элиминируют еще четверть общего количества. Большая часть ацетата и пропионата в тканях идет на синтез глюкозы и лишь небольшое количество (не более 10%) — на энергетические нужды [4].

**Пребиотики в комплексной терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.** Нарушение состава кишечной микрофлоры, т.е. дисбиоз, приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов, в том числе и короткоцепочечных жирных кислот [10]. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, в частности, на его моторику. Однако существует и обратная связь. Дискинезии ЖКТ приво-

# ДЮФАЛАК®

## лактоулоза

- Лечение дисбактериоза кишечника
- Эффективен при запорах различной этиологии
- Показан при печеночной энцефалопатии при гепатитах и циррозах
- Безопасен для грудных детей и беременных женщин

дят к изменению внутренней среды кишки, нарушению переваривания и всасывания, что отрицательно сказывается на состоянии микрофлоры. Дисбиоз и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта тесно взаимосвязаны, при этом дискинезии могут быть как следствием, так и причиной развития дисбиоза.

При нарушении состава кишечной микрофлоры вследствие раздражения рецепторов и изменения моторики усиливается поток восходящих «отрицательных» импульсов в центральную нервную систему, что оказывает влияние на психоэмоциональный фон и поведение ребенка, а также функционирование ЦНС.

Тесная взаимосвязь нервной системы, кишечника и микрофлоры обуславливает комплексный подход в лечении функциональных нарушений ЖКТ, который включает в себя создание охранительного психоэмоционального и пищевого режимов, назначение спазмолитиков, антидепрессантов, препаратов, улучшающих состав и жизнедеятельность кишечной микрофлоры.

Большое значение в комплексной терапии функциональных расстройств имеет обеспеченность организма пребиотиками. Достаточное поступление пребиотиков в толстую кишку гарантирует рост сапрофитной микрофлоры, улучшает ее метаболизм, что способствует синтезу короткоцепочечных жирных кислот с минимальным количеством изоформ.

Наиболее эффективными пребиотическими свойствами обладают лактулоза, фруктозо-олигосахариды, галакто-олигосахариды, инулин, пищевые волокна. Пребиотики содержатся в крупах, хлебе, полевом цикории, бобовых, артишоке, аспарагусе, овощах, фруктах, листовых культурах, во многих ягодах.

Обогащение рациона питания продуктами, содержащими пребиотики, обеспечивает стабильность состава и нормальное функционирование кишечной микрофлоры [3]. Однако, для коррекции дисбиоза, в том числе возникшего на фоне функциональных нарушений ЖКТ, этого, как правило, недостаточно.

На сегодняшний день существует большое количество пребиотических препаратов, пищевых добавок, продуктов, обогащенных пребиотиками. Одними из наиболее эффективных препаратов с пребиотическим эффектом, применяемых для коррекции дисбиоза, являются препараты лактулозы.

Лактулоза — дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, в молоке (женском или коровьем) отсутствует, однако в небольших количествах может образовываться при нагревании молока до температуры кипения. Лактулоза не переваривается ферментами желудочно-кишечного тракта, ферментируется лакто- и бифидобактериями и служит им субстратом для энергетического и пластического обмена. Она способствует росту и нормализации состава микрофлоры, увеличению объема биомассы и каловых масс, что определяет ее слабительный эффект. Помимо этого, показана антикандиозная активность лактулозы и ее угнетающий эффект на бактерии рода *Salmonella*.

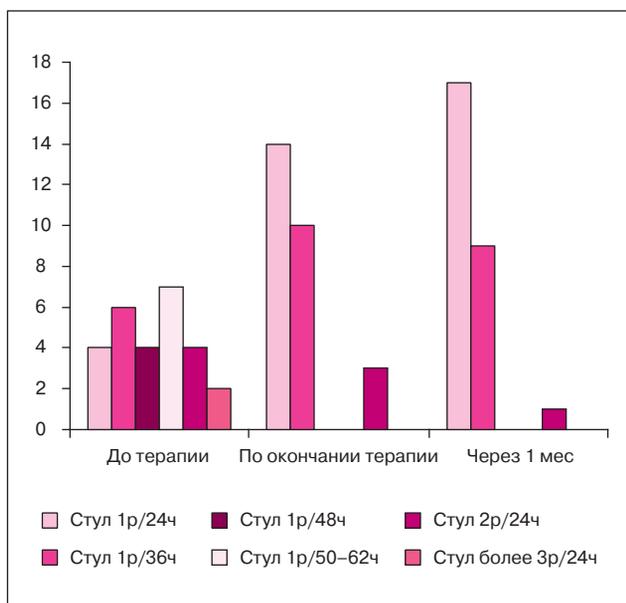
Наиболее известным препаратом лактулозы является Дюфалак. Это лекарственное средство в стандартных дозах широко используется в качестве слабительного. При этом возрастает объем каловых масс за счет высоких адсорбционных свойств препарата и ускоряется



SOLVAY  
PHARMA

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910  
E-mail: [info@solvay-pharma.ru](mailto:info@solvay-pharma.ru)  
<http://www.solvay-pharma.ru>  
<http://www.mucoviscidos.ru>, <http://www.gastrosite.ru>

**Рис. 1.** Динамика частоты стула на фоне терапии препаратом лактулозы



кишечный транзит. Пребиотический эффект при такой дозировке незначителен.

С пребиотической целью лактулозу назначают в низких дозах (по 1,5–2,5 мл 2 раза в день в течение 3–6 нед). Доза пребиотика подбирается индивидуально для каждого ребенка с тем, чтобы не вызывать слабительного эффекта.

Многочисленные исследования, в том числе и проводившиеся в нашем Центре, свидетельствуют о том, что при лечении функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на фоне терапии препаратом лактулозы не только улучшается состав кишечной микрофлоры и спектр вырабатываемых короткоцепочечных жирных кислот, но и отмечается купирование клинических симптомов. Нормализуется частота и консистенция стула, снижается интенсивность абдоминального болевого синдрома вплоть до его исчезновения [11, 12].

Было обследовано 24 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет с дисбиозом кишечника различной степени тяжести. Всем детям в качестве пребиотика назначался препарат лактулозы в дозе 4–5 мл в сутки в два приема в течение 3–4 нед. В ходе исследования определялся состав фекальной микрофлоры и спектр короткоцепочечных жирных кислот в кале до начала монотерапии, сразу после ее окончания и через месяц после прекращения лечения.

На фоне терапии лактулозой у всех детей улучшилось самочувствие. Большинство пациентов отметили купирование абдоминального синдрома, у небольшого количества больных значительно снизилась его интенсивность.

В лучшую сторону изменился характер стула, причем не только для 1-го и 2-го типов по Бристольской шкале, но и для 6-го типа, характеризующегося кашицеобразным калом. Этот эффект сохранялся и через месяц после окончания терапии лактулозой. В ходе исследования отмечена нормализация частоты стула: до начала терапии у 17 детей были запоры или склонность к ним,

однако после применения этого пребиотика у большинства пациентов дефекация происходила каждые 24 ч, у некоторых — каждые 36 ч. Характерным явилось то, что и у пациентов с частой дефекацией (2–3 и более раз в сутки) отмечалась нормализация частоты стула до 1–2 раз в 24 ч (рис. 1).

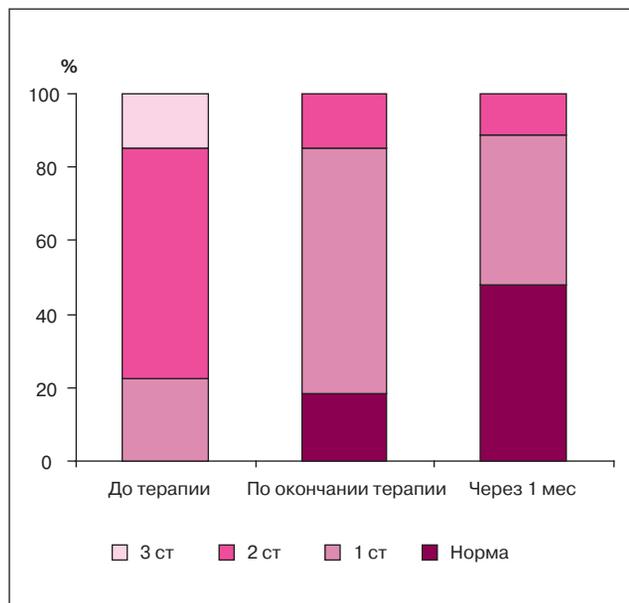
Определенная положительная динамика была выявлена в составе фекальной микрофлоры. В начале исследования у всех детей отмечался дисбиоз различной степени тяжести: I степени — у 6 детей, II степени — у 17 пациентов и III степени — у 4 больных. На фоне терапии препаратом лактулозы нормализовался состав фекальной микрофлоры у 5 детей с I степенью дисбиоза, у остальных — значительно улучшился, дисбиоза III степени после проведенного курса лечения выявлено не было. Позитивные изменения фекальной микрофлоры сохранились и через месяц после окончания терапии лактулозой. Так, нормальные показатели фекальной микрофлоры мы констатировали у 13 детей, а доля дисбиоза II степени снизилась по сравнению с показателями во 2-й точке исследования сразу после курса терапии (рис. 2).

У большинства пациентов до лечения лактулозой отмечалось снижение абсолютного содержания отдельных короткоцепочечных жирных кислот и их суммарного количества в кале, что свидетельствовало как о нарушении утилизации данных кислот колоноцитами, вследствие измененной моторно-эвакуаторной функции кишечника, так и могло являться следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной толстокишечной микрофлоры.

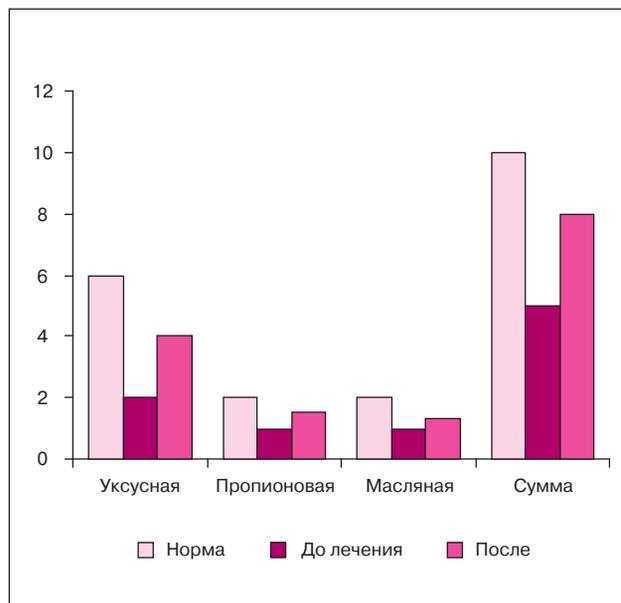
После проведенного курса лечения отмечалась тенденция к нормализации абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот, вносящих основной вклад в общий пул короткоцепочечных жирных кислот (рис. 3). Данный факт свидетельствует о восстановлении функциональной активности и численности толстокишечной микрофлоры, вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, что соотносится с динамикой клинических симптомов.

Исходно у пациентов отмечалось достоверное повышение относительного содержания пропионовой и масляной кислот при снижении доли уксусной кислоты, вследствие повышения численности и активности анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, *Clostridium*, зубактерий, фузобактерий и др. (в основном их факультативных и условно-патогенных штаммов). После курса лечения отмечалось формирование нормального профиля содержания короткоцепочечных жирных кислот, т.е. восстановление активности и численности облигатных штаммов микроорганизмов (в частности, представителей молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий), облигатных штаммов бактероидов и т.д.). Таким образом, на фоне приема низких доз лактулозы происходило не только улучшение клинических показателей, частоты и характера стула, но и отмечались положительные изменения толстокишечного микробиоценоза, выражавшееся в нормализации состава фекальной микрофлоры, снижении активности условно-патогенных анаэробов (в частности, протеолитических и гемолитических штаммов). В результате пребиотической тера-

**Рис. 2.** Динамика состава микрофлоры на фоне терапии лактулозой (степени нарушений кишечной микрофлоры — по А.В. Куваевой)



**Рис. 3.** Динамика содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале на фоне лечения низкими дозами лактулозы



пии значительно изменялась внутриполостная среда толстой кишки, которая обеспечивает условия для нормальной и эффективной жизнедеятельности облигатной микрофлоры. Нормализовался баланс аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов, что подтверждалось изменением состава и спектра короткоцепочечных жирных кислот.

Очевидно, что лактулоза оказывает значительный пребиотический эффект и может использоваться в качестве монотерапии дисбиозов кишечника легкой степени, а при более тяжелых нарушениях кишечной микрофлоры — в сочетании с другими препаратами.

Вышеперечисленные эффекты лактулозы длительно сохраняются и после прекращения терапии.

Таким образом, развитие функциональных нарушений моторики желудочно-кишечного тракта тесно связано как с нарушением нервно-гуморальной регуляции, так и состоянием микробиоценоза кишечника. Микрофлора ЖКТ, вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты, оказывает выраженное влияние на моторику кишечника. Поэтому в комплексную терапию функциональных дискинезий ЖКТ целесообразно включать препараты, нормализующие состав и метаболизм кишечной микрофлоры, в том числе и пребиотики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эволюционные и сравнительно-физиологические аспекты микрофлоры. В кн.: Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А.И. Хавкина). — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — С. 18–28.
2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 230 с.
3. Малоч А.В., Бельмер С.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 60–65.
4. Topping D.I., Clifton P.M. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides // *Physiological Reviews*. — 2001. — V. 81, № 3. — P. 1031–1064.
5. Midtvedt A.C., Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1992. — V. 15, № 4. — P. 395–403.
6. Parrett A.M., Edwards C.A. In vitro fermentation of carbohydrate by breast fed and formula fed infants // *Archives of Disease in Childhood*. — 1997. — № 76. — P. 249–253.
7. Cherbut C., Ferrier L., Roze C. et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in

- the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1998. — V. 275, № 6. — P. G1415–G1422.
8. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — V. 284, № 5. — P. R1269–R1276.
9. Sandle G.I. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal // *Gut*. — 1998. — V. 43. — P. 294–299.
10. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. — М., 2004. — 57 с.
11. Малоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. и др. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры: клинический опыт применения препарата Дюфалак (лактuloза) // *Детская гастроэнтерология*. — 2006. — № 5. — С. 35–41.
12. Малоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. и др. Показатели короткоцепочечных жирных кислот у детей с кишечным дисбиозом на фоне терапии лактулозой // *Вопросы детской диетологии*. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 72–73.

В.Н. Копейкин<sup>1</sup>, Э.Н. Федулова<sup>2</sup>, О.А. Тутина<sup>2</sup>, О.В. Федорова<sup>2</sup>, И.И. Цалолихина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава

<sup>2</sup> Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

## Функциональное недержание кала у детей (дифференциальная диагностика и подходы к лечению)

### Контактная информация:

Копейкин Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: 8 (831) 436-65-53, e-mail: vkopeikin@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Нарушение держания кишечного содержимого — частая клиническая ситуация с разнообразными патогенетическими механизмами. Заболевание протекает с явлениями социальной дизадаптации ребенка. Проанализировано 53 случая энкопреза. Болезнь имеет различные клинические и инструментальные диагностические критерии в зависимости от происхождения, что облегчает дифференциальную диагностику. Использование дифференциально-диагностической таблицы позволяет ускорить постановку диагноза и своевременно назначить адекватное лечение.

**Ключевые слова:** энкопрезы, дифференциальная диагностика, лечение, дети.

76

Функциональный энкопрез (каломазание) — это недержание кишечного содержимого, обусловленное нарушением физиологии деятельности одного из трех центров иннервации прямой кишки и запирающего аппарата, расположенных в головном, спинном мозге и в нижних отделах кишечника, при сохранности анатомических структур [1–3]. Подобная клиническая ситуация является довольно частой проблемой, хотя патогенетические механизмы не всегда однозначны. В любом случае происходит социальная дизадаптация ребенка (изоляция от сверстников, недовольство родителей) с развитием невротизации.

В МКБ-Х под шифром F98.1 объединены все типы функционального недержания кала, хотя клинически отчетливо выделяют три варианта различного генеза.

1. Истинный энкопрез — центральное нарушение деятельности сфинктерного аппарата прямой кишки под влиянием явных или скрытых, однократных или дли-

тельно действующих психических аффектов, и/или перинатального повреждения нервной системы.

2. Ложный (обстипационный, парадоксальный) энкопрез — недержание кала, обусловленное снижением чувствительности рецепторов прямой кишки. Этот вид энкопреза возникает в связи с развитием запоров различного характера и хроническим застоем содержимого в переполненных дистальных отделах толстой кишки. Высокое внутрикишечное давление периодически преодолевает силу анального сфинктера, и происходит неосознанное выделение плотных каловых масс. Так как тонус анального сфинктера при этом сохранен, энкопрез получил название «ложного» или «парадоксального».

3. Смешанные энкопрезы проявляются вторичным появлением у детей с парадоксальным энкопрезом неврозоподобных, астеновегетативных и других аналогичных синдромов с изменением типа личности.

V.N. Kopeikin<sup>1</sup>, E.N. Fedulova<sup>2</sup>, O.A. Tutina<sup>2</sup>, O.V. Fedorova<sup>2</sup>, I.I. Tsalolikhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy of Federal Health Care and Social Development Agency

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology

## Functional fecal incontinence in children (differential diagnostics and treatment approaches)

Impairment of the intestinal content continence, a common clinical situation with various pathogenetic mechanisms. Disease proceeds with the child's maladjustment events. 33 cases of encopresis have been analyzed. This condition has various clinical and instrumental diagnostic criteria depending on the origin which simplifies differential diagnostics. Using a differential diagnostics table helps expedite the process of making a diagnosis and hence start an adequate treatment in a timely manner.

**Key words:** encopresis, differential diagnostics, treatment, children.

Проанализировано 53 случая энкопреза у детей в возрасте от 3 до 12 лет. По характеру недержания кала у 3 (5,7%) детей отмечался истинный, у 38 (71,7%) — парадоксальный и у 12 (22,6%) — смешанный тип энкопреза. У детей с истинным энкопрезом патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта не выявлялось. У пациентов со смешанным и парадоксальным энкопрезом отмечался хронический запор, причиной которого преимущественно были долихосигма (83%) и, значительно реже, функциональные запоры (11,3%). Следует отметить, что функциональные запоры имели условно-рефлекторный характер, и у всех этих детей был смешанный тип энкопреза.

Клинические проявления, независимо от причины болезни, у всех наблюдавшихся были однотипными. Энкопрез чаще возникал в дошкольном возрасте (с 3–7 лет): ранее чистоплотный ребенок начинал произвольно «терять» каловые массы, пачкать белье. Эти явления возникали при истинном энкопрезе остро и со временем прогрессировали. Энкопрез мог быть дневным (во время игр, эмоциональных аффектов, физического напряжения или без видимых причин) и/или ночным. Анамнестически отчетливо выявлялось наличие психического стресса, как правило, неблагоприятная обстановка в семье (ситуация развода, равнодушие, грубое обращение). Эмоциональный аффект приводил к нарушению контроля восприятия чувства позыва и произвольному раскрытию анальных сфинктеров с неконтролируемой дефекацией, хотя до этого стул был регулярным. Вначале появлялась потеря небольшого количества каловых масс на фоне ежедневного самостоятельного стула. Со временем произвольная дефекация становилась реже и полностью прекращалась. Постоянное, произвольное выделение нормальных по консистенции каловых масс приводило к мацерации кожи промежности. У одного ребенка заболевание сочеталось с энурезом.

В отличие от истинного, появлению ложного энкопреза предшествовали различные по продолжительности запоры, на фоне которых сначала эпизодически, а затем более регулярно происходило произвольное отхождение больших порций плотного сухого кала. Загрязнения периаанальной кожи были минимальны или отсутствовали. Клиника прогрессирования запоров и частота появления недержания кала развивались параллельно. При осмотре у таких детей живот был увеличен в объеме, пальпировались расширенные, уплотненные петли сигмовидной ободочной кишки, заполненные плотными каловыми массами, иногда в виде конгломерата.

Комплекс обследования включал, кроме общеклинического минимума и исследования на дисбиоз, обязательное пальцевое ректальное обследование; ректороманоскопию; а при наличии запоров (более трех дней) — контрастное рентгенологическое исследование, позволяющее оценить состояние тонуса и моторики толстой кишки, выявить аномалии развития и другие органические причины заболевания. По показаниям проводились аноректальная манометрия (оценка тонуса наружного и внутреннего сфинктера заднего прохода, прямой кишки); эндоректальная или трансабдоминальная эхография (оценка толщины стенки прямой кишки, наружного и внутреннего сфинктера заднего прохода, обнаружение дефектов сфинктера, не определяемых при пальцевом исследовании).

Анализируя состояние аноректальной зоны у указанной категории больных, было замечено, что только у 35,8% пациентов, включая всех пациентов с истинным энкопрезом, не выявлено никаких изменений. Остальные

дети с хроническими запорами имели анальные трещины (58,5%), криптит и папиллит (5,6%), выпадение прямой кишки (3,7%), у 1 ребенка была обнаружена солитарная язва прямой кишки; 5,6% детей имели сочетанное поражение.

Обязательно проводилось неврологическое обследование (консультация психоневролога), т.к. почти у всех детей выявлялись признаки поражения ЦНС, и нарушения в психоэмоциональной сфере. В структуре сопутствующих неврологических диагнозов следует отметить невротии с нарушениями ритма сна, невротии астенического типа, неврозоподобные состояния резидуального характера и задержку формирования навыков каловыделения.

Клинико-инструментальные критерии для определения вида энкопреза представлены в табл.

Лечение пациентов с недержанием кала включало комплексные мероприятия в стационаре, направленные на нормализацию психоневрологического статуса ребенка, регулирование условно-рефлекторных механизмов, улучшение проводимости нервных импульсов и повышение тонуса сфинктера.

Психотерапевтические мероприятия были направлены на обязательное разъяснение родителям причины болезни, подчеркивалась необходимость исключения наказаний и создание правильного режима дня, спокойной обстановки вокруг ребенка, исключение отрицательных эмоций (ограничение просмотра передач и кинофильмов, компьютерных игр, возбуждающих нервную систему); внушение ребенку мысли о его невиновности в происходящем, вселение уверенности в преодолении проблемы.

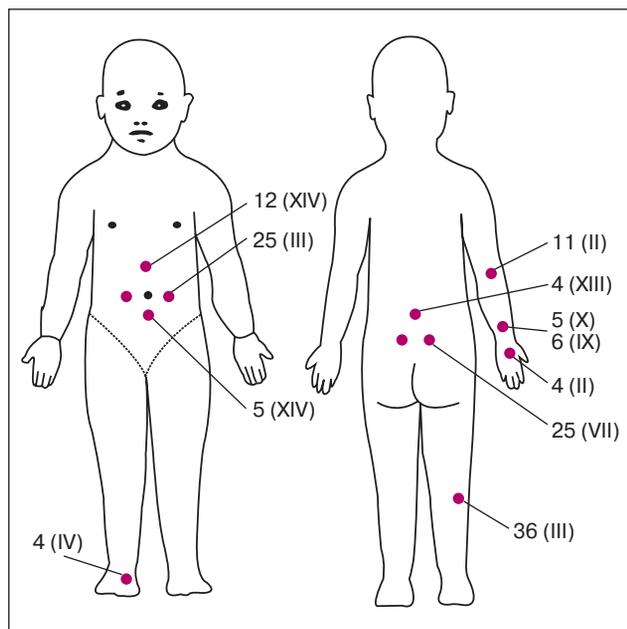
По рекомендации невролога назначались седативные препараты, анксиолитики, антидепрессанты. Тактика и методы лечения подбирались индивидуально. Такие препараты как Пантогам (0,25 (0,5) мг 3 раза в сут 1–2 мес), Фенибут (0,25 3 раза в сут 1–2 мес), Просульпин (0,05 мг 2–3 раза в день 1–2 мес) назначались детям с истинным и смешанным энкопрезом, а при парадоксальном — только в случаях гипермоторных и гипертонических состояний толстой кишки. При ослаблении тонуса и моторики проводилось лечение Ноотропилом (0,4×3 раза в день 1–2 мес), Кортексином (10 мг в/м № 10), Церебролизином (1–2 мл в/м № 20–30).

Воспитание правильного диетического и питьевого режима, выработка привычки утреннего опорожнения толстой кишки проводились у пациентов, страдающих запорами. При ложном энкопрезе лечение начинали с регулярного очищения кишечника клизмами (первые 7–10–14 дней 2 раза в день утром и вечером, последующие 2 недели — 1 раз в день утром и еще 2 недели — утром через день), что способствовало формированию позыва на дефекацию в нужное время (оптимально утром после завтрака). При ночном энкопрезе данная процедура выполнялась после ужина (перед сном), что приводило к прекращению выделения каловых масс из-за отсутствия их в кишке. Проводилась тренировка анального сфинктера: ребенку предлагали сжимать анальным жомом воображаемый наконечник клизмы или газоотводную трубку 3–5 раз в день и постепенно увеличивали время сокращения сфинктера. Если ребенок не выполнял инструкции, процедуру проводили с реальной газоотводной трубкой: в анальный канал на глубину 4–5 см вводили газоотводную трубку. Начинали с 3–5 сокращений, доводя до 25–30. Потом ребенка заставляли ходить, удерживая трубку в течение 3–5 мин, а затем выталкивать ее, как бы производя акт дефекации. Также проводили комплексы упражнений

**Таблица.** Дифференциальная диагностика энкопрезов

Клинический критерий	Энкопрез		
	истинный	ложный	смешанный
Возникновение (анамнестически)	Внезапное, после стрессов	Постепенное	Постепенное
Боли в животе	Чаще отсутствуют	На высоте запоров	
Неврологические нарушения	Отчетливые	Не выражены	Умеренные
Анальный рефлекс	Отсутствует или ослаблен	Определяется	Ослаблен
Пальцевое исследование	Ослабление тонуса сфинктеров в покое и при волевом напряжении	Тонус сохранен	Ослаблен в покое
Эндоскопия, рентгеноскопия и УЗИ толстой кишки			
Просвет	Обычный	Расширен, удлинение отделов	
Складки и гаустры	Обычной высоты	Сглажены, увеличение интервалов между складками	
Изменения слизистой	Чаще отсутствуют	Иногда умеренные воспалительные изменения, изменения толщины стенки	
Тонус и моторика	Отсутствуют	Нарушения скорости эвакуации	
Течение	Может самопроизвольно прекратиться	Прогрессирующее	

**Рис.** Биологически активные точки, рекомендуемые для массажа и/или иглокалывания при энкопрезах



**Примечание.**  
Сегментарные активные точки — 25(III), 25(VII), 4(XIII), 5,12 (XIV);  
отдаленные активные точки — 4, 11(II), 36(III), 4(IV), 5(X), 6(IX).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Колопроктология и тазовое дно. Патофизиология и лечение / Под ред. М.М. Генри, М. Своша; пер. с англ. Н.В. Морозова, В.Л. Ривкина. — М.: Медицина, 1988. — 464 с.  
2. Копейкин В. Н. Алгоритм диагностики ложного (обстипационного) энкопреза // Инструктивно-методические указания по диа-

гностике заболеваний органов пищеварения у детей / Под ред. Ю.П. Ипатова. — Москва — Нижний Новгород: Изд-во ООП ВВАГС, 1999. — С. 69.  
3. Лёнюшкин А.И. Детская колопроктология. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1990. — 352 с.

по Кегелю, Духанову. Использовали также комплексы ЛФК для укрепления мышц передней брюшной стенки и тазового дна.  
Для улучшения нервно-мышечной проводимости, стимуляции перистальтики кишечника назначали инъекции прозерина (0,05%-й раствор п/к или в/м 0,1 мл на год жизни, но не более 0,75 мл в течение 10–15 дней, за 30 мин до очистительной клизмы или при СМТ-форезе). Также применялись электростимуляция, иглорефлексотерапия, амплипульстерапия, общий и точечный массаж (рис.). Комплекс лечения предусматривал обязательное назначение про- и пребиотических препаратов.  
Повторные курсы лечения проводились с интервалом в 1,5–2 мес до стойкого эффекта (4–5 повторных курсов).  
Все дети имели значительный положительный эффект от лечения, что хорошо сказывалось на школьной и социальной адаптации. Возврат симптомов болезни наблюдался менее чем у 1/4 пациентов при нарушениях диеты и отказе от утреннего ритуала.  
Использование дифференциально-диагностической таблицы помогало ускорить постановку диагноза и, соответственно, своевременно назначить адекватное лечение.  
Лечебные мероприятия должны индивидуализироваться в зависимости от характера энкопреза и включать поддерживающую терапию и повторные противорецидивные курсы лечения.



Одобрено  
национальным  
альянсом  
дерматологов  
и косметологов

# Скин-кап – инновация, проверенная временем!\*

Скин-кап - эффективный негормональный препарат для лечения атопического дерматита с тройным активным действием: противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым.



**НОВИНКА**  
**Скин-кап**  
**крем 15 г**

отпускается  
БЕЗ РЕЦЕПТА

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар®», Россия

[www.skin-cap.ru](http://www.skin-cap.ru), [www.invar.ru](http://www.invar.ru)

Реклама. Товар сертифицирован.

Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

\* - в России с 1995 года.

У.К. Гаджиева

Азербайджанский медицинский университет, Баку

## Особенности ремоделирования левого желудочка у детей, перенесших дифтерийный кардит

### Контактная информация:

Гаджиева Ульвия Коммунар кызы, ассистент кафедры детских болезней 1 Азербайджанского медицинского университета

Адрес: 370022, Баку, ул. Бакиханова, д. 23, тел.: (099412) 495-38-42

Статья поступила: 27.05.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Среди осложнений дифтерии, определяющих прогноз заболевания, особое место занимает кардит. В статье представлены результаты изучения функционального состояния миокарда у детей, перенесших дифтерийный кардит в близком (2–3 года;  $n = 35$ ) и отдаленном (9–10 лет;  $n = 15$ ) катамнезе. Эхокардиографическое исследование показало наличие трех гемодинамических вариантов развития дифтерийного кардита: с нормальными объемными показателями полости левого желудочка (ЛЖ); с увеличенной полостью ЛЖ и сниженной сократимостью миокарда (дилатационная кардиомиопатия); с уменьшенной полостью ЛЖ при сохраненной сократимости миокарда (диастолическая дисфункция). Включение витамина Е и карнитина хлорида в терапию детей, перенесших дифтерийный кардит, приводит к улучшению как систолической, так и диастолической функций миокарда.

**Ключевые слова:** дети, дифтерийный кардит, ремоделирование миокарда, кардиомиопатия, диастолическая дисфункция.

В 90-х гг. XX века в странах СНГ, в том числе в Азербайджане, отмечалось увеличение заболеваемости дифтерией среди взрослого и детского населения. Возвращение этой «забытой» болезни вновь привлекло внимание исследователей к дифтерии и ее исходам. Известно, что кардит занимает первое место среди осложнений дифтерии и определяет прогноз болезни.

В литературе встречаются данные о применении эхокардиографического метода для изучения тяжести течения дифтерийного кардита. К сожалению, мало информации об исходах дифтерийных кардитов и его отдаленных (9–10 лет) последствиях. В последние годы изучение структурно-геометрических показателей сердца, имеющих важное прогностическое значение, привело к фор-

U.K. Gajieva

The Azerbaijan Medical University, Baku

## Specifics of left ventricle remodelling in children who have had diphtheritic carditis

Carditis has a special place among diphtheritic complications determining a disease prognosis. The article provides results of studying a functional status of cardiac muscle in children who have had diphtheritic complications in the short-term (2–3 years;  $n = 35$ ) and long-term (9–10 years;  $n = 15$ ) follow-up. Echocardiographic test showed there were three hemodynamic options available for diphtheritic carditis development: normal volumetric parameters of the left ventricle cavity; an enlarged left ventricle cavity and reduced myocardial contractility (dilated cardiomyopathy); a reduced left ventricle cavity with intact myocardial contractility (diastolic dysfunction). Including vitamin E and Carnitine chloride into the treatment for children who have had Diphtheritic Carditis results in improvements both to the cardiac systolic and diastolic functions.

**Key words:** children, diphtheritic carditis, cardiac remodelling, cardiomyopathy, diastolic function.

мированию новой концепции: ремоделированию сердца при различных заболеваниях, что считается одним из главных достижений кардиологии 90-х годов прошлого века. Изучение этого процесса привело к созданию новых подходов к диагностике, прогнозированию течения патологического процесса и терапии болезни сердца.

Для полноценной и правильной оценки отдаленных результатов дифтерийного кардита, наряду с кардиогемодинамическими показателями, было решено изучить структурно-геометрические показатели левого желудочка. Целью проведенного исследования стало изучение отдаленных результатов дифтерийного кардита путем изучения функционального состояния миокарда у детей, перенесших дифтерийный кардит в близком (2–3 года) и отдаленном (9–10 лет) анамнезе, а также разработка методов комплексного лечения, профилактики и диспансеризации.

Было проведено клинико-инструментальное обследование 50 детей, перенесших дифтерийный кардит: 35 детей имели в анамнезе перенесенный кардит в период последних 2–3 лет и 15 пациентов перенесли данное осложнение за 9–10 лет до начала исследования. Группу сравнения составили 30 здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет. Всем детям было проведено общеклиническое обследование, а также эхокардиографическое исследование на аппарате «Sonolayer-SSH-40A» фирмы Toshiba. По общепринятой методике в M-режиме измерялись следующие параметры левого желудочка: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер, конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем, толщина задней стен-

ки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, ударный объем, фракция выброса, скорость циркулярного укорочения волокон, степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу (% $\Delta S$ ), масса миокарда, относительная толщина стенок миокарда и миокардиальный стресс.

Впервые в нашей стране были определены структурно-геометрические показатели левого желудочка у здоровых детей и выявлены возрастные особенности (табл. 1). В анамнезе были включены дети с дифтерийным кардитом, без других инфекционных заболеваний после дифтерии (также был исключен ревматизм); на момент обследования они были практически здоровы. На основании данных клинико-инструментального исследования было выделено 3 гемодинамических варианта: с нормальной полостью левого желудочка (ЛЖ); с увеличенной полостью ЛЖ и снижением функции сократимости; с уменьшением полости ЛЖ при сохраненной функции сократимости.

В анамнезе у детей первой группы (5 пациентов) Эхо-КГ показатели были в пределах нормы, однако выявлялись изменения на электрокардиограмме: нарушение ритма (брадикардия, брадиаритмия), нарушения проводимости миокарда, некоторое снижение вольтажа зубцов. Из 5 пациентов этой группы 3 ребенка перенесли нетоксическую, а 2 — токсическую форму дифтерии. Вторую группу составили 20 детей, перенесших тяжелые токсические (II–III степени) формы дифтерии; среднетяжелый и тяжелый дифтерийный кардит. Они жаловались на боль в сердце и одышку, усиливающиеся после физической нагрузки. При Эхо-КГ-обследовании у детей второй

**Таблица 1.** Основные кардиогемодинамические и структурно-геометрические показатели левого желудочка у здоровых детей

Показатели	3–6 лет	7–11 лет	12–16 лет
КДР, мм	33 (30–34)	35,2 (32–38)	42,5 (39–45)
КСР, мм	21,1 (20–22)	23 (22–24)	28 (26–29)
КДО, мл	43 (35–47)	51,8 (41–62)	81 (66–92)
КСО, мл	14 (12–16)	18 (16–20)	30 (25–32)
УО, мл	30 (23–31)	34,1 (25–42)	51,2 (41–60)
ФВ, %	66,2 (65–70)	65,5 (61–68)	63,1 (61–66)
% $\Delta S$	35 (33–38)	34,5 (31–37)	34 (33–36)
СЦУ, с <sup>-1</sup>	2,4 (1,9–3,0)	2,2 (1,6–2,9)	2,1 (1,8–2,4)
ТЗС, мм	5,0 (4–6)	6,2 (5–7)	7,6 (6–9)
ТМПЖ, мм	4,7 (4–5)	5,6 (5–6)	7,1 (6–9)
ММ, г	35 (31–40)	50 (35–67)	98,0 (96–128)
СИ, л/мин	0,80 (0,78–0,81)	0,75 (0,66–0,79)	0,71 (0,60–0,81)
МС, din/sm <sup>2</sup>	70,1 (63–77)	97,8 (63–130)	146,6 (123–169)
ОТС, мм	0,29 (0,26–0,31)	0,33 (0,27–0,35)	0,34 (0,29–0,39)

**Примечание:**

КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; УО — ударный объем; ФВ % — фракция выброса; % $\Delta S$  — степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу; СЦУ — скорость циркулярного укорочения волокон; ТЗС — толщина задней стенки; ТМПЖ — толщина межжелудочковой перегородки; ММ — масса миокарда; СИ — систолический (сердечный) индекс; МС — миокардиальный стресс; ОТС — относительная толщина стенок миокарда.

**Таблица 2.** Кардиогемодинамические и структурно-геометрические показатели левого желудочка у детей II группы в катамнезе

Показатели	7–11 лет	12–16 лет
КДР, мм	38 (37–39)	46,6 (42–51)
КСР, мм	26 (24–28)	33,5 (27–41)
КДО, мл	62(58–66)	99,5 (79–124)
КСО, мл	25 (20–30)	46,8 (27–74)
УО, мл	37 (36–38)	50 (41–70)
ФВ, %	60,5 (55–66)	52,6 (40–72)
%ΔS	31,5 (28–35)	27,1 (20–41)
СЦУ, с <sup>-1</sup>	1,6 (1,0–2,2)	1,8 (1,17–2,60)
ТЗС, мм	6,0 (5–6)	8,3 (6–10)
ТМЖП, мм	5,0 (5–5,5)	7,1 (5–11)
СИ, л/мин	0,79 (0,70–0,95)	0,76 (0,65–0,90)
ОТС, мм	0,28 (0,28–0,29)	0,33 (0,25–0,45)
МС, din/sm <sup>2</sup>	109,7 (89,2–135)	174,9 (155,2–192,4)
ММ, г	51,9 (49–74,7)	131,9 (101,8–197)

*Примечание:*

КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; УО — ударный объем; ФВ % — фракция выброса; %ΔS — степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу; СЦУ — скорость циркулярного укорочения волокон; ТЗС — толщина задней стенки; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ММ — масса миокарда; СИ — систолический (сердечный) индекс; МС — миокардиальный стресс; ОТС — относительная толщина стенок миокарда.

группы (табл. 2) было обнаружено достоверное увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ( $p < 0,01$ ), т.е. развитие дилатации. Также достоверно увеличилась масса миокарда ( $p < 0,05$ ). У детей этой группы были снижены показатели сократимости и насосной функции миокарда (ФВ, %ΔS). Несмотря на резкое снижения фракции выброса, ударный объем оставался в пределах нормы, что можно объяснить повышением конечно-диастолического объема. У детей второй группы толщина стенок миокарда (толщина задней стенки левого желудочка и межпредсердной перегородки) не была изменена. В связи с развитием дилатации у этих детей увеличились сердечный индекс ( $p > 0,05$ ) и миокардиальный стресс ( $p < 0,01$ ). Была выявлена тенденция к снижению относительной толщины стенок миокарда ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о преимуществе размера полости левого желудочка над толщиной стенок миокарда. Таким образом, результаты исследования показали, что у детей, перенесших дифтерийный кардит (вторая группа пациентов) развилось дезадаптивное ремоделирование, что и привело к формированию дилатационной кардиомиопатии. При ЭКГ-исследовании у детей второй группы, по сравнению с острым периодом болезни, отмечалась положительная динамика; блокады (блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада по типу Венкебаха) и инфарктоподобные изменения не регистрировались. У всех детей II группы отмечались нарушения ритма (брадикардия, брадиаритмия, тахикардия), у 7 детей — неко-

торые нарушения проводимости (QRS2,3, avj avF, Vi, V2, был зазубрен); у 15 детей отмечались изменения зубца T: TV3-V6 был высокоположительным (5–10 мм), TV25 был отрицательным; отмечалось повышение электрической активности левого желудочка ( $Rv_{5,6} > Rv_4$ ). Наблюдаемые дети были обследованы и в отдаленном катамнезе. Помимо предъявляемых ранее жалоб (боль в сердце, одышка), у пациентов появились жалобы на головную боль и головокружение (у 2 детей — синкопальные состояния). У всех детей была выявлена артериальная гипотензия, величина артериального давления составила 50 и 25 мм рт. ст. (у детей в возрасте от 10 до 15 лет) и 80 и 40 мм рт. ст. (у пациентов 17–23 лет). При ЭхоКГ-исследовании у всех детей было выявлено сохранение дилатации и систолической дисфункции миокарда; на этом фоне миокардиальный стресс был достоверно снижен, что можно объяснить артериальной гипотензией. Таким образом, наши наблюдения в близком и отдаленном катамнезе показали, что у детей второй группы дифтерийный кардит трансформировался в дилатационную кардиомиопатию, что соответствует некоторым литературным данным [2, 3]. Судя по концепции ремоделирования, дилатация левого желудочка является компенсаторной реакцией, ранним ответом левого желудочка на повреждающее воздействие и способствует сохранению нормального ударного объема за счет увеличения конечно-диастолического объема расширенного желудочка. В исследованиях последних лет предлагается рассматривать систолическую дисфункцию, выражающую-

**Таблица 3.** Кардиогемодинамические и структурно-геометрические показатели в близком катамнезе у детей III группы с дифтерийным кардитом

Показатели	3–6 лет	7–11 лет	12–16 лет
КДР, мм	28,0 (27–29)	28,0 (28–30)	37,0 (36–38)
КСР, мм	18,5 (18–19)	20,0 (19–21)	23,7 (23–24)
КДО, мл	29,5 (27–32)	32,5 (30–33)	58 (54–63)
КСО, мл	10,5 (10–11)	12,5 (11–14)	19,5 (18–20)
УО, мл	19 (17–21)	20,0 (19–21)	38,5 (34–42)
ФВ, %	64,5 (63–66)	61,5 (60–63)	66,5 (63–69)
%ΔS	33,0 (33–34)	31,0 (30–32)	35,7 (33–38)
СЦУ, с <sup>-1</sup>	2,9 (2,7–3,1)	2,05 (1,8–2,3)	2,6 (2,0–3,0)
ТЗС, мм	5,0 (4–6)	6,5 (6–7)	7,25 (6–8)
ТМПЖ, мм	5,0 (4–6)	5,5 (5–6)	6 (5–7)
СИ, л/мин	0,78 (0,74–0,81)	0,73 (0,62–0,80)	0,68 (0,60–0,75)
ОТС, мм	0,36 (0,27–0,44)	0,41 (0,36–0,46)	0,36 (0,23–0,40)
МС, din/sm <sup>2</sup>	47,8 (39,9–55,8)	70,6 (59,4–83,6)	102,1 (110–118,8)
ММ, г	15,6 (9–21,6)	32,6 (23–35)	67,6 (51–180)

**Примечание:**

КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; УО — ударный объем; ФВ % — фракция выброса; %ΔS — степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу; СЦУ — скорость циркулярного укорочения волокон; ТЗС — толщина задней стенки; ТМПЖ — толщина межжелудочковой перегородки; ММ — масса миокарда; СИ — систолический (сердечный) индекс; МС — миокардиальный стресс; ОТС — относительная толщина стенок миокарда.

юся в снижении сократимости миокарда, как следствие структурного изменения желудочков и, в первую очередь, их дилатации [3].

В ходе исследования была выделена третья группа из 10 детей, 7 из которых перенесли в близком катамнезе токсическую, и 3 ребенка — нетоксическую форму дифтерии (табл. 3). Жалобы, предъявляемые этими пациентами, были идентичны с симптоматикой пациентов II группы. У детей III группы были обнаружены уменьшение полости левого желудочка, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы были достоверно снижены ( $p < 0,001$ ). Показатели сократительной и насосной функции миокарда не изменились и оставались в пределах нормы. Следует отметить, что, несмотря на сохранение нормальных величин сократимости миокарда, ударный объем у детей этой группы был достоверно снижен. Нарушение наполнения желудочка в диастоле обуславливает снижение ударного объема [5]. Толщина стенок левого желудочка, индекс сферичности были в пределах нормы. Относительная толщина стенок миокарда несколько увеличилась. В соответствии с уменьшением полости левого желудочка, были уменьшены масса миокарда и показатель миокардиального стресса. При ЭКГ-обследовании у детей третьей группы отмечались нарушения ритма (брадикардия, брадиаритмия), а у 6 пациентов — нарушения внутрижелудочковой проводимости и метаболические изменения миокарда. У детей данной группы при динамической недозированной нагрузке (10 приседаний) была выяв-

лена парадоксальная реакция: в ответ на физическую нагрузку число сердцебиений у детей не увеличилось, у 3 пациентов — не изменилось, а у 4 — даже уменьшилось. У 3 детей спустя 10–20 мин появилась пароксизмальная тахикардия.

Наше наблюдение показало, что у детей III группы после дифтерии развилось дезадаптивное ремоделирование, что и привело к развитию кардиосклероза и диастолической дисфункции миокарда. Некоторые авторы называют это «синдромом жесткого сердца» [7]. В ходе длительного наблюдения у детей III группы были обнаружены следующие изменения: у 4 детей дошкольного возраста (3–6 лет) произошла трансформация в дилатационную кардиомиопатию, и только у 2 пациентов произошла нормализация эхокардиографических показателей.

Повышение жесткости левого желудочка препятствует его компенсаторной дилатации. Однако ухудшение диастолической функции ЛЖ сопровождается увеличением внутрижелудочкового конечно-диастолического давления, приводит к расширению полости ЛЖ (если миокард еще способен к растяжению). В наших наблюдениях у детей дошкольного возраста (III группы) с течением времени развивалась дилатационная кардиомиопатия.

В комплекс лечебных мероприятий детей II и III групп были включены карнитина хлорид и витамин Е, после чего в обеих группах отмечалась положительная динамика.

В настоящее время терапия нарушений систолической и диастолической функций миокарда является дискутабельной. Некоторые авторы считают, что следует

проводить дифференцированное лечение в зависимости от обнаружения проявлений соответствующей дисфункции. По мнению других, проведение дифференцированной терапии нецелесообразно, так как нарушения функций миокарда имеют общую патоморфологическую и патогенетическую основу. Известно, что сокращение и расслабление миокарда являются активными процессами, требующими для своей реализации энергетического обеспечения. При дефиците макроэргических соединений страдают и систолическая, и диастолическая функции сердца [5].

Исходя из этой концепции, карнитина хлорид был включен в терапию детей обеих групп, так как он играет основную роль в липидном и энергетическом обмене, участвует в образовании энергии из липидных кислот. Карнитин регулирует поступление ацетил-СоА в цикл Кребса. Являясь ко-фактором в окислении жирных кислот, он переносит ацильные группы через митохондриальные мембраны и служит «поставщиком топлива» для энергетической системы клетки [1]. Некоторые авторы [9] отводят важную роль развитию дезадаптивного ремоделирования, помимо гиперактивации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, перекисному окислению липидов и повышению свободных радикалов.

Таким образом, положительный эффект лечения данными препаратами (витамин Е, карнитина хлорид) детей II и III групп вновь подтверждает, что систолическая и диастолическая функции миокарда имеют общий патогенетический механизм. Это дает нам основание рекомендовать включение этих препаратов в лечение детей, перенесших дифтерийный кардит в анамнезе. Однако следует отметить, что полное выздоровление детей, нормализация Эхо-КГ-параметров в результате проведенного лечения наблюдались только у 25% детей III группы. У остальных отмечалась положительная динамика клинико-инструментальных данных. Это говорит о том, что при развитии дезадаптивного ремоделирования образуются рефрактерные к лечению группы, что совпадает с данными других авторов.

Есть мнение [2, 3], что степень расстройств в восстановительном периоде соответствует тяжести кардита, а грубые изменения в анамнезе наблюдаются у детей, перенесших среднетяжелый и тяжелый кардит. В отличие от этих исследователей, мы наблюдали развитие дезадаптивного ремоделирования не только у детей, перенесших кардит средней и тяжелой степени, но и легкий кардит. Результаты исследований дают нам основание рекомендовать проведение диспансеризации всех детей, перенесших дифтерийный кардит (I–III степени тяжести).

## Выводы

1. После перенесенного дифтерийного кардита у части детей (в близком анамнезе 13,8%, в отдаленном — 11,1%) развивается адаптивное, в большинстве случаев — дезадаптивное ремоделирование. Дезадаптивное ремоделирование проявляет себя в двух вариантах: 1) увеличение полости левого желудочка и снижение функции сократимости, т.е. систолическая дисфункция — дилатационная кардиомиопатия; 2) уменьшение полости левого желудочка при нормальной (сохранной) функции сократимости, т.е. диастолическая дисфункция.
2. В анамнезе у детей, перенесших дифтерийный кардит, при ЭКГ-обследовании отмечается улучшение проводимости и питания миокарда (обратное развитие инфарктоподобных изменений), но длительное время (10 лет) сохраняются нарушения ритма сердца (брадикардия, брадиаритмия), дистрофические изменения.
3. Дезадаптивное ремоделирование может развиваться не только у детей с кардитом средней и тяжелой степени, но и после перенесения легкого кардита, нетоксических форм болезни, что и приводит к сохранению изменений длительное время после дифтерии.
4. При включении витамина Е и карнитина хлорида в терапию детей, перенесших дифтерийный кардит, отмечается улучшение как систолической, так и диастолической функций миокарда.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 590 с.
2. Колбасова Е.В. Клиническое и прогностическое значение нарушений электрофизиологических функций сердца в процессе реабилитации детей с дифтерийными кардитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 1999. — 30 с.
3. Бобко П.Ф. Диагностика, оценка степени тяжести и обоснование тактики лечения дифтерийного кардита на основе комплексного клинико-инструментального исследования и миоглобинового теста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 1999. — 23 с.
4. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. — 1997. — № 5. — С. 63–70.
5. Штегман О.А. Терешенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка — самостоятельные типы

- сердечной недостаточности или две стороны одного процесса // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 82–84.
6. Ramos A. et al. Carnitine supplementation in diphtheria // Indian pediatr. — 1992. — № 12. — P. 1501–1505.
  7. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74, № 12. — С. 15–18.
  8. Grossman W. Defining diastolic dysfunction // Circulation. — 2000. — V. 101. — P. 2020–2021.
  9. Васильев А.П., Стрельцова И.И., Горбунова Т.Ю. Значение антиоксидантных свойств карведилола при воздействии на процессы ремоделирования сердца у больных мимической болезнью сердца с начальными проявлениями сердечной недостаточности // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 2. — С. 69–70.

Н.Н. Картамышева, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Клиническое наблюдение развития экстракапиллярного варианта нефрита Шенлейна–Геноха на фоне IgA-нефропатии и нефротического синдрома у мальчика 8 лет

### Контактная информация:

Картамышева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 17.07.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Нефротический синдром — симптомокомплекс, включающий протеинурию более 3,5 г/1,73 м<sup>2</sup> в сут, гипоальбуминемию ниже 25 г/л, гиперлипидемию, отеки. Этиопатогенетические аспекты нефротического синдрома весьма разнообразны. Для реализации патологического процесса в почке необходимо сочетание большого числа факторов: генетических, иммунологических, средовых и пр. Внедрение нефробиопсии, иммунофлуоресцентной и электронной микроскопии позволило выделить основные типы гломерулярного поражения, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома: неиммунокомплексные гломерулопатии (минимальные изменения, диффузная мезангиальная пролиферация, фокально-сегментарный гломерулосклероз) и иммунокомплексные гломерулопатии (диффузный пролиферативный эндокапиллярный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, мембранопрлиферативный гломерулонефрит). Отдельной формой считают экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит. Известен инфантильный нефротический синдром, связанный с мутациями генов (NPHS2, NPHS1), кодирующих синтез подоци-

на и нефрина. Развитием нефротического синдрома могут сопровождаться системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка), васкулиты (пурпура Шенлейна–Геноха, гранулематоз Вегенера). Нефротический синдром может быть следствием амилоидоза почек (как первичного, так и при ревматоидном артрите, периодической болезни и пр.). Не исключается возможность сочетания разных форм гломерулопатий с развитием нефротического синдрома у одного больного. Для IgA-нефропатии наиболее характерна макрогематурия, гематурия в сочетании с протеинурией, однако в редких случаях возможно развитие и нефротического синдрома [1–3].

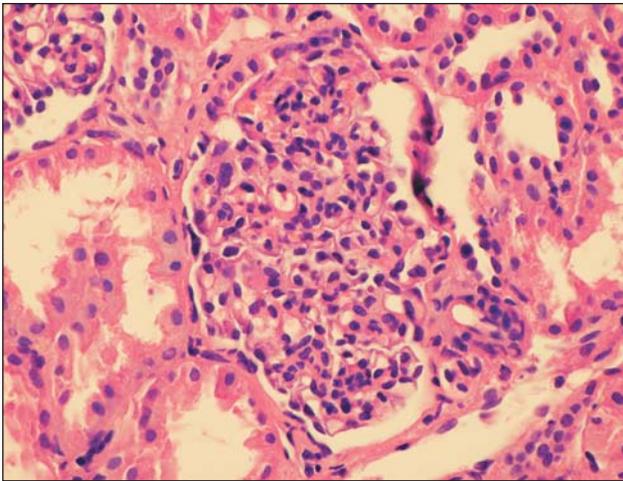
Лечение нефротического синдрома остается одной из наиболее сложных проблем нефрологии, что в наибольшей степени относится к стероидрезистентному варианту болезни. Критерием стероидрезистентности считают отсутствие ремиссии протеинурии после 8 нед лечения ребенка преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки. Использование современных иммуносупрессивных препаратов, таких как циклоспорин А, мофетила микофенолат, такролимус, открывает новые возможно-

N.N. Kartamisheva, A.N. Tsygin

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

### A case of development of extracapillar Schonlein–Henoch nephritis in 8-years-old child with IgA-nephropathy and nephrotic syndrome

Рис. 1. IgA-нефропатия



сти в терапии нефротического синдрома. Известны случаи эффективного применения мофетила микофенолата для лечения нефротического синдрома при васкулите Шенлейна-Геноха. Подходы к терапии нефротического синдрома у больных с IgA-нефропатией разнообразны, однако единого мнения о наиболее эффективных схемах лечения таких пациентов не существует [2, 4, 5].

Приводим клиническое наблюдение развития иммунокомплексного быстро прогрессирующего гломерулонефрита на фоне IgA-нефропатии у мальчика 8 лет. Случай примечателен и тем, что является одним из первых опытов применения мофетила микофенолата для лечения нефротического синдрома при васкулите Шенлейна-Геноха у детей.

Ребенок от I беременности у женщины 20 лет. Мальчик из двойни (брат здоров). Раннее физическое и психомоторное развитие без нарушений.

Дебют болезни в январе 2006 г. в возрасте 5 лет после ОРИ с развернутого нефротического синдрома (отеки на голенях, передней брюшной стенке, веках, протеинурия более 3 г/л, гипопропротеинемия 47,8 г/л, гипоcholesterинемия 7,54 ммоль/л), макрогематурии. На фоне стандартного курса стероидной терапии существенной положительной динамики со стороны лабораторных показателей не отмечено, отеки уменьшились, в феврале 2006 г. выявлено повышение уровня артериального давления (115/90 мм рт. ст.).

В марте 2006 г. впервые обследовался в Научном центре здоровья детей РАМН, была подтверждена высокая активность нефротического синдрома. Существенных нарушений функций почек не выявлено (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Шварца, составила 94,3 мл/мин, что соответствовало I стадии хронической болезни почек). В связи со стероидрезистентностью проведена нефробиопсия, обнаружившая IgA-нефропатию (рис. 1). Была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном № 3, затем с положительным эффектом — лечение циклоспорином А, которое продолжалось в течение ≈ 1,5 лет. На этом фоне сохранялась ремиссия болезни. С антигипертензивной целью был рекомендован прием Энапа, лече-

ние проводилось непостоянно, однако существенного повышения артериального давления не отмечено.

Состояние ухудшилось в октябре 2007 г., когда появились симптомы геморрагического васкулита (кожно-абдоминальные проявления), возросла протеинурия до уровня нефротического синдрома, появились макрогематурия, эпизоды гиперазотемии (содержание креатинина в сыворотке крови составило 89–98 мкмоль/л). Циклоспорин был отменен, назначен преднизолон 30 мг/сут, Фрагмин, Курантил.

Во время госпитализации в отделение нефрологии в ноябре 2007 г. выявлена протеинурия до 5,9 г в сут, гематурия до 681 000 000 эритроцитов в сутки, гипопропротеинемия 47 г/л, гиперcholesterинемия 10,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Шварца, составила 68,7 мл/мин, что соответствовало II стадии хронической болезни почек, электролитных нарушений не отмечено, обнаружены признаки гиперкоагуляции (фибриноген 5,77 г/л, АЧТВ 19,9 сек). Артериальное давление удерживалось в пределах нормальных значений, отеков не выявлено. Показатели содержания в сыворотке крови антител к двуспиральной и односпиральной ДНК антинуклеарного фактора соответствовали нормальным.

Была проведена повторная нефробиопсия с иммуногистохимическим исследованием, обнаружившая диффузный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит с формированием сегментарных полулуний в 50% клубочков (морфологическая картина IgA-нефропатии/пурпуры Шенлейна-Геноха IV класс по классификации Haas) (рис. 2).

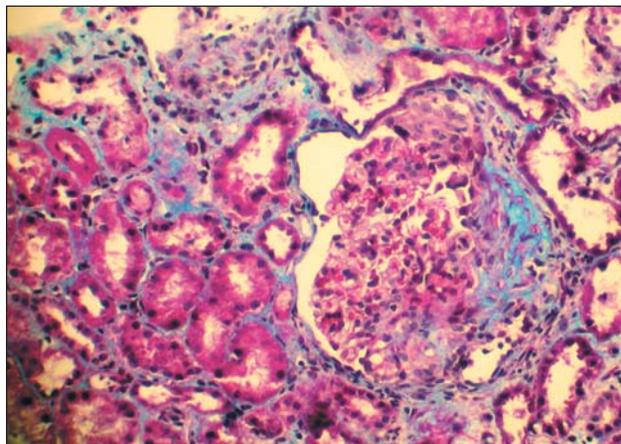
Учитывая клинико-лабораторные проявления и данные нефробиопсии, проведено лечение циклофосфамидом в суммарной дозе 3500 мг в сочетании с пульс-терапией Солу-Медролом по 600 мг на введение (1 раз в нед № 8, 1 раз в 2 нед № 2, 1 раз в мес № 2, далее — через 3 мес). В последующем, в течение 5 мес мальчик принимал преднизолон *per os* 25 мг в альтернирующем режиме. На этом фоне выявлено небольшое снижение протеинурии, гематурии, отсутствие отеков, рецидивов кожно-абдоминальных симптомов геморрагического васкулита. При сохранении активности нефротического синдрома отмечено восстановление функций почек (содержание креатинина в сыворотке крови снизилось до 49–55 мкмоль/л).

При обследовании в отделении нефрологии в марте 2009 г. уровень протеинурии составил 2–3 г/сут, гематурии — от 39 000 000 до 1 900 000 эритроцитов в сут, гипопропротеинемия не выявлена, уровень холестерина 6,0 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Шварца, составила 96,1 мл/мин, что соответствовало I стадии хронической болезни почек. По данным суточного мониторирования артериального давления выявлено повышение средних значений систолического АД (142 мм рт. ст. в дневные часы, 120 мм рт. ст. в ночные часы) и диастолического АД (84 и 73 мм рт. ст. в дневные и ночные часы, соответственно), повышение индексов времени систолического АД (96% в дневные часы, 85% в ночные часы) и диастолического АД (49 и 79% в дневные и ночные часы, соответственно).

Лечение было продолжено пульс-терапией Солумедролом № 3, после чего назначен мофетила микофенолат 1000 мг/сут, с антигипертензивной и ренопротективной целью — фозиноприл 5 мг/сут. Спустя 2 мес от начала лечения отмечено дальнейшее снижение протеинурии — до 1,5–1 г/сут (безусловно, необходимо учитывать, что длительность прошедшего периода ещё не позволяет в полной мере оценить эффективность указанной терапии).

Следует подчеркнуть, что достичь успеха в лечении быстро прогрессирующего гломерулонефрита удается не часто, особенно при предшествовавшем заболевании почек (гломерулопатии). Однако представление о возможных общих механизмах развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита и IgA-нефропатии позволяет с большой вероятностью предполагать в этом случае достижение положительного результата в терапии нефротического синдрома.

**Рис. 2.** Диффузный пролиферативный и некротизирующий гломерулонефрит с формированием сегментарных полулуний в 50% клубочков (морфологическая картина IgA-нефропатии/пурпуры Шенлейна–Геноха IV класс по классификации Naas)



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цыгин А.Н., Вознесенская Т.С., Тимофеева А.Г., Панкратенко Т.Е. Нефротический синдром. В кн. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Баранова А.А., Володина Н.Н., Самсыгиной Г.А. — М.: Литтера, 2007. В 2 книгах. — С. 1024–1049.
2. Chan K.W., Chan T.M., Cheng I.K.P. Clinical and pathological characteristics of patients with glomerular diseases at a university teaching hospital: 5-year prospective review // НКМЖ. — 1999. — № 5. — Р. 240–244.

3. Franklin H. Epstein. Pathophysiology of Progressive Nephropathies // New England Journal of Medicine. — 1998. — V. 339, № 20. — Р. 1448–1456.
4. Gregory M.G., Smoyer W.E., Sedman A. et al. Long-term cyclosporin therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — V. 7. — Р. 543–549.
5. Шеховцева Т.Г., Остапенко Т.И. Клиническое наблюдение успешного лечения пурпуры Шенлейна-Геноха с применением мофетила микофенолата // Украинский журнал нефрологии и диализа. — 2005. — № 4 (7). — С. 14–15.

## Информация Союза педиатров России

### XIV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

15–18 февраля 2010 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,  
Центр международной торговли, 4-й подъезд

#### Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XIV Конгресса педиатров России**. Программа Конгресса включает вопросы реализации Национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, формулярной системы в педиатрии, вакцинопрофилактики; высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

**На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 15 февраля 2010 года в 18:00** в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);

- конкурса «Детская медицинская сестра года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

**На церемонии закрытия Конгресса — 18 февраля 2010 года** в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- конкурса работ молодых ученых.

**Заявки** на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 15 декабря 2009 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 15 декабря 2009 г., регистрация участников школ — до 31 января 2010 г., работы на Конкурс молодых ученых — до 20 января 2010 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по **телефонам в Москве:**

8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93;

8 (495) 967-15-66, 681-76-65

и на **вэб-сайтах:** [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru) [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru)

**Адрес оргкомитета Конгресса:**

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
Научный центр здоровья детей ПАНН

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

И.К. Ашерова, В.В. Тараканова

Детская клиническая больница № 1, Ярославль

## Рецидивирующий полисинусит, как ведущий клинический признак муковисцидоза. Успешное эндоназальное применение пульмозима

### Контактная информация:

Ашерова Ирина Карловна, заведующая отделением пульмонологии Детской клинической больницы № 1 г. Ярославля

Адрес: 150054, Ярославль, проспект Ленина, д. 12/76, тел.: (4852) 25-24-43

Статья поступила: 22.05.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

88

Более 70-ти лет прошло с момента описания Фанкони (1936) заболевания, обусловленного кистофиброзом поджелудочной железы и уже 20 лет — с выделения гена муковисцидоза (1989). В настоящее время муковисцидоз (МВ) хорошо известен не только педиатрам, но и терапевтам. Однако в России заболевание часто не идентифицируется вообще или диагностируется поздно. По данным Российского центра муковисцидоза, средний возраст постановки диагноза МВ составляет  $2,54 \pm 0,62$  года, тогда как в странах западной Европы и Северной Америки — 11 мес [1]. В настоящее время улучшение диагностики связано с внедрением неонатального скрининга. В этом смысле больным, родившимся до 2006 г., повезло меньше. Иногда действительно существуют объективные трудности для своевременной диагностики МВ в силу отсутствия явных классических симптомов болезни, таких как мальабсорбция и клинически выраженный хронический бронхолегочный процесс. В то же время необходимо помнить, что патологические изменения,

являющиеся последствием мутации гена муковисцидоза, в равной степени затрагивают и слизистую оболочку носа с околоносовыми пазухами. Следует признать, что состоянию верхних дыхательных путей и их лечению неоправданно уделяется недостаточно внимания. Действительно, прогноз болезни определяется в основном состоянием бронхолегочной системы, показателями легочной функции. В то же время, верхние и нижние воздухоносные пути представляют собой целостную систему и тесно взаимосвязаны между собой. Носоглотка и околоносовые пазухи являются потенциальным очагом первичной колонизации дыхательной системы оппортунистическими бактериями, прежде всего, *Pseudomonas aeruginosa*, и местом их дальнейшего размножения [2]. Дисфункция верхних дыхательных путей, нарушение системы клиренса, увлажнения и согревания вдыхаемого воздуха негативно влияет на нижележащие отделы респираторной системы, повышает бронхиальную гиперреактивность, способствует колонизации патогенных микроорга-

I.K. Asherova, V.V. Tarakanova

Municipal Health-Care Institution «Children's Clinical Hospital No. 1», Yaroslavl

**Recurrent polysinusitis as leading clinical evidence of cystic fibrosis. Successful endonasal application of dornase alfa**

**Лучше дышать!  
Меньше болеть!  
Легче жить!**



## **Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза**

- **Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания<sup>1</sup>**
- **Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей<sup>2</sup>**
- **Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>3</sup>**
- **Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>[J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820],  
<sup>2</sup>[J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820],

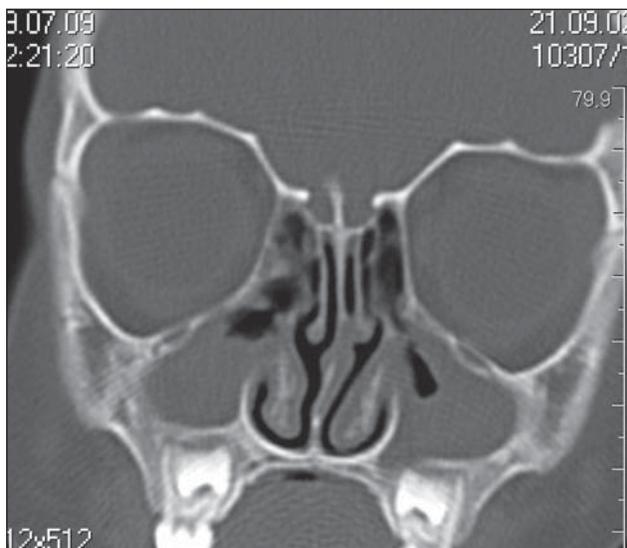
<sup>3</sup>[K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725],  
<sup>4</sup>[Капранов Н. И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005]



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



Рис. КТ придаточных пазух носа (объяснения в тексте)



низмов. Иногда изменения со стороны носа и околоносовых пазух доминируют в клинической картине муковисцидоза, что может вызывать затруднения при постановке диагноза.

Цель презентации — представить случай поздней диагностики МВ у больного 6 лет.

Пациент Ц. был госпитализирован в пульмонологическое отделение с жалобами на длительный (более месяца) малопродуктивный кашель, заложенность носа, снижение слуха, кратковременное повышение температуры тела, утомляемость. Амбулаторно был диагностирован гайморозтмоидит, по поводу которого мальчику проводились антибактериальная терапия, местное лечение, однако желаемого эффекта получено не было. Продолжали нарастать слабость, недомогание, присоединился кашель, появилась одышка. Последняя явилась поводом для направления ребенка в отделение пульмонологии.

Из анамнеза известно, что с момента поступления в детское дошкольное учреждение мальчик часто болел респираторными болезнями, которые протекали с преимущественным поражением носоглотки. Наблюдался ЛОР-врачом с диагнозами «Хронический аденоидит», «Рецидивирующий синусит». Давно беспокоили затруднение носового дыхания, «гнусавость» голоса, понижение слуха.

При осмотре: мальчик правильного телосложения, весо-ростовые показатели соответствовали возрастной норме. Бледен, астенизирован. Дыхание через нос практически отсутствует, отделяемое обильное, слизистогнойного характера. Снижен слух. Увеличены регионарные лимфоузлы. ЧД — 24 в 1 мин, Sat O<sub>2</sub> — 98%. Грудная клетка правильной формы. Дыхание в легких проводится во все отделы, умеренно ослаблено над средней долей. Хрипы необильные, сухие и влажные среднепузырчатые, диффузного характера, выдох свободный. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Стул 2–3 раза в сутки, довольно обильный. Мама всегда обращала внимание на повышенный аппетит у ребенка.

Выявлены признаки воспалительного бактериального процесса по данным общего анализа крови: нейтрофильный (71%) лейкоцитоз ( $11,2 \times 10^9/\text{л}$ ), увеличенная СОЭ (до 20 мм/час). Биохимический анализ крови: общий белок — 77 г/л, альбумин — 51%, глобулины:  $\alpha_1$  — 5%,  $\alpha_2$  — 12%,  $\beta$  — 17%,  $\gamma$  — 15%, СРБ — 16 мг/мл, АсТ — 31 Е/л, АлТ — 45 Е/л, мочевины — 2,6 ммоль/л, креатинин — 0,043 ммоль/л, билирубин — 8,5 ммоль/л, тимоловая проба — 0,7 Е/л, глюкоза крови — 4,6 ммоль/л.

На рентгенограмме и КТ придаточных пазух носа (рис.) — снижение пневматизации верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта. ЛОР-врачом диагностирован двусторонний катарально-гнойный гайморозтмоидит.

В связи с наличием аускультативной симптоматики в легких выполнена рентгенограмма грудной клетки, где обнаружены инфильтративно-ателектатические изменения в средней доле, на фоне двухстороннего усиления легочного рисунка по интерстициальному типу, расширение корней. Наличие инфильтративных изменений в легких без клиники острой респираторной инфекции послужили поводом для проведения бронхоскопии. Эндоскопически выявлена картина двухстороннего катарально-гнойного эндобронхита с наличием густой вязкой мокроты, что позволило предположить диагноз муковисцидоза.

Выполнен потовый тест на аппарате «Макродакт». Содержание хлоридов в потовой жидкости составило — 90 ммоль/л (норма 40–60 ммоль/л). Два последующих потовых теста также указывали на содержание хлоридов, превышающих 80 ммоль/л.

Копрологическое исследование патологии не выявило. Активность трипсина соответствовала пятому разведению. При ультразвуковом исследовании обращала внимание повышенная эхогенность поджелудочной железы. Размеры и структура печени изменены не были.

По данным исследования легочной функции вентиляционных нарушений не обнаружено: ОФВ<sub>1</sub> — 87%, ЖЕЛ — 81%, ФЖЕЛ — 84% от должных значений.

Компьютерная томография легких продемонстрировала наличие мелких бронхоэктазов, преимущественно в правом легком. Из мокроты и отделяемого из носа получен массивный рост метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus*.

С учетом полученных результатов исследования диагноз МВ не вызывал сомнения. Позднее было получено генетическое подтверждение заболевания, а именно мутация delF508 в гетерозиготном состоянии.

Назначены внутривенная антистафилококковая антибактериальная терапия, панкреатические ферменты, эндоназально — «души» с физиологическим раствором, бронхолитики, ацетилцистеин внутрь, пульмозим ингаляционно, кинезитерапия.

С учетом выраженности клиники синусита, его негативного влияния на качество жизни больного, мы впервые использовали эндоназально дорназу альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) через ингалятор PARI SINUS по 2,5 мг в течение двух недель. Пульсирующая подача аэрозоля в сочетании с муколитическим эффектом пульмозима позволила в течение короткого периода времени восстановить

носовое дыхание, добиться полной санации, чего не удавалось сделать на фоне многочисленных курсов антибактериальной терапии.

Пульмозим улучшает реологические характеристики вязкого секрета при МВ за счет расщепления длинных цепей ДНК, в значительном количестве содержащихся в секрете дыхательных путей в результате распада нейтрофилов, в избытке присутствующих в гнойной мокроте. Пульмозим с 2006 г. включен в базисную терапию больных муковисцидозом в России. Помимо выраженного муколитического действия, отмечено снижение микробной обсемененности дыхательных путей, замедление падения легочной функции. Сведений об использовании пульмозима для лечения хронических риносинуситов на сегодняшний день пока недостаточно. Впервые об успешном применении этого препарата у 5 больных МВ с хроническим риносинуситом было сообщено в 2008 г. Jochen G. Mainz на 31-й Европейской конференции по МВ [3]. Поскольку околоносовые пазухи сообщаются с полостью носа посредством узких соустьев, лучшее проникновение препарата достигается пульсирующей подачей аэрозоля через PARI SINUS, которая создавалась за счет возникновения градиента давления и колебаний струи воздуха.

Пациент наблюдается в центре МВ. На фоне постоянной базисной терапии состояние стабилизирова-

лось, улучшились самочувствие, эмоциональный тонус, в течение года обострений не было, в госпитализации ребенок не нуждался, отмечена возрастная прибавка массы тела. Мальчик вакцинирован от пневмококковой и гемофильной инфекций.

Таким образом, генетический полиморфизм заболевания наряду с влиянием факторов внешней среды обуславливает выраженное фенотипическое многообразие форм МВ. В представленном клиническом случае полисинусит явился основным клиническим проявлением заболевания, завуалировав симптомы со стороны нижних дыхательных путей, наличие которых при более тщательном обследовании также не вызывало сомнений.

Данный клинический случай может служить подтверждением необходимости проведения потового теста для исключения МВ больным с длительно текущим воспалительным процессом верхних отделов респираторного тракта, в частности, придаточных пазух носа, который отличается упорством течения, торпидностью к проводимой терапии.

Эндоназальное использование пульмозима с муколитической целью у больного МВ с нарушением клиренса верхних дыхательных путей оказалось эффективным, что позволило добиться полного восстановления носового дыхания, слуха, улучшения качества жизни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы). Методические рекомендации / Под редакцией Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. — М., 2008. — С. 124.
2. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis // J. Cystic. Fibrosis. — 2009. — V. 57, № 8. — P. 804–807.

3. Mainz J.G., Mentzel H.J., Schneider G. et al. Sinus-nasal inhalation of dornase alfa in CF. Results of a double-blind placebo-controlled pilot trial // J. Cystic. Fibrosis. — 2008. — V. 7. — 27 (abstract).

## Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает

наиболее современной аппаратурой для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
**тел:** регистратура — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,  
кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92,  
Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92  
**Интернет-сайт:** www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

# Торжественное заседание Ученого совета, посвященное празднованию 246-летия со дня основания Научного центра здоровья детей РАМН

25.09.2009 в Научном центре здоровья детей РАМН состоялось Торжественное заседание Ученого совета, посвященное празднованию 246-летия со дня основания учреждения.

92

Директор НЦЗД РАМН, академик РАМН А.А. Баранов поздравил коллектив и гостей с днем рождения Центра, отметив, что прошедший год ознаменовался многими важными событиями, и назвал одним из достижений выход отечественной педиатрии на новый уровень на международной арене.

Заседание началось актовой речью «Клиническая биохимия — педиатрической науке и практике (важнейшие итоги научно-практической деятельности лаборатории биохимии НЦЗД РАМН за последние 10 лет)», с которой выступил профессор Михаил Иванович Баканов, ведущий лабораторией клинической биохимии Центра.

Второй год подряд директор А.А. Баранов вручал учрежденные к 245-летию юбилею центра дипломы «Почетный профессор НЦЗД РАМН» в этом году. Этой чести были удостоены академик Е.М. Лукьянова (Украина), профессор Л.В. Чистова (НЦЗД, Россия), профессор Й. Эрих (Германия).

В ответной речи профессор Й. Эрих, хорошо знакомый большинству участников заседания по выступлениям на педиатрических конгрессах, поблагодарил за высокую оценку его усилий по сближению европейских и российских детских врачей и отметил новую историческую тенденцию — сотрудничество между Россией и Германией, бывшими противниками во Второй мировой войне. Отдельно профессор Эрих обратил внимание присутствующих на международное значение прошедшего в Москве в июле 2009 г. IV Европейского конгресса педиатров, давшего новые направления и перспективы развития европейской педиатрии, и высоко оценил вклад академика А.А. Баранова и сотрудников НЦЗД РАМН в успех этого мероприятия.

После столь эмоционального выступления собравшиеся, большинство из которых приняли активное участие в организации и проведении последнего Европейского конгресса педиатров, с удовольствием посмотрели документальный фильм, освеживший в памяти самые яркие моменты форума.

Заместитель директора Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития РФ О.В. Чумакова огласила Приказ о награждении за подготовку и успешное проведение IV Европейского конгресса педиатров Почетными грамотами Министерства здравоохранения и социального развития РФ Е.В. Антоновой, О.В. Комаровой, А.Г. Тимофеевой и вынесении благодарностей Л.М. Рошалу и В.И. Смирнову.

В 2009 г. по предложению администрации Центра была учреждена еще одна награда — Диплом «Почетный сотрудник НЦЗД РАМН». По представлению профсоюзного комитета Научного центра здоровья детей РАМН им были награждены 4 сотрудника, отдавших работе в Центре более 40 лет — Ф.Х. Бургантинова — санитарка психоневрологического отделения; Б.З. Воронова — научный сотрудник НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков; Н.А. Морозова — главный врач Консультативно-диагностического центра НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения; Н.П. Ткачук — старшая медицинская сестра нефрологического отделения, а также С.Э. Шляхтина, проработавшая более 50 лет старшим научным сотрудником научно-организационного отдела.

Почетные грамоты Министерства здравоохранения и социального развития РФ за многолетний добросовестный труд вручены Т.А. Гавриловой и О.В. Кожевниковой. Приятной неожиданностью для членов Ученого Совета стало поздравление главного редактора журнала «Медицинский совет» С.В. Камзоловой в адрес победительницы ежегодного Конкурса работ молодых ученых, проводимого журналом. Ею стала председатель Совета молодых ученых НЦЗД РАМН, научный сотрудник отделения стационарозамещающих технологий и семейной реабилитации Института профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН Е.А. Вишнева, которой были вручены памятный диплом и сувенир.

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Представляем вашему вниманию  
новый проект Союза педиатров  
России – серию Клинических  
рекомендаций для педиатров**

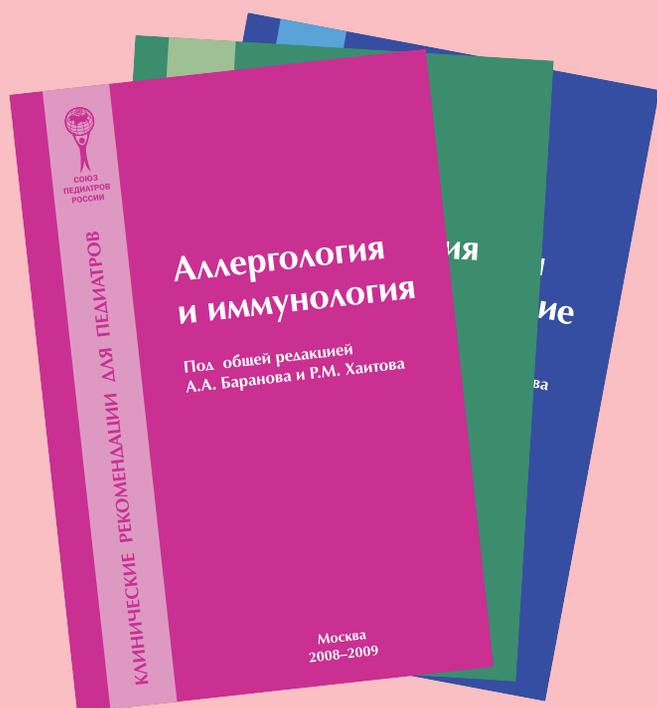
Первая книга серии – «Аллергология  
и иммунология» под общей редакцией  
А.А. Баранова и Р.М. Хаитова вышла в свет  
в сентябре 2008 года и стала подарком для  
самых активных участников Научно-  
практической конференции педиатров России  
«Фармакотерапия и диетология в педиатрии»,  
проходившей в Иваново.



## **АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

### **Краткое содержание:**

- Аллергические болезни:  
общие принципы диагностики, лечения,  
профилактики и реабилитации
- Атопический дерматит
- Аллергический ринит
- Бронхиальная астма
- Иммунодефицитные состояния
- Иммунологические препараты  
и вакцины
- Вакцинация детей  
с иммунодефицитными состояниями  
и аллергическими болезнями



**В 2009 году Союз педиатров России планирует издать  
следующие книги из этой серии: «Нефрология»,  
«Антибактериальная терапия» и «Питание детей»**

# Приветственная речь профессора Й. Эриха

Уважаемый директор Научного центра здоровья детей!  
Уважаемые члены Ученого совета!  
Леди и джентльмены!

Если вы сегодня и оказываете мне честь, как претенциозному и, временами, креативному европейскому педиатру из Германии, то это, прежде всего, благодаря многолетней дружбе с российскими педиатрами. Действительно, в вашей стране я приобрел много хороших друзей, а вместе с ними — увлекательный и очень полезный опыт сотрудничества.

Я прекрасно осознаю всю уникальность вашего поступка — награждение немецкого педиатра дипломом Почетного Профессора. 70 лет назад, в сентябре 1939 года фашистская Германия развязала 2-ю мировую войну, в которой погибли миллионы невинных людей многих стран. И несмотря на то, что я родился после 1945 года и принадлежу новому поколению немцев, готов принять на себя это бремя ответственности, так как есть что-то искусственное в том, когда проводят различия между «хорошей» и «плохой» Германией.

Несомненно, для меня большая честь встретить такое множество европейских педиатров, способствовавших созданию духа международного сотрудничества, чуткой ответственности друг перед другом, взаимоуважения и дружбы, возвысившись, таким образом, над трагическими событиями прошлого.

Я — немец, а большую часть времени я еще и профессор. Когда профессорская карьера, как у меня, к сожалению, близится к закату, то, к счастью, как и меня сегодня, профессоров могут наградить и попросить произнести речь об истории или о будущем своей профессии.

Вообще-то, я не уверен, что пожилой профессор — хороший кандидат для подобных разговоров. Поэтому я решил не говорить длинных речей о будущем развитии педиатрии в Европе, хотя и имею свое четкое представление, каким путем следует продвигаться европейским педиатрам.

4-й конгресс европейских педиатров в Москве стал инициатором новых перспектив и нового масштаба европейской педиатрии. Европейской педиатрической ассоциацией (ЕРА) был сделан правильный выбор, и я выражаю мою благодарность Александру Баранову и его высококвалифицированной, активной команде из Научного центра здоровья детей.

К сожалению, иногда, оглядываясь назад, в разговорах об истории педиатрии у пожилых профессоров может развиваться тенденция к восхвалению прошлого, своих прежних коллег и своих собственных достижений, — все это происходит из-за неизбежных сентиментальных воспоминаний.

Поэтому я буду говорить об одной из моих любимых тем — **эмоциональном** мышлении в педиатрии. Фактически, благодаря эре Просвещения, в последние 300 лет доминировало именно рациональное мышление. Интересно отметить, что абстрактный интеллект и рациональное мышление не смогли защитить нас ни от войн, ни от диктаторов, ни от загрязнения окружающей среды, ни от недавнего финансового кризиса и социальных катаклизмов.

Очевидно, абстрактному мышлению не хватает какого-то важного компонента. Действительно, все мы знаем, когда дело доходит до выработки стратегии или решения проблемы, все это вначале мы должны прочувствовать и только потом подключить мыслительный процесс. Мы, вероятно, испытываем меньшее влияние коры головного мозга, чем подкорковых структур; возможно, именно подкорка в большей степени управляет нами, как и было показано Зигмундом Фрейдом. Поэтому мы должны «открыть» нашу подкорку, всячески способствовать ее диалогу с корой головного мозга и, в конечном итоге, дать возможность коре принять окончательное решение. Остается только вопрос, сможем ли мы использовать эту стратегическую идею в работе и насколько это опасно?

Одним из моих любимых философов является Иммануил Кант, хотя я иногда спрашиваю себя — достаточно ли эмоционально он был развит? Я думаю, Вы согласитесь, что вся наша жизнь находится во власти чувств, добродетели и моральных ценностей. Быть эмоциональным не означает быть романтичным или сентиментальным. Однажды меня спросили: «Что общего между русскими, итальянцами и немцами»? Я ответил: «Они романтичны и иногда сентиментальны, хотя итальянцы будут показывать свой национальный характер особенно открыто, в то время, как русские и немцы предпочтут скрывать свои чувства».

Учитывая наши национальные особенности, я сейчас представляю Вам неэмоциональный, несентиментальный и предельно короткий обзор истории педиатрии, а затем буду говорить о роли эмоционального мышления.

1. Период развития педиатрии пришелся на 1850–1900 гг., так как возникла необходимость лечить детей у специалистов.
2. С 1900 по 1920 г. ранняя история успеха педиатрии характеризуется улучшениями в области питания и гигиены детей.
3. С 1920 по 1950 г. понимание патофизиологических механизмов развития растущего организма ребенка послужило базой для улучшения методов диагностики и разработки новых лекарств.
4. В 1960-е годы гистопатология открыла новую главу в выявлении и дифференцировке заболеваний, которые раньше считались единой болезнью.
5. В 1970-е годы пересадка органов стала заместительной терапией для болезней, которые раньше считались не поддающимися лечению.
6. В 1980-е годы внутри педиатрии стали развиваться узкие специальности, которых со временем стало более 15.
7. В 1990-е годы молекулярная генетика наследственных заболеваний стала прорывом в понимании ранее необъяснимых патологий. Фактически, это педиатрическое исследование явилось мощным толчком в продвижении вперед всех медицинских дисциплин. Впервые взрослая медицина должна была учиться у педиатрии, а не наоборот.

Сегодня успешная история педиатрии является ее же опаснейшим врагом. Другие специальности, такие как внутренние болезни, неврология, акушерство хотели бы схватить свой «драгоценный камень в короне», сместив с пьедестала педиатров и заменив их так называемыми специалистами того или иного органа. К счастью, эта тенденция еще не так сильно распространена в европейских странах, а Россия является примером сильной страны в защите центральной, основополагающей роли педиатра в области детского здравоохранения.

Позвольте мне снова вернуться к моей любимой теме — «эмоциональному мышлению». Одним из самых важных достижений педиатрии, несомненно, является введение психосоциального ухода за больным ребенком, когда у родителей, наконец, появилась возможность 24-часового посещения больницы; организация блоков для матери и ребенка; открытие специальных школ при больницах; развитие психологической службы помощи. Все вышеперечисленное еще не стало привычным для взрослой медицины.

Именно благодаря эмоциональным связям между детьми и врачами медицинская и психосоциальная помощь является неотъемлемой частью нашей деятельности.

Педиатры — идеальные хранители здоровья детей!  
Благодарю за внимание!

# Welcoming speech of Professor J. H.H. Ehrich

Honorable director of the Scientific Centre of Children's Health,  
Honorable members of the Academic Council,  
Ladies and Gentlemen,

If you are honouring me today as an ambitious and at times creative European Paediatrician from Germany, it is first of all due to the Russian Paediatricians, whom I want to thank. In fact, I have made many good friends in your country and it is a fascinating and rewarding experience to cooperate with you. In preparing the scientific programme for the 4<sup>th</sup> European Paediatric Congress in Moscow, I only tried to give something back to my friends and colleagues.

I am well aware of your special and unique gesture when awarding the Diploma of Honorary Professorship to a German Paediatrician 70 years after Nazi Germany started the 2<sup>nd</sup> World War in September 1939. That Nazi Germany was responsible for the deaths of millions of innocent people in your and other countries. Although I was born after 1945 and belong to the new generation of Germans I am willing to accept this historical burden because it is somewhat artificial and almost psycho-neurotic to distinguish between the good and bad Germany.

Indeed, it is my privilege to have met so many European Paediatricians who have developed the spirit of a new international collaboration, mutual respect, thoughtful responsibility and also friendship, thus dominating the disastrous events of the past.

I am a German and most of the time I am also a Professor. When Professors unfortunately reach the end of their career, like I am, they may fortunately be honoured, like I am today, and are asked to give a talk on either the history or the future of their speciality. In general, I am not sure that an elderly professor is good candidate to talk about the future. Therefore I have decided to give no lengthy speech about the future of paediatrics in Europe, although I have my vision of where European Paediatrics needs to expand.

EUROPAEDIATRICS 2009 in Moscow gave European Paediatrics a new perspective and dimension. The European Paediatric Association (EPA) was brought on a good way, and I give my thanks to the efforts of Alexander Baranov and his active and efficient team in the Scientific Centre of Children's Health.

Unfortunately, there is also a risk when elderly professors are looking back and talking about the history of Paediatrics, simply because they may develop a tendency to glorify the past, their old colleagues and their own achievements because of unavoidable sentimental memories.

Therefore, I will talk about of one of my favourite topics: **Emotional Intelligence** in Paediatrics. In fact, it is due to the era of enlightenment that rational thinking dominated the past 300 years. Interestingly, abstract intelligence and rational thinking did not protect us from dictators, wars, the recent financial crisis, pollution and social crises. Obviously abstract intelligence is lacking in important component when it comes to problem-solving strategies: Indeed we all know that we feel first, and then we start thinking. We are probably less dominated by our cerebral cortex than by subcortical structures, as was shown by Sigmund Freud. Therefore we should discover our subcortex to start a cross-talk with our cortex and at the end of this cross-talk let the cortex take the final decision. The questions are if we can also

use this strategy when working as paediatricians and last but not least what are the risks?

I think that you all agree that our life is dominated by feelings, virtues and values. To be emotional does not mean to be romantic or sentimental. When I was once asked «What have the Russians, the Italians and the Germans in common?», I answered «They are romantic and sometimes sentimental, however the Italians will admit to this national characteristic openly whereas it is my impression that the Russians and the Germans prefer to hide these feelings».

Knowing our national idiosyncrasies, I will now give you an unemotional, unsentimental and ultra-short summary of the history of Paediatrics and then I will speak about the role of emotional intelligence in paediatrics:

1. Paediatrics developed from 1850 to 1900 because there was a need for children to be treated by specialists.
2. From 1900 to 1920 the early success story of Paediatrics was characterised by an improvement in child nutrition and hygiene.
3. From 1920 to 1950 the understanding of pathophysiological mechanisms in the growing child created the basis for better diagnostic methods and new therapeutic drugs.
4. In the 1960s, histopathology opened a new chapter for the identification and differentiation of diseases which were previously thought to be one entity.
5. In the 1970s, organ-replacement therapy began to offer a cure for previously untreatable organ failure.
6. In the 1980s, paediatric subspecialties settled and more than 15 subspecialties were established.
7. In the 1990s molecular genetics of inherited diseases started a breakthrough in the understanding of previously unexplained disorders. In fact, it was paediatric research which brought all medicinal disciplines forward. For the first time, adult medicine had to learn from paediatrics and not vice-versa.

Today the success story of paediatrics is also its most dangerous enemy. Other specialities like internal medicine, neurology and obstetrics would like to catch «the jewel in the crown» replacing paediatricians by so-called organ specialists. Luckily, this development has not yet take place in most European countries: some countries like Russia are even a pillar of strength in defending the central role of paediatricians in the health care of children.

Let me close my circle and my tour d'horizon by coming back to my favourite topic: Emotional Intelligence. It is one of the most important achievements in paediatrics that the psycho-social care of sick children has been introduced by paediatricians and nurses with the possibility of round-the-clock hospital visits by parents, by mother and child units, by hospital schools, hospital kindergarden, hospital clowns and psycho-social care. All of which have not yet become routine measures in adult medicine. It is due to the *emotional bridges between children and their doctors* that both medical and psycho-social care is an integrated part of our activities.

Paediatricians are simply the best care-givers for children. Thank you very much for your attention.

Prof. Dr. med. Jochen H. H. Ehrich  
Paed. Kidney, Liver and Metabolic Disease  
MHH Children's Hospital

Б.Ф. Семенов, В.В. Зверев, Р.М. Хаитов

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН

## Прогноз развития вакцинопрофилактики в первые десятилетия XXI века

### Контактная информация:

Семенов Борис Федорович, академик РАМН, профессор, главный научный сотрудник НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер. д. 5А, тел.: 8 (495) 917-49-00

Статья поступила: 14.09.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

В новом столетии вакцинопрофилактика будет развиваться как один из универсальных методов достижения здоровья любого человека в разных социальных группах развитых и развивающихся стран.

96

### ОЖИДАЕМЫЕ СОБЫТИЯ В РАЗВИТИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДО 2020–2030 гг.

В литературе и на международных конференциях обсуждают следующие ключевые события в развитии вакцинопрофилактики, которые произойдут или могут произойти до 2020–2030 гг. [1–12].

Производство и применение вакцин будет непрерывно возрастать за счет расширения календаря прививок против инфекционных болезней; применения вакцин для профилактики и иммунотерапии соматических аллергических, аутоиммунных и онкологических болезней; использования вакцин для предупреждения обострений хронической патологии и продолжения массовых прививок на фоне эпидемиологического благополучия.

В рамках среднесрочного прогноза в качестве приоритетных целей называют разработку вакцин для профилактики ВИЧ-1 инфекции, малярии и туберкулеза; конструирование вакцин для защиты от неидентифицированных патогенов при возможных биотеррористических актах; создание технологий для быстрого и крупномасштабного производства пандемических вакцин.

Долгосрочный прогноз ставит задачи:

- разработка и лицензирование вакцины против всех известных инфекций, даже против тех, которые в настоящее время не актуальны для человечества, поскольку любая инфекция может превратиться в региональную и глобальную проблему. Для усовершенствования существующих и создания новых вакцин будут использовать методы классической вакцинологии и методы, основанные на достижениях геномики, протеомики и молекулярной иммунологии (обратная вакцинология, обратная генетика, модификация функции рецепторов врожденного иммунитета);
- создание нового поколения адъювантов и доказательство их безопасности для человека. Использование этих адъювантов для повышения иммуногенности рекомбинантных конструкций, лишенных лигандов для рецепторов врожденного иммунитета;
- расширение работ по получению модификаторов функции рецепторов врожденного иммунитета

и модификаторов сигнальных путей этих рецепторов. Оценка модификаторов как вакцинных адъювантов и как средств монотерапии или элемента комплексной терапии болезней разной природы (инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических);

- замена инъекционных методов иммунизации альтернативными: аэрозольным, оральным, транскожным;
- увеличение расходов на финансирование цикла «идея — разработка — клинические испытания — лицензирование». В 2003 г. цена цикла составляла 750 млн долларов. В ближайшие 5–6 лет прогнозируют ее увеличение до 1 млрд долларов, а затем — до 1,5 млрд долларов. Рост затрат обусловлен повышением требований к организации системы безопасности производства и увеличением стоимости клинических испытаний;
- усиление борьбы с антивакцинальной пропагандой в условиях нарастания эпидемического благополучия и развития антпрививочной компании.

### ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОТДЕЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ

#### УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ, КОНТРОЛИРУЕМЫХ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК

В календарь прививок России в 2009 г. включены\* вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, туберкулеза, гриппа, кори, паротита, краснухи, полиомиелита (живая и инактивированная), вирусного гепатита В.

В ближайшие годы ожидается расширение российского календаря прививок за счет препаратов для профилактики гемофильной инфекции типа b, пневмококковой пневмонии, менингококковой инфекции, вирусного гепатита А, ветряной оспы, ротавирусной инфекции и рака шейки матки.

В США дети в возрасте от 0 до 6 лет получили в 2007 г. вакцины против 15 инфекций, в Европе — против 12 [13, 14]. Ожидается, что в национальные календари прививок к 2025 г. будут включены 23–25 детских вакцин, в том числе вакцины против респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа типа 1, 2, 3, аденовирусов типа 1, 2, 5, 6, 7, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр и против болезни Лайма [15].

Увеличение вакцин календаря прививок ставит вопрос о необходимости заменить инъекционный путь иммунизации альтернативными методами.

\* Включение в календарь прививок означает, что государство берет на себя все расходы по приобретению и применению вакцины.

## ПЛАНОВАЯ ИММУНИЗАЦИЯ ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Необходимость плановой иммунизации взрослых обусловлена несколькими причинами [13, 16, 17]:

- ростом т.н. детских инфекций среди лиц старше 18 лет;
- угасанием с возрастом прививочного иммунитета против столбняка;
- высокой летальностью при гриппе и пневмококковой пневмонии среди пожилых;
- ростом случаев опоясывающего лишая в старших возрастных группах.

Плановая иммунизация взрослых предполагает использование АКДС-вакцины (с бесклеточным компонентом), АДС-вакцины, столбнячного анатоксина, комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи, вакцины против гриппа, пневмококковой инфекции, вируса гепатита А, вируса гепатита В, вируса папилломы человека (ревакцинация), вируса ветряной оспы — опоясывающего лишая\*\* [13, 14].

Несмотря на угасание с возрастом функций иммунной системы, вакцинопрофилактика у пожилых дает несомненный эффект, хотя и менее выраженный по сравнению с более молодыми лицами [16]. Так, вакцинация против гриппа уменьшает среди пожилых заболеваемость на 25%, госпитализацию — на 20%, число случаев пневмонии — на 50%, летальность — на 70% [18].

Для усиления ответа пожилых людей на вакцины предлагают использовать пробиотики, витамины, антиоксиданты и ограничение калорийности пищи [16]. Обсуждается вопрос о разработке специальных схем иммунизации (несколько ревакцинаций) и создание специальных вакцин с повышенной за счет адъювантов иммуногенностью.

## СОХРАНЕНИЕ МАССОВЫХ ПРИВИВОК В РАМКАХ КАЛЕНДАРЯ ПРИВИВОК НА ФОНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

Многолетняя массовая вакцинопрофилактика основных детских инфекций привела к тому, что эти инфекции в развитых странах и во многих развивающихся государствах не регистрируются в виде спорадических случаев [1, 3, 6, 12, 19, 20].

В России последний случай полиомиелита наблюдали в 1997 г. Согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора на территории Российской Федерации в январе–апреле 2009 г. зафиксировали 3 случая дифтерии (176987 максимальный уровень в довакцинальном периоде), 50 случаев кори (2168700), 867 случаев эпидемического паротита (757964), 800 случаев краснухи (484987), 1207 случаев коклюша (807699) [20, 21].

Достигнутое эпидемиологическое благополучие не является основанием для прекращения массовых прививок календарями прививок. Мировой опыт свидетельствует, что современное человечество стало «вакцинозависимым». Понятием «вакцинозависимость» обозначают возвращение управляемых средствами иммунопрофилактики инфекций через несколько лет после прекращения плановой вакцинации.

Список стран, столкнувшихся с явлением вакцинозависимости, достаточно велик [1, 20, 22].

В Японии в 1975–1980 гг. зарегистрировали 37500 случаев коклюша. Вы вспышки начались после исключения

из календаря прививок вакцины против коклюша и прекратились, когда возобновили иммунопрофилактику этой инфекции.

В СССР многие десятилетия регистрировали только спорадические случаи дифтерии [23]. В 1990 г. начался подъем заболеваемости. В 1994 г. он достиг максимума (26,9 на 100 тыс.). В 1995 г. эпидемия стала затухать. Всего в 1993–1996 гг. заболело 104250 человек, преимущественно дети [23]. Описываемые события развертывались сначала на фоне недостаточного охвата прививками (< 80%), а затем восстановления показателей прививаемости до оптимальных значений. Развитие эпидемии было обусловлено массовыми отказами от прививок АКДС-вакциной. Отказы были в значительной мере спровоцированы выступлениями средств массовой информации, которые преподносили вакцинацию как бюрократическое мероприятие, вредное для здоровья ребенка.

В январе–августе 2007 г. в северных районах Нигерии зарегистрировали 69 случаев паралитического полиомиелита, возбудителем которого был циркулирующий вакциноподобный вирус (*circulating vaccine-derived poliovirus, cVDPV*) [24]. Причиной вспышки стало прекращение прививок живой вакциной из штаммов Сэбина под влиянием религиозных фанатиков.

Проведение массовой вакцинопрофилактики в условиях эпидемиологического благополучия требует больших усилий, связанных с противостоянием нарастающей антивакцинальной дезинформации.

## РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ИММУНИЗАЦИИ

Предсказывается, что традиционные внутримышечные и подкожные методы иммунизации будут постепенно заменяться неинъекционными способами введения вакцин [1–3].

Необходимость создания альтернативных способов прививок обусловлена несколькими причинами:

- стремлением повысить эффективность вакцинации путем доставки антигена в зоны, где находятся сенсорные клетки врожденного иммунитета (кожа, слизистые) активация которых является обязательным условием для развития адаптивного иммунного ответа. Такой способ представляется весьма перспективным при вакцинопрофилактике и иммунотерапии пожилых людей (возрастное угасание иммунологической реактивности), онкологических больных (иммуносупрессия) и лиц со вторичными иммунодефицитами;
- желанием уменьшить при проведении вакцинации дискомфорт у детей и родителей за счет исключения болевого стресса;
- необходимостью снижения экономических и трудовых затрат при расширении масштабов вакцинопрофилактики;
- возникновением ситуаций, когда требуется вакцинация в ограниченные сроки больших контингентов (пандемия, биотеррористический акт).

Неинъекционные методы разделяют на транскожные (кожные) и мукозальные. Трудно сказать какой способ станет доминирующим.

**Транскожная вакцинация.** Внутрикожная иммунизация с помощью традиционных игл (метод Манту) не рассматривается как перспективная, хотя ее эффективность

\*\* Вирус ветряной оспы-опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*) или вирус герпеса человека типа 3 вызывает у детей ветряную оспу, а у взрослых, которые в детстве перенесли ветряную оспу — опоясывающий лишай (активация вируса, персистирующего в лимфатических узлах).

показана на примере БЦЖ и 18 других вакцинах (вакцины против гриппа, вирусного гепатита В и т.д.), а также при иммунотерапии онкологических больных [25, 26]. Предлагают вместо традиционных игл использовать микроиглы, на поверхность которых нанесена вакцина. Она остается в коже после извлечения иглы.

Получены обнадеживающие результаты при использовании принципа пассивной диффузии антигена через неповрежденную кожу (реальная транскожная иммунизация). Для активизации процесса используют разные химические вещества, наноземлюли и адъюванты (рекомбинантные В субъединицы холерного токсина, термолабильный токсин *E. coli* и др.) [25, 26].

Изучают перспективы иммунизации путем нанесения вакцины на поврежденную кожу. После разрушения наружных слоев эпидермиса создаются условия доставки больших белковых молекул в зоны, где находятся дендритные клетки. Для разрушения предлагают механическое воздействие, тепло, электричество, лазерное излучение и т.д.

Весьма перспективным считают использование конструкций, в которых антиген заключен в капли наноземлюли жира или адъювантов [9, 11]. Такие капли пересекают эпидермис через кожные поры и кожные фолликулы. Размеры капель оптимальны для поглощения дендритными клетками, а антиген, включенный в наноклапты, индуцирует иммунный ответ по Th-1 типу.

**Мукозальная иммунизация.** Мукозальная иммунизация (нанесение антигена на слизистую) с теоретической точки зрения представляется идеальным способом защиты от инфекций, т.к. около 90% патогенов попадают в организм, пересекая слизистые барьеры [27, 28]. Однако число разрешенных для применения в практике мукозальных вакцин остается небольшим, что связано с теоретическими и технологическими сложностями конструирования таких препаратов. К началу 2009 г. на глобальном и региональном уровнях использовали 9 мукозальных вакцин [27]. В их число входили: живая оральная полиомиелитная вакцина из штаммов Сэбина, две вакцины против холеры (живая и инактивированная), живая вакцина против брюшного тифа, аденовирусная вакцина для военнослужащих, оральная вакцина против туберкулеза (Бразилия), ротавирусная вакцина и холодадаптированная гриппозная вакцина для назального применения. В Советском Союзе разработана и прошла клинические испытания оспенная вакцина [29].

Активно изучается аэрозольная вакцинация против кори и краснухи. При применении коревой вакцины протективный уровень антител сохранялся через год, 2 года и 6 лет у 96, 94 и 86% привитых соответственно. При инъекционной иммунизации эти показатели составляли 91, 87 и 78% [30]. Однако аэрозольная иммунизация не во всех случаях оказывается эффективной. У детей в возрасте 9–12 мес при мукозальном применении коревой вакцины антитела выявлены в 23–86% случаев, а после инъекционного введения — в 100% [13].

При мукозальной иммунизации используют оральный, назальный и ректальный пути введения. Выбор пути определяется свойствами вакцины и целью иммунизации. Так, препараты на основе протеолипосом (см. ниже) применяют только назально, т.к. они не стабильны при действии рН и температуры кишечника. Ректальный путь введения целесообразно использовать при иммунопрофилактике инфекций, передаваемых половым или вертикальным путем [11]. Интраназальная инокуляция антигена сопровождается формированием иммунного ответа не только в верхних дыхательных путях, но и в урогенитальной системе.

Рассматривают возможность комбинации инъекционного и мукозального методов. При этом предлагают сначала использовать внутримышечный, а затем интраназальный путь [27].

Конструкторы мукозальных вакцин решают две задачи:

- создание эффективной системы защиты антигена от агрессивного действия внутренней среды желудочно-кишечного тракта;
- разработка методов предупреждения толерантности слизистых, которая развивается при повторном контакте с антигеном. При этом используют живые векторы и другие системы доставки, а также активаторы иммунного ответа.

В настоящее время на разных этапах разработки находится несколько десятков мукозальных вакцин. Все они построены по одной схеме: антиген-система доставки — адъювант. К новым мукозальным вакцинам предъявляют следующие требования. Они должны фиксироваться на клетках слизистой (оптимально в зонах М клеток), активировать систему врожденного иммунитета, направлять развитие адаптивного иммунитета по Th-1 типу [32]. В качестве системы доставки мукозальных вакцин используют аттенуированные бактерии и вирусы (живые векторы), коллоидные капли (прежде всего, жировые), разнообразные микрочастицы, а в последнее время — наноземлюли. Перечень наиболее распространенных систем доставки приведен в табл. В табл. не вошли данные о живых векторах. К ним относятся аттенуированные штаммы полиовируса, аденовируса, вирус вазикулярно-стоматита, энтеробактерии и т.д. [32].

Системы доставки стабилизируют мукозальные вакцины, защищая их от действия внешних и внутренних факторов. В ряде случаев они обеспечивают адгезию антигена на слизистой носоглотки. Нередко включение антигена в систему доставки сопровождается усилением иммуногенности.

На основе аденовирусного вектора созданы экспериментальные вакцины против ВИЧ-инфекции, ротавирусов и т.д. [33].

В России предложен метод получения рекомбинантных нановирусных частиц аденовируса, лишенных способности к размножению во всех нормальных клетках человека и животных, вследствие деления протяженного участка генома [34, 35]. На основе описанной технологии созданы кандидатные вакцины против вируса гриппа птиц и человека, против вируса бешенства [35].

Для стимуляции мукозального иммунитета применяют разные варианты бактериальных токсинов, агонистов TLRs, цитокины, а так же хитин и хитозан [12, 27, 38, 39]. Весьма подробно изучены адъювантные свойства термолабильных токсинов *E. coli* и *V. cholerae*. Получено более 50 безвредных для человека мутантных форм этих токсинов. Наиболее перспективными представляются два термолабильных токсина *E. coli* — LTK 63 и LTK 72. Они усиливают иммунный ответ на бактериальные, вирусные и синтетические антигены при мукозальном применении. Не решен вопрос, какой из цитокинов оптимален для мукозальных вакцин. Исследуют IL 1; IL 5; IL 6; IL 12; IL 15; IL 23; IFN-1. Опыты проводят на мышах и обезьянах, зараженных возбудителем туберкулеза, вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса, пневмококками [39].

В ходе исследований выявили ряд закономерностей, которые следует иметь в виду при конструировании мукозальных вакцин с цитокиновыми адъювантами:

- максимальная доза цитокина не всегда дает оптимальный адъювантный эффект;
- комбинация цитокинов существенно усиливает их потенцирующее действие на иммунную систему.

**Таблица.** Системы доставки, используемые при конструировании инактивированных мукозальных вакцин

Система	Характеристика
Липосомы	Классические липосомы — небольшие пузырьки (капли) из фосфолипидов. Описано много вариантов [27]
Ниозомы	Капли суфрактантов, полученные по липосомной технологии. В отличие от липосом характеризуются высокой стабильностью. Не требуют специальных условий для хранения [27]
Протеолипосомы	Структуры, которые состоят из мембранных белков микроорганизмов, встроенных в липидные капли [27]
Виросомы	Оболочки вируса гриппа без нуклеокапсида и нуклеиновой кислоты. Обладают выраженной адьювантной активностью [12]
Вирусоподобные частицы	Структура из рекомбинантных вирусных белков. Морфологически не отличимы от интактных вирионов. Используют как носитель В- и Т-клеточных эпитопов [36]
Микрочастицы	Биополимеры типа хитозан, хитин и биodeградируемые полимеры ( <i>polylactide</i> , <i>polylactide co-glycolide</i> ) [37]
Наночастицы	Используют в виде эмульсий воды, липидов и других компонентов. Могут смешиваться с антигенами [19, 11, 12]
Иммуностимулирующий комплекс ISCOM	Состоит из иммуностимулирующей фракции, источником которой является <i>Quillaja saponaria</i> (Quil A). Фракция инкорпорирована в жировые капли, образованные холестеролом, фосфолипидами и антигенами клеточных мембран [27]

Обнадеживают результаты исследований, в которых изучали возможность применения в качестве мукозальных адьювантов агонисты TLRs [38, 39]. Испытывают природные лиганды микробного происхождения (ЛПС, липид А, пептидогликаны, тейхоевые кислоты и др.) и разнообразие синтетических препараты, прежде всего, аналоги природных лиганд — монофосфорилированный липид А (MPL), агонист TLR4 и члены семейства цитозингуанин олигодеоксинуклеотиды (CpGODN), являющиеся агонистами TLR9.

Исследуется возможность включения в мукозальную вакцину комбинации агонистов TLRs. На Кубе получена конструкция, в состав которой входят протеолипосомы на основе белков наружной мембраны *N. meningitidis* и три активатора TLRs (ЛПС, порины, ДНК). Такая конструкция индуцирует сильный иммунный ответ по типу Th-1 на менингококковые антигены [27].

При выборе адьюванта для мукозальной вакцины необходимо убедиться в его безопасности для человека, получив ответы на следующие вопросы:

- нарушает или не нарушает рассматриваемый препарат толерантность кишечника к аллергенам;
- является или не является комбинация адьюванта с конкретным антигеном пусковым фактором аутоиммунного процесса;
- опасна или не опасна данная вакцина при аэрозольном введении для лицевого нерва.

**ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА НОВЫХ ВАКЦИН**

Общепризнано, что для производства вакцин XXI века будут постоянно предлагаться новые технологии, опирающиеся на последние достижения рекомбинантной и молекулярной биологии, геномики, протеомики, прикладной и теоретической иммунологии, а также на последние данные о физиологии бактерий и вирусов [9, 10, 12, 40–45]. Задача новых технологий — создание препаратов для защиты от инфекций, вызываемых «трудными» патогенами

(вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, возбудитель туберкулеза); для борьбы с пандемиями и актами биотерроризма; иммунотерапии хронических воспалительных процессов; профилактики и лечения аллергических, аутоиммунных, онкологических и так называемых неинфекционных соматических болезней. Ниже рассматриваются принципиальные технологии нового поколения.

**ОБРАТНАЯ ВАКЦИНОЛОГИЯ (REVERSE VACCINOLOGY)**

Суть этой технологии состоит в том, что при конструировании вакцины идут от генома к его продукту, тогда как традиционные методы основаны на нисходящем пути — от цельного микроорганизма к его составляющим [12, 40, 46, 47]. Новый подход основан на том, что протективные антигены, как правило, являются белковыми молекулами. Следовательно, зная о белковых компонентах патогенного микроорганизма, можно с высокой вероятностью определять (предсказывать) какие белковые молекулы являются кандидатами для построения вакцины.

Достижения геномики и протеомики создали хорошие предпосылки для развития обратной вакцинологии.

С помощью автоматизированных приборов за период с 1997 г. по 18 марта 2003 г. определена полная нуклеотидная последовательность 78 бактериальных патогенов. Полная компьютерная реконструкция генома, его описание, составление списка кодируемых этим геномом белков с помощью соответствующих программ занимает всего несколько месяцев.

Выбор вакцинных кандидатов осуществляется несколькими способами.

Путем компьютерного анализа (*in silico*) сортируют выявленные белки на основе информации о предполагаемой функции, возможной локализации внутри бактериальной клетки, данных о секреторной способности, антигенных свойствах и информации о связи с мембраной.

Другим критерием для отбора антигенов является анализ транскрипционной активности отдельных генов. Этот способ дает полную картину транскрипционной активности генома конкретного патогена, позволяет получить информацию об экспрессии разных генов в разных условиях культивирования, что особенно важно, определить гены, экспрессия которых меняется во время инфекции.

Третий метод отбора вакцинных кандидатов базируется на протеомной технологии, которая позволяет дать развернутую количественную и качественную характеристики белка.

Используя описанные подходы можно отобрать пул генов и экспрессируемых ими белков для создания вакцинного препарата. Обычно, пул включает около 20–30% генов бактериального генома. Отобранные белки исследуют в опытах на животных, определяя их способность индуцировать адаптивный иммунитет.

Впервые с помощью обратной вакцинологии создали экспериментальные образцы вакцины против менингококка серогруппы В (*Neisseria meningitidis B*) [46]. Затем появились сообщения о конструировании вакцин против *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Plasmodium falciparum* и т.д. [40]. Пока ни одна из предложенных вакцин в практике не применяется.

### СИСТЕМА ОБРАТНОЙ ГЕНЕТИКИ (REVERSE GENETICS SYSTEM)

Технология, основанная на использовании методов системы обратной генетики, позволяет получать лишенный инфекционности посевной вирус для создания инактивированных и живых вакцин. [48–50]. С помощью рассматриваемой технологии созданы кандидаты в пандемические и пандемические вакцины против вируса гриппа птиц (H5N1) [50]. Показано, что, используя приемы обратной генетики, можно в течение нескольких недель создавать высокоурожайные и непатогенные для человека посевные штаммы (описаны конструкции, которые содержат гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа А H5N1 и генов вируса гриппа А H1N1).

### ТЕХНОЛОГИЯ НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Идея технологии заключается в том, что накопление протективного антигена происходит непосредственно в организме привитого [12, 40, 45, 51, 52]. ДНК-конструкция, которая кодирует протективный антиген или антигены, включается в плазмиду, а та инокулируется в организм иммунизируемого. Клетки последнего захватывают ДНК содержащую плазмиду и начинают экспрессировать протективный антиген.

Препараты создаваемые с помощью рассматриваемой технологии, называют ДНК-вакцинами или плазмидными вакцинами, а их применение обозначают понятием *генетическая иммунизация*.

Исследуют т.н. обнаженную ДНК (плазида без примеси белков или нуклеокаксидных комплексов), ДНК, включенную в структуры, которые защищают от повреждающего действия внешних и внутренних факторов (липосомы и т.д.) и ДНК, встроенные в вирусный вектор (вирус осповакцины).

Получены экспериментальные ДНК вакцины против туберкулеза, малярии и многих вирусов, в том числе против ВИЧ, вируса бешенства, вируса простого герпеса и др.

Сроки внедрения ДНК вакцин в практику зависят от сроков ответа на два вопроса:

- является ли безопасным в генетическом плане включение ДНК микроорганизма в геном позвоночного;

- как будет влиять непрерывный синтез протективного антигена на иммунологический гомеостаз привитого и как иммунная система особи, получившей ДНК вакцину, будет реагировать на собственные клетки, которые экспрессируют чужой антиген (атаковать?).

### ТЕХНОЛОГИИ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ, ВОСПРОИЗВОДИМЫХ В РАСТЕНИЯХ

Достижения современной молекулярной биологии позволяют воспроизводить в сельскохозяйственных растениях большие количества рекомбинантных белков бактерий и вирусов [1, 53].

Используют два метода: временную и постоянную экспрессию. Временная экспрессия воспроизводится при введении модифицированного вируса, несущего ДНК, и кодирует протективные молекулы. В основе постоянной экспрессии лежит трансформация генома растения. Трансгенное растение синтезирует протективные антигены, которые накапливаются в плодах, корнях, листьях и стеблях.

Полученные с помощью описанной технологии препараты называют съедобными или растительными вакцинами. Они предназначены для применения *per os*.

Для получения растительных вакцин используют табак, картофель, бананы, маис.

Описаны съедобные вакцины против вируса гепатита В (табак, картофель, помидоры), термолабильного энтеротоксина *E. coli* (картофель, маис); ротавирусов (помидоры) и т.д.

Иммунологическая активность растительных вакцин продемонстрирована в опытах на животных и в весьма ограниченных исследованиях на людях (термолабильного энтеротоксина *E. coli*, *HBsAg*).

Остается много вопросов, без ответа на которые конструирование съедобных вакцин не выйдет за рамки экспериментов. Наиболее существенными являются следующие вопросы:

- как стандартизировать применение съедобных вакцин, чтобы получаемая доза антигена была оптимальной;
- не нарушает ли растительная вакцина толерантность кишечника к аллергенам;
- как исключить неконтролируемое культивирование растений-продуцентов рекомбинантных белков.

### РАЗРАБОТКА НОВЫХ АДЬЮВАНТОВ

В начале XXI века стало очевидно, что продукты геномных технологий обладают недостаточной иммуногенностью, т.к. они лишены патоген-ассоциированных молекулярных структур микроорганизмов, взаимодействие которых с рецепторами врожденного иммунитета является первым и обязательным условием для формирования приобретенного иммунитета. В 2002 г. американские эксперты проанализировали результаты исследования иммунологической активности 224 вакцин, созданных с помощью новых технологий для защиты от 78 микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших) [2]. Иммуногенными оказались: вакцина против вирусного гепатита В, против болезни Лайма и генетически инактивированный коклюшный токсин. Поэтому было сделано заключение о том, что продукты рекомбинантных технологий обязательно должны сочетаться с адьювантами, а разработка нового поколения адьювантов является важнейшим элементом развития вакцинологии.

Понятие «иммунологический адьювант» введено в литературу G. Ramon в двадцатых годах прошлого столетия [54]. Этим термином характеризуют препараты, включение которых в состав вакцины усиливает ее способность индуцировать развитие адаптивного иммунитета.

Многие десятилетия общепризнанным, но единственным адьювантом остаются соли аммония. Они используются при промышленном производстве основных профилактических вакцин всеми компаниями мира [8, 12, 55].

В настоящее время разрабатывают и испытывают несколько десятков новых адьювантов. По механизму действия их делят на две группы [56–58]:

- 1) Препараты, взаимодействующие с антигеном (*delivery system*). Они изменяют антиген в составе вакцины, усиливают поглощение антигена АПК, функционируют как депо антигена, доставляют антиген в зоны локализации иммунокомпетентных клеток.
- 2) Иммуноактиваторы (*immune potentiators*). Действуют непосредственно на иммунокомпетентные клетки, прежде всего на АПК, активизируют формирование адаптивного иммунитета.

В первую группу входят соли алюминия, разного рода эмульсии, сапонины и катионовые липиды. Вторую группу представляют природные и синтетические агонисты TLRs, цитокины, хемокины, костимулирующие молекулы. В России разработан и внедрен в практику препарат полиоксидоний, который обладает свойствами адьювантов как первой, так и второй группы [58, 59].

Ниже приводятся данные о старых и новых адьювантах, которые разрешены для применения в практике и вошли в состав лицензируемых вакцин или находятся на завершающих этапах клинических испытаний.

#### **СОЛИ АЛЮМИНИЯ** [8, 12, 55]

**Гидроокись алюминия**, которая в настоящее время описывается не как  $Al(OH)_3$ , а как кристаллическое соединение с формулой  $Al(OOH)_3$ . Это соединение обладает обширной поверхностью с высокой адсорбционной активностью. Следует подчеркнуть, что в большинстве современных публикаций гидроокись алюминия обозначают формулой  $Al(OH)_3$ .

**Фосфат алюминия**. Поверхность образована группами  $AlOH$   $Al(OH)_3$ . Обладает более высокой растворимостью, чем гидроокись алюминия.

**Квасцы ( $AlK(SO_4)_3$ )**. Растворимы в воде, достаточно токсичны, входят в состав ветеринарных вакцин.

Адьювантные действия солей алюминия объясняют следующим образом. Они функционируют по принципу «депо» — адсорбированный на их поверхности антиген медленно элюирует в окружающую среду; создает локальный очаг воспаления, куда устремляются АПК. Усилен фагоцитоз адсорбированных на солях антигенов макрофагами и дендритными клетками. В последнее время теория «депо» стала подвергаться сомнению.

Безопасность солей алюминия не вызывает сомнения. Местные реакции слабые и развиваются на месте инъекции. Адьювантная активность не очень выражена, направлена на гуморальный ответ, который развивается преимущественно по Th-2-типу.

Соли алюминия входят в состав основных коммерческих вакцин — АКДС-вакцины и АДС-вакцины, вакцин против гепатита А и гепатита В, вакцин против гемофильной типа b инфекции, пневмококковой конъюгированной вакцины, гриппозной вакцины, 4-х валентной вакцины против вирусов папилломы и ряда комбинированных вакцин (вакцина против гепатита А + гепатита В и т.д.).

**MF59**. Этот адьювант разрешен для применения человеку. Входит в состав инактивированной гриппозной вакцины Flaud, лицензированной в Европе [56, 60].

Водно-масляная эмульсия, состоящая из стабилизированных капель жира (метаболизмы холестерина) и двух сурфактантов (Твин 80, Span 85). В основе адьювантного действия лежит привлечение в зону инъекции макрофагов и дендритных клеток. При включении в состав субъ-

единичных вакцин против гриппа и вируса простого герпеса усиливает иммунный ответ (гуморальный и клеточный) сильнее, чем соли алюминия.

Включен в состав экспериментальных вакцин против ВИЧ-инфекции и вирусов гриппа с предполагаемым пандемическим потенциалом.

#### **MPL** [12, 56]

Входит в состав разрешенного для применения человеку комбинированного адьюванта, ранее называвшегося ASO4, а теперь — SBA54 (см. далее).

**MPL** — это монофосфорилированный липид А. Получен из ЛПС мутанта *S. minnesota*. Сохраняет адьювантную активность ЛПС, обладая минимальной токсичностью. Агонист TLR4. Безопасность и адьювантная активность исследованы на 10 тыс. волонтеров.

MPL испытывают как адьювант для экспериментальных вакцин из рекомбинантных белков, вакцин из конъюгированных полисахаридов, вакцин против вирусных инфекций и вакцин для иммунотерапии аллергии.

Семейство цитозин-гуанин дезоксирибонуклеотидов (*cytosine-guanine prepeat (CpG) dideoxynucleotides*) [12, 61–64].

Синтетический препарат содержит немитилированный мотив, присущий только бактериальной ДНК. Агонист TLR9. Индуцирует иммунный ответ по Th-1 типу, переключает Th-2 ответ на Th-1, поэтому широко применяется при конструировании антиаллергических терапевтических вакцин. Получены варианты, которые в системах *in vitro* и *in vivo* активируют разные иммунокомпетентные клетки и индуцируют синтез разных цитокинов (CpG класс А, класс В и класс С) [63, 64]. Рассматривается как оптимальная платформа для комбинированных адьювантов.

**Цитокиновые адьюванты** [8, 56, 65]. В опытах на животных исследуют адьювантную активность как отдельных цитокинов (IL 2, IL 12; GM-CSF; IFN  $\gamma$ ), так и их сочетаний (IL 12 + GM-CSF; TNF  $\alpha$  + ILR + IL 18 и т.д.) [32, 39, 56, 65]. Предполагают, что в основе действия комбинации цитокинов лежит синергический эффект. Так, события при введении комбинации IL 12 + GM-CSF + TNF  $\alpha$  описывают следующим образом. GM-CSF привлекает в зону инокуляции антигена АПК и активирует их. IL 12 и TNF  $\alpha$  усиливают Th-1 ответ [56].

Существует мнение, согласно которому использование агонистов TLRs, индуцирующих синтез определенных цитокинов, позволит получить более стандартный адьювантный эффект, чем применение цитокинов как таковых [56, 65].

**Комбинированные адьюванты**. Результаты многочисленных экспериментов на животных и клинические данные свидетельствуют о том, что при комбинации адьювантов суммируется их активность и это ведет к усилению стимулирующего действия. Кроме того, комбинируя адьюванты, можно ориентировать Th ответ по требуемому типу [56].

Конструкции комбинированных адьювантов строят по следующей схеме. Базовый препарат (платформа), который уже разрешен для применения человеку, плюс новый адьювант. В качестве базового препарата чаще всего используют соли алюминия.

Комбинация гидроокиси алюминия и MPL зарегистрирована как разрешенный для человека адьювант SBA54 (ранее ASO4) [66]. Включение этого адьюванта в вакцину против вирусного гепатита В (Fendrix), позволило сократить схему прививок с 3 до 2 при сероконверсии 98,6% [56, 60]. Адьювант SBA54 (ASO4) входит в состав 2-компонентной вакцины для профилактики инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека [67].

Вариант CpG7909 (CpG класс В) усиливает иммунный ответ коммерческих противогепатитной В вакцины

(Engerix-B) и антигриппозной вакцины (Fluarix). Показано, что добавление CpG7909 к Fluarix позволяет существенно уменьшить дозу вакцины при сохранении выраженного (достаточного) иммунного ответа [68].

Сочетание CpG и MF59 потенцирует иммунный ответ на антиген р55 вируса иммунодефицита человека [58]. Исследуются комбинированные адъюванты, содержащие сапониновые эмульсии и MPL. Они входят в состав экспериментальных вакцин против малярии и туберкулеза [56, 69].

Число создаваемых и испытываемых комбинированных адъювантов растет. Полагают, что именно они станут обязательным элементом новых профилактических и терапевтических вакцин. Ожидают появления сочетание 3, 4, а может быть и более адъювантов.

Внедрение в практику новых адъювантов связано с проведением весьма затратных клинических испытаний, сравнимых с испытаниями готовящихся к лицензированию вакцин. Поэтому переход от идеи нового адъюванта к признанию его годным для человека идет очень медленно.

### МОДИФИКАТОРЫ ФУНКЦИЙ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLRS) И ИХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

TLRs являются наиболее изученными образ распознающими (pattern recognition receptors — PRRs) рецепторами системы врожденного иммунитета [70–74]. Описано 10 семейств PRRs.

TLRs экспрессируются на клетках первой линии защиты от инфекции — макрофагах, дендритных клетках, зозинофилах, тучных клетках, эпителии слизистых оболочек и эндотелии кожи. Выявлены в головном мозге и на клетках сердечно-сосудистой системы человека.

TLRs распознают консервативные, присущие только микроорганизмам структуры (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) и эндогенные молекулы опасности, которые возникают при некрозе и/или апоптозе клеток (белки теплового шока, фибриноген, мочевая кислота и т.д.).

TLRs состоят из экстрацеллюлярного домена (leucine-rich repeats — LRR) и внеклеточного домена TIR (сходен с цитоплазматическим доменом рецептора IL 1, поэтому называется Toll/intrleukin-1 receptor — TIR).

После взаимодействия домена LRR с PAMPs микроба возникает сигнал, который через TIR домен передается на миелоидный дифференцированный фактор 88 (MyD88) и адапторные молекулы TRIR (TIR-domain-containing adaptor molecule inducing interferon- $\beta$ ), которые активируют ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NK- $\kappa\text{B}$ ) и интерферон, регулирующий фактор 3 (IRF3).

$\kappa\text{B}$  (NK- $\kappa\text{B}$ ) контролирует синтез провоспалительных цитокинов (IL 1, IL 6, IL 12, TNF  $\alpha$ ). IRF3 регулирует продукцию интерферонов 1 типа (INF  $\alpha$ , INF  $\beta$ ).

Сигналы, идущие через TLRs, обуславливают созревание макрофагов и дендритных клеток, экспрессию костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86, развитие иммунного ответа по Th-1 типу.

Согласно теории врожденного иммунитета модификаторы функций TLRs и их сигнальных путей (активаторы-агонисты, ингибиторы-антагонисты) являются новым поколением иммунобиологических препаратов для иммунопрофилактики практически всех видов патологии человека — инфекций, аллергии, аутоиммунных болезней и онкологии [71, 75–79].

**Агонисты TLRs.** В 2007 году на разных стадиях клинических исследований находились 32 модификатора, ориентированных на один TLR [75]. Испытывали агонисты для защиты от бактериальных (3), вирусных (5) и паразитар-

ных инфекций (1). 6 препаратов оценивали при аллергии, 8 при онкологических и 1 при аутоиммунных заболеваниях. В качестве вакцинных адъювантов исследовали 8 модификаторов.

Для применения в практике разрешены агонисты TLR4 (MPL) и TLR7 (imiquimod). MPL входит в состав комбинированного адъюванта ASO4 (базовый компонент  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ), который включен в вакцину против гепатита В (Fendrix).

Imiquimod — один из синтетических агонистов TLR7/TLR8. Разрешен для местного применения при лечении предраковых и раковых кератозов, а также генитальных и перианальных бородавок, ассоциированных с инфекцией вирусом папилломы человека [75, 76].

Ниже приведены данные экспериментальных исследований и результаты ограниченных клинических испытаний, свидетельствующие о больших перспективах использования агонистов TLRs.

MPL. Изучается возможность применения при вирусных инфекциях и онкологии [75, 78, 79]. В клинике (III фаза) продемонстрирована эффективность при инфекции вирусом папилломы человека и инфекции вирусом герпеса гениталий. В качестве адъюванта входит в состав нескольких противоопухолевых вакцин.

Получено несколько синтетических вариантов низкомолекулярных агониста TIR7: Imiquimod (см. выше), Isatorbine, Resiquimod и др. [76, 79–81].

В опытах на животных Isatorbine защищает от инфекции коронавирусом человека, цитомегаловирусом, вирусом леса Семлики, вирусом везикулярного стоматита, вирусом энцефаломиокардита и герпеса типа 1 и 2 [82].

Isatorbine демонстрирует антивирусную активность, сопоставимую с эффектом IFN  $\alpha$ , у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые были резистентны к интерфероновой терапии (фазы I, II) [82].

Клинические испытания показали, что Isatorbine плохо переносятся при оральном применении, вызывая гастроэнтериты, тошноту, локальные кровоизлияния. Кроме того, он индуцирует нежелательную активацию иммунокомпетентных клеток, ассоциированных с кишечником.

Создана оральная лекарственная форма Isatorbine, лишенная указанных недостатков и позволяющая получить концентрацию агониста в крови, сравнимую с парентеральным применением. Оральный препарат (ANA-975) называют замаскированным предшественником Isatorbine. Он лишен активности агониста благодаря химическим модификациям, которые возвращаются к норме, когда этот препарат из желудочно-кишечного тракта поступает в кровь. В клинических условиях показано, что после приема ANA-975 уровень активного агониста в плазме равен показателям при парентеральном введении Isatorbine [80].

Начаты ограниченные испытания ANA-975 в клинике для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и вирусным гепатитом В.

**Агонисты семейства CpG** (см. выше). Активность членов семейства CpG исследуют в клинических испытаниях (фаза I–III) при раке легкого, Т-клеточной лимфоме, карциноме почки, при инфекции вирусом гепатита С, при пыльцевой аллергии и т.д. [61, 63–64, 83]. В этих испытаниях CpG препараты применяются в качестве адъювантов или средства монотерапии, направленной на подавление клинических симптомов.

Начаты испытания CpG соединений как дополнение химиотерапии, радиационной терапии и терапии моноклональными антителами раковых больных [78]. Так, в серии рандомизированных клинических испытаний продемон-

стрировали, что при сочетании средств химиотерапии с CpG увеличивается число пациентов со сроком жизни до года с 33% (только химиотерапия) до 50%.

На примере CpG показано, что активность агониста возрастает, если он конъюгирован с белковым антигеном — индуктором патологического процесса (вирусом, аллергеном) [78]. В клинике исследуют конъюгат CpG с пыльцевым аллергеном (Tolamba). 6 инъекций Tolamba хорошо переносились и создавали защиту от обострений, обусловленных контактом с аллергеном, по меньшей мере в течение 2 лет (фаза I–III).

Важным следствием теории врожденного иммунитета является утверждение, что комбинация агонистов повышает эффект активации TLRs и позволяет создавать принципиально новые вакцины — вакцины против широкого круга патогенов, в том числе патогенов разных таксономических групп (бактерий, вирусов, грибов, простейших), и вакцины, сочетающие антиинфекционную активность с действием против других видов патологии (опухоль, аллергия, аутоиммунные болезни) [11, 12, 15, 42, 71, 74, 79].

Препараты на основе комбинации агонистов TLRs уже созданы и проходят клиническую апробацию. В России разработана вакцина Иммуновак. Она состоит из антигенных комплексов *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и содержит лиганды, активация которых создает защиту против бактериальных (TLR2, TLR4, TLR6 и TLR8) и вирусных инфекций (TLR2, TLR4, TLR9) и положительно влияет на течение аллергии (TLR4, TLR9) [71].

Разные авторы показали, что Иммуновак защищает здоровых детей, часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой от ОРЗ, возбудителями которых являются более 200 микроорганизмов. Включение этой вакцины в схему базового лечения повышает эффективность иммунотерапии бронхиальной астмы и латексной аллергии.

**Антагонисты активности TLR.** Согласно современным знаниям о физиологии врожденного иммунитета подавление активности TLRs при хроническом воспалении должно привести к клиническому исцелению пациентов с аллергией и аутоиммунными болезнями [76–78]. Получены, пока еще немногочисленные данные, свидетельствующие о том, что угнетение функции TLRs дает положительный клинический эффект при атеросклерозе, астме, ревматоидном артрите и ряде других хронических заболеваний, а также при сепсисе, возбудителями которого являются грам отрицательные бактерии.

Разработки антагонистов реально находятся на самых ранних этапах и использование их в практике следует ожидать в отдаленном будущем.

**Модификаторы сигнальных путей TLRs.** В литературе последних лет активно обсуждается возможность уменьшения или прекращения секреции провоспалительных цитокинов при воздействии на адапторные молекулы\*\*\*, которые играют ключевую роль в передаче сигналов активированных TLRs [72, 76, 79].

Полагают, что ингибиторы активности элементов сигнального пути станут в обозримом будущем одним из средств лечения хронического воспаления. В настоящее время в качестве ингибиторов исследуется серия низкомолекулярных препаратов. Один из таких препаратов (ТАК-242) действует на адапторную молекулу TRAM, через которую

активируются факторы IRF и NF- $\kappa$ B, координирующие транскрипцию IFN  $\beta$  и хеликонов. В результате уменьшается синтез TNF  $\alpha$ , IL 6 и IL 12, который был запущен после взаимодействия ЛПС с TLR4 [77].

Начаты испытания антагониста как элемента комплексной терапии сепсиса. В немногочисленных клинических испытаниях (I–III фазы) получены первые результаты, свидетельствующие о перспективности такого подхода [78].

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Ожидается расширение работ по созданию новых модификаторов TLRs, оценке их клинической эффективности и безопасности. В 2007 г. программы таких работ обнародовали 18 компаний [78].

Будут конструироваться не только модификаторы функций TLRs и их сигнальных путей, но и представителей других семейств.

Планируется изучение новых модификаторов как средств антиинфекционной защиты, включая защиту при пандемиях и актах биотерроризма; как адьювантов при конструировании вакцин; как средств иммунотерапии хронических воспалительных процессов; как средств усиления эффекта химио- и радио терапии.

Для усиления и расширения действия предполагается использовать комбинации модификаторов рецепторов одного или разных семейств. Описан синергический эффект при комбинации агонистов TLRs и NOD рецепторов [84].

Значительное внимание будет уделяться разработке методов оценки иммунологической безопасности модификаторов для человека.

## ВАКЦИНЫ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК (НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ)

Вакцины для лечения хронических неинфекционных соматических болезней (ХНСБ) следует рассматривать как средство патогенетической иммунотерапии, т.к. их мишенями являются структуры, которые играют ключевую роль в патогенезе неиммунного заболевания.

На разных этапах экспериментальной разработки находится свыше 100 вакцин против ХНСБ, в том числе вакцины для иммунотерапии болезни Альцгеймера [85, 86], атеросклероза [87], рассеянного склероза [88, 89], гипертонической болезни [90, 91], диабета типа I [92], ревматоидного артрита [93] и других аутоиммунных болезней [94], ожирения [95, 96]. Проходят клинические испытания антитабачная и антикокаиновая вакцины [97, 98]. Обширная литература посвящена применению вакцин в рамках комплексного лечения аллергии [99–102].

Вакцины против ХНСБ конструируют, соединяя гаптен (мишень) с носителем. В качестве носителей применяют вирусоподобные частицы, анатоксины столбнячный и дифтерийный, рекомбинантную В субъединицу холерного токсина и др [94]. Мишени, против которых создают иммунный ответ, определяются уровнем знаний о патогенезе конкретной болезни. Они весьма разнообразны. Это — белковые продукты патологического процесса ( $\beta$ -амилоид при болезни Альцгеймера); белок-переносчик холинэстеразы при атеросклерозе; медиаторы (ангиотензин I, II при гипертонии); цитокины при

\*\*\* MyD88 — миелоидный дифференцировочный фактор 88; Mal/TIRAP — Toll/interleukin receptor — TIR домен, содержащий адапторный протеин. Через этот адаптор передается сигнал активации на ядерный фактор NF- $\kappa$ B; TRIF/TICAM-1 — TIR домен, содержащий адаптор, который индуцирует синтез IFN  $\beta$ ; TRAM/TIRP/TICAM-2 — TIR домен, содержащий протеин. Активирует интерферон, регулирующий фактор IRF-3 и NF- $\kappa$ B фактор; SARM — Sterile and heat armadillo motifs. Роль в передаче сигналов изучена недостаточно.

аутоиммунных болезнях; хемокины при атеросклерозе; рецепторы с патологической активностью (HMDA: N-метил-D-аспартат рецептор при инсульте) и рецепторы врожденного иммунитета (TLR9 при аллергии).

По механизму действия вакцины против ХНСБ делят на следующие группы:

- вакцины, которые индуцируют гуморальный ответ против аутомолекул, являющихся ключевым элементом патогенетического процесса конкретной болезни (цитокины, медиаторы, никотин или кокаин и т.д.);
- вакцины-нормализаторы иммунопатологического процесса. Эти препараты вызывают синтез противовоспалительных цитокинов, переключают Th2 ответ на Th1;
- модификаторы функции TLRs и их сигнальных путей. Агонисты применяют, прежде всего при аллергии, антагонисты — при аутоиммунных болезнях.

На современном этапе разработки вакцин против ХНСБ не выходят за рамки экспериментов. В отдельных случаях начаты клинические испытания I или II фазы. Тем не менее, накопленный опыт позволяет сделать ряд важных выводов.

Первые клинические испытания антитабачной вакцины показали, что ее эффективность существенно уступает эффективности антиинфекционных вакцин. Вакцина Nicotine-Qβ прошла II фазу клинических испытаний. Она состоит из никотиновых дериватов, химически связанных с рекомбинантными вирус-подобными частицами бактериофага Qβ. Испытания были рандомизированными, плацебо контролируемы. Информацию об отказе от курения подтверждали лабораторными методами. Антитела против никотина выявили у 100% привитых. В первые два месяца после завершения иммунизации число отказавшихся от курения в опытной группе превышало показатели контроля на 12%, затем эта цифра возросла до 25% (180 дней) и сохранялась на уровне 20% до окончания срока наблюдения (12 мес).

Для патогенетической иммунотерапии конкретной ХНСБ требуется не одна, а несколько вакцин с разным механизмом действия. Так, для иммунотерапии рассеянного склероза предлагают использовать антицитокиновые вакцины, анти хемокиновые вакцины, вакцины, подавляющие Th1 клетки, и вакцины против основного миелина. При иммунотерапии атеросклероза предлагают применять не только вакцину против ферментов, участвующих в формировании бляшек, но и вакцину против курения, вакцину против ожирения, а также вакцину против гриппа [87]. Разработки комплексной вакцинотерапии ХНСБ еще не начались.

Не существует надежных методов проверки иммунологической и патогенетической безопасности вакцин для терапии ХНСБ. Пока нет теоретических и методических инструментов, позволяющих предсказывать события, которые последуют после подавления функции конкретных эндогенных молекул патогенеза.

Опыты на животных не всегда гарантируют безопасность вакцины против ХНСБ для человека. Так, первый вариант вакцины против болезни Альцгеймера (безопасный для лабораторных животных) вызвал развитие менингоэнцефалита у привитых, что было связано с развитием у привитых опосредованного аутоиммунного ответа на β-амилоид [103].

Трудно прогнозировать какие вакцины против ХНСБ войдут в практику первыми и когда это произойдет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшие десятилетия будет непрерывно возрастать удельный вес вакцинопрофилактики в рамках реализа-

ции политики — достижение здоровья для всех. И это принесет значимый и экономический и социальный эффект. Так, стоимость прививки одного ребенка АКДС-вакциной и стоимость лечения от коклюша неиммунизированного соотносятся как 1:24 [1]. Ожидается, что массовое применение вакцин в рамках Национальных календарей прививок позволит ликвидировать на Земном шаре ряд антропонозов (прежде всего полиомиелит, в отдаленном будущем — корь, краснуху, возможно дифтерию); превратить массовые детские инфекции в спорадические; значимо увеличить продолжительность жизни (на 10 и более лет) лиц с хронической патологией; увеличить активное долголетие у представителей всех социальных групп.

Производство и применение вакцин остается малорентабельным сегментом фармакологической индустрии. Это обусловлено высокой и непрерывно возрастающей стоимостью цикла «идея — технология — испытания — лицензирование».

В 2003 г. цена цикла достигала 750 млн американских долларов. Ожидается, что в ближайшие годы она возрастет до 1,25 млрд. Рост затрат на разработку и освоение обусловлен постоянным повышением требований к гарантиям безопасности вакцин и к гарантиям безопасности из применения [1]. В тоже время вакцинопрофилактика дает значимый экономический и социальный эффект [1, 12].

Экономический эффект исчисляются, сравнивая затраты на одну прививку (стоимость вакцины, процедуры прививок, лечение побочных эффектов) со стоимостью лечения одного случая заболевания (стоимость лабораторной диагностики, посещения врача, лекарств, пребывания в больнице). В России соотношение этих затрат для АКДС-вакцины или комбинированной вакцины против кори, краснухи и паротита равно 1:24, а для инактивированной вакцины против гриппа — 1:4. В США эффективность АКДС-вакцины для 2000 г. рассчитана 1:27.

Следует подчеркнуть, инфекционные болезни наносят значительный экономический ущерб обществу. В 2004 г. величина этого ущерба в России составила 91630105,9 тыс. руб. (учтены данные по 18 инфекциям) [104].

При определении социального эффекта исчисляются стоимость продукции, которую мог бы произвести человек, потерявший в результате болезни [12]. В США эта величина для новорожденного равна 103\$, для подростков — 7902\$, для взрослых до 50 лет — 230 тыс. \$. Приведенные цифры варьируют у разных авторов и зависят от используемых методов исследования. Но во всех случаях они свидетельствуют о высоком социальном эффекте, который достигает общество, используя вакцины календаря прививок.

Очевидно, что значимый экономический и социальный эффект будет стимулировать увеличение бюджетных затрат на развитие вакцинопрофилактики. Эти затраты пойдут на разработку наиболее актуальных и дорогостоящих проектов вакцинологии (создание препаратов для профилактики туберкулеза, ВИЧ-инфекции, гепатита С, разработка средств иммунотерапии аллергии, аутоиммунных заболеваний и опухолей). Ожидаемое расширение календаря прививок так же потребует существенного увеличения бюджетных расходов. В последние годы стало очевидным, что государство должно взять на себя расходы по организации и проведению кампании против антипрививочной пропаганды, набирающей силы на фоне эпидемиологического благополучия.

Обязательным условием развития вакцинопрофилактики в России является развитие фундаментальных и прикладных аспектов фармакоэкономики вакцинологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенов Б. Ф., Воробьев А. А., Егорова Н. Б. и др. Ожидаемые перспективы вакцинологии до 2020 г. Фундаментальные направления молекулярной медицины. — СПб, 2005. — С. 328–392.
2. Jordan Report 20th Anniversary. Accelerated development of vaccines. — J. Hilleman (ed.). Washington National institutes of health, 2002.
3. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Vaccines. — Saunders, Elsevier, 2008.
4. The GAVI Alliance (formerly Global Alliance for Vaccines and Immunisation). <http://www.vaccinealliance.org>.
5. Index of WHO's vaccine and immunization information pages. <http://www.who.int/topica/vaccines/en>.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines>.
7. WHO position papers on specific vaccines. <http://www.immunize.org/who>.
8. Медуницын Н. В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 1999.
9. Peek L.J., Middaugh C.R., Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2008. — V. 60. — P. 915–928.
10. Bambini S., Rappuoli R. The use of genomics in microbial vaccine development // *Drug Discov. Today.* — 2009. — V. 14. — P. 252–260.
11. Demirjian A., Levy O. Novel vaccines: bridging research, development and production, 2008. *Expert Rev // Vaccines.* — 2008. — V. 7. — P. 1321–1324.
12. Novel vaccination strategies. S. Kaufmann (ed.). Weinheim, Wiley — VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
13. Orenstein W.A., Rodewald L.E., Hinman A.R. et al. Immunization in the United States. — Saunders, Elsevier, 2008. — P. 1479–1510.
14. Salisbury D.M., Spika J.S. Immunization in Europe. — *Ibd.* — P. 1511–1524.
15. Plotkin S.A. Vaccination in the 21st century // *J. Infect. Dis.* — 1993. — V. 168. — P. 29–37.
16. Kumer R., Burns E. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert Rev // Vaccines.* — 2008. — V. 7. — P. 467–479.
17. Heron M.P., Smith B.L. Deaths: leading causes of 2003 // *Natl. Vital. Stat. Rep.* — 2007. — V. 55. — P. 1–92.
18. Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N. et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial // *JAMA.* — 1994. — 272. — P. 1661–1665.
19. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. et al. Vaccination against polio should not be stopped. *Nature Rev. // Microbiol.* — 2007. — V. 5. — P. 952–958.
20. Семенов Б. Ф., Баранов А. А. Вакцинопрофилактика детских инфекций: перспективы, проблемы, решения. В: Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья. Б. Ф. Семенов, А. А. Баранов (ред.). — М., 2001.
21. Данные об инфекционной и паразитарной заболеваемости в РФ. <http://www.fcgsen.ru>.
22. Биологическая безопасность. — М., Медицина, 2006.
23. Наркевич М. И., Тымчаковская И. М. Особенности распространения дифтерии в России на фоне массовой иммунизации детей // *Журн. микробиол.* — 1996. — № 2. — С. 25–29.
24. Update on vaccine-derived polioviruses — Worldwide, January 2006–August 2007. *MMWR.* 2007. — V. 56. — P. 996–1001.
25. Mikszta J.A., Laurent P. Cutaneous delivery of prophylactic and therapeutic vaccines: historical perspective and future outlook. *Expert Rev. // Vaccines.* — 2008. — V. 7. — P. 1329–1339.
26. Nicolas J.F., Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice // *Ibd.* — P. 1201–1214.
27. Mann J.F.S., Acevedo R., Campo J. et al. Delivery systems: a vaccine strategy for overcoming mucosal tolerance? // *Ibd.* — 2009. — V. 8. — P. 103–112.
28. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Под ред. А. А. Воробьева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
29. Воробьев А. А., Патрикеев Г. Т., Абрамова З. А. Итоги исследований по разработке и испытанию живой пероральной оспинови вакцины // *Журн. микробиол.* — 1978. — № 4. — С. 12–18.
30. Dilraj A., Sukhoo R., Cutta F.T. et al. Aerosol and subcutaneous measles vaccine: measles antibody responses 6 years after vaccination // *Vaccine.* — 2007. — V. 25. — P. 4170–4174.
31. Wong-Chew R.M., Islas-Romero R., Garcia-Garcia M. et al. Induction of cellular and humoral immunity after aerosol or subcutaneous administration of Edmonston-Zagreb measles vaccine given as a primary dose to 12-month old children // *J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 189. — P. 254–257.
32. Neutra M.R., Kozlowski P.A. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nature Rev. // Immunol.* — 2006. — V. 6. — P. 148–158.
33. Malkevitch N., Robert-Guroff N. A call for replicating vector prime-boost strategies in HIV vaccine design. *Expert Rev // Vaccines.* — 2004. — V. 4. — P. 105–117.
34. Зубкова О. В., Логунов Д. Ю., Карпов А. П. и др. Влияние интегрин-связывающей последовательности (RGD) на прикрепление и интернализацию аденовируса птиц CELO в клетки млекопитающих // *Мол. ген. микробиол. вирусол.* — 2008. — № 2. — P. 32–36.
35. Логунов Д. Ю., Народицкий Б. С., Гицбург А. Л. Молекулярно-биотехнологические защиты от патогенов // *Ремедиум.* — 2007. — № 3. — С. 20–23.
36. Grgacic E.V., Anderson D.A. Virus-like particles: passport to immune recognition // *Methods.* — 2006. — V. 40. — P. 60–65.
37. Vajdy M., O'Hagan D.T. Microparticles for intranasal immunization // *Ad. Drug. Deliv. Rev.* — 2001. — V. 51. — P. 127–141.
38. Moyle P.M., McGearry R.P., Blanchfield J.T. et al. Mucosal immunisation: adjuvants and delivery systems // *Curr. Drug. Deliv.* — 2004. — V. 1. — P. 385–396.
39. Stevceva L., Ferrari M.G. Mucosal adjuvants // *Curr. Pharm. Des.* — 2005. — V. 11. — P. 801–811.
40. Genomics, proteomics and vaccines. G. Grandi (ed.). — West Sussex. John Wiley and Sons, 2004.
41. Wack A., Rappuoli R. Vaccinology at the beginning of the 21st century // *Curr. Opin. Immunol.* — 2005. — V. 17. — P. 411–418.
42. Nagy G., Emody L., Pal T. Strategies for the development of vaccines conferring broad-spectrum protection // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2008. — V. 298. — P. 379–395.
43. Kaushik D.K., Sehgal D. Developing antibacterial vaccines in genomics and proteomics era // *Scand. J. Immunol.* — 2008. — V. 67. — P. 544–552.
44. Hoelscher M., Gangappa S., Zhong W. et al. Vaccines against epidemic and pandemic influenza // *Expert Opin. Drug. Deliv.* — 2008. — V. 5. — P. 1139–1157.
45. Sykes K. Progress in the development of genetic immunization // *Expert Rev. Vaccines.* — 2008. — V. 7. — P. 1395–1404.
46. Danzig L. Reverse vaccinology — a search of genome-derived meningococcal vaccine // *Vaccine.* — 2006. — V. 2. — P. 2–11.
47. Vivon A.S., Gardy J.L., Ramachandran S. et al. Computer-aided biotechnology: from immuno-informatics to reverse vaccinology // *Trends Biotechnol.* — 2006. — V. 26. — P. 190–200.
48. Walpita P., Plick. Reverse genetics of negative-stranded RNA viruses: a global perspective. *FEMS // Microbiol. Lett.* 2005. — V. 244. — P. 9–18.
49. Billeter M.A., Naim H.Y., Udem S.A. Reverse genetics of measles virus and resulting multivalent recombinant vaccines: applications of recombinant measles viruses // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* — 2009. — V. 329. — P. 129–162.
50. Leroux-Roels L., Leroux-Roels G. Current status and progress of pre-pandemic and pandemic influenza vaccine development // *Expert Rev. Vaccines.* — 2009. — 6. — P. 401–423.
51. Coban C., Koyama S., Takeshita F. et al. Molecular and cellular mechanisms of DNA vaccines // *Hum. Vaccin.* — 2008. — V. 4. — P. 453–456.
52. Chiarella P., Massi E., De Robertis M. et al. Strategies for effective naked — DNA vaccination against infectious diseases // *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* — 2008. — V. 3. — P. 93–101.
53. Rybicki E.P. Plant-produced vaccines: promise and reality // *Drug Discov. Today.* — 2009. — V. 14. — P. 16–24.
54. Ramon G. Sur la toxine et sur la toxine diphtheriques // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1924. — V. 38. — P. 1–7.

55. Воробьев А.А., Васильев Н.Н. Адьюванты (неспецифические стимуляторы иммуногенеза). — М., Медицина, 1969.
56. Fraser C.K., Diener K.R., Brown M.P. et al. Improving vaccines by incorporating immunological coadjuvants. *Expert Rev // Vaccines*. — 2007. — V. 6. — P. 559–578.
57. Ulmer J.B., Valley U., Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions // *Nat. Biotechnol.* — 2006. — V. 24. — P. 1377–1383.
58. Петров Р.В., Кабанов В.А., Хайтов Р.М. и др. Конъюгированные полимер-субъединичные полимеры и вакцины // *Иммунология*. — 2006. — V. 23. — P. 324–328.
59. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Мастернак Т.Б. и др. Коррекция иммунодефицитных состояний с помощью иммуномодулятора полиоксидоний // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. — 2000. — V. 9. — P. 3–7.
60. O'Hagan D.T., Rappuoli R. Novel approaches to vaccine delivery // *Pharm. Res.* — 2004. — V. 21. — P. 1519–1530.
61. Volimer J. CpG motifs to modulate innate and adaptive immune responses // *Int. Rev. Immunol.* 2006. — V. 25. — P. 125–134.
62. McCluskie M.J., Krieg A.M. Enhancement of infectious disease vaccines through TLR9-dependent recognition of CpG DNA. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* — 2006. — V. 311. — P. 155–178.
63. Dorn A., Kippenberger S. Clinical application of CpG, non-CpG and antisense oligodeoxynucleotides as immunomodulators // *Curr. Opin. Mol. Ther.* — 2006. — V. 10. — P. 10–20.
64. Jurk M., Vollmer J. Therapeutic applications of synthetic CpG oligodeoxynucleotides as TLR9 agonists for immune modulation // *Bio Drugs*. — 2007. — V. 21. — P. 387–401.
65. Chabalgoity J.A., Baz A., Rial A. et al. The relevance of cytokines for development of protective immunity and rational design of vaccines // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2007. — V. 18. — P. 195–207.
66. Alderson M.R., McCowan P., Baldrige J.R. et al. TLR4 agonists as immunomodulatory agents // *J. Endotoxin Rev.* — 2006. — V. 12. — P. 313–319.
67. Pedersen C., Petaja T., Strauss G. et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 with virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant // *J. Adolesc. Health.* — 2007. — V. 40. — P. 564–571.
68. Gupta K., Coope C. A review of the role of CpG oligodeoxynucleotides as toll-like receptor 9 agonists in prophylactic and the therapeutic vaccine development in infectious diseases // *Drugs R. D.* — 2008. — V. 8. — P. 137–145.
69. Stewart V.A., McGrath S.M., Walsh D.S. et al. Pre-clinical evaluation of new adjuvant formulations to improve the immunogenicity of the malaria vaccine // *Vaccine*. — 2006. — V. 24. — P. 6483–6492.
70. Иммунология и аллергология / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2007.
71. Семенов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов // *Журн. микробиол.* — 2007. — V. 4. — P. 93–100.
72. Lee M., Kim Y.-J. Pattern recognition receptor signaling initiated from extracellular, membrane and cytoplasmic space // *Mol. Cells*. — 2007. — V. 23. — P. 1–10.
73. Beutler B.A. TLRs and innate immunity // *Blood*. — 2009. — V. 113. — P. 1399–1407.
74. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2009. — V. 22. — P. 240–273.
75. Romagne F. Current and future drugs targeting one class of innate immunity receptors: the Toll-like receptors // *Drug Discov. Today*. — 2007. — V. 12. — P. 80–87.
76. Gearing A. Targeting Toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches // *Immunol. Cell. Biol.* — 2007. — V. 85. — P. 490–494.
77. Versta K.B., Hertzog P., Mansell A. Toll-like receptor signaling and clinical benefits that lie within // *Inflamm. Res.* — 2007. — V. 56. — P. 1–10.
78. Tse K., Horher A.A. Update on toll-like receptor — directed therapies for human disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — V. 66. — P. 77–80.
79. Hong-Geller E., Chaudhary A., Lauer S. Targeting toll-like receptor signaling pathways for design of novel immune therapeutics // *Curr. Drug. Discov. Technol.* — 2008. — V. 5. — P. 29–38.
80. Fletcher S., Steffy K., Averett D. Masked oral prodrugs of toll-like receptor 7 agonists: A new approach for the treatment of infectious disease. *Curr. Opin. Inves. Drugs*. — 2006. — V. 7. — P. 702–708.
81. Miller R.L., Meng T.C., Tomai M.A. The antiviral activity of Toll-like receptor 7 and 7/8 agonists // *Drug News Perspect.* — 2008. — V. 21. — P. 69–87.
82. Horsmans Y., Berg T., Desager J.R. et al. Isatoribine an agonists of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. — 2005. — V. 42. — P. 724–731.
83. Krieg A.M. Development of TLR9 agonists for cancer therapy // *J. Clin. invest.* — 2007. — V. 117. — P. 1184–1194.
84. Takada H., Uehara A. Enhancement of TLR-mediated Innate Immune Responses by Peptidoglycans through NOD Signaling // *Curr. Pharmac. Design*. — 2006. — V. 12. — P. 4163–4172.
85. Okura Y., Matsumoto Y. Novel vaccine therapy for Alzheimer's disease — recent progress and our approach // *Brain Nerve*. — 2008. — V. 60. — P. 931–940.
86. Wilcock D.M., Colton C.A. Anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: relevance of transgenic mouse studies to clinical trials. *Alzheimer's Dis.* — 2008. — V. 15. — P. 555–560.
87. Riley E., Dasari V., Frishman W.H. et al. Vaccines in development to prevent and treat atherosclerotic disease // *Cardiol. Rev.* — 2008. — V. 16. — P. 288–300.
88. Sela M. Immunomodulatory vaccines against autoimmune diseases // *Retuention Res.* — 2006. — V. 9. — P. 126–133.
89. Correale J., Farez M., Gilmore W. Vaccines for multiple sclerosis: progress to date // *CNS Drugs*. — 2008. — V. 22. — P. 175–198.
90. Brown M.J., Coltart J., Gunewardena K. et al. Randomized double-blinded placebocontrolled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD 3117) in hypertensive subjects // *Clin. Sci (Lond)*. — 2004. — V. 107. — P. 145–147.
91. Zhu F., Liao Y.H., Li L.D. et al. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (ATI) vaccine ATR 1281 in spontaneously hypertensive rats // *Cell. Mol. Immunol.* — 2006. — V. 3. — P. 107–114.
92. Liu E., Li M., Jasinski J. et al. Deleting is let autoimmunity // *Cell. Biochem. Biophys*. — 2007. — V. 48. — P. 172–182.
93. Zohar Y., Wildbaum G., Karin N. Beneficial autoimmunity participates in the regulation of rheumatoid arthritis // *Front. Biosci.* — 2006. — V. 1. — P. 368–379.
94. Delavallee L., Assier E., Denys A. et al. Vaccination with cytokines in autoimmune diseases. *Annals Medic.* — 2008. — V. 40. — P. 343–351.
95. Carison M.J., Cummings D.E. Prospects for an anti-ghrelin vaccine to treat obesity // *Mol. Interv.* — 2006. — V. 6. — P. 249–252.
96. Zorrilla E.P., Iwasaki S., Moss J.A. et al. Vaccination against weight gain // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2006. — V. 103. — P. 12961–12962.
97. Cornuz J., Zwahlen S., Jungi W.E. et al. A vaccine against Nicotine for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial // *PLoS ONE*. — 2008. — V. 3. — P. 2547.
98. Mureno A.Y., Janada K.D. Immunopharmacotherapy: vaccination strategies as a treatment for drug abuse and dependence // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2009. — V. 92. — P. 199–205.
99. Cramer R. Allergy vaccines: dreams and reality. *Expert Rev // Vaccines*. — 2007. — V. 6. — P. 991–999.
100. Carnes J., Robinson D.S. New strategies for allergen immunotherapy. *Recent Pat. Inflamm // Allergy Drug Discov.* — 2008. — V. 2. — P. 92–101.
101. Volimer J., Krieg A.M. Immunotherapeutic applications of CpG oligodeoxynucleotide TLR9 agonists // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2009. — V. 28. — P. 195–204.
102. Peng Z. Vaccines targeting IgE in the treatment of asthma and allergy // *Hum. Vaccin.* — 2009. — V. 18. — P. 592–603.
103. Ferrer J., Boada R.M., Sanchez G.M.L. et al. Neuropathology and encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease // *Brain Pathol.* — 2004. — V. 14. — P. 11–20.
104. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. — М., Наука, 2006.

А.М. Федоров<sup>1</sup>, С.Р. Саломова<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва<sup>2</sup> Республика Узбекистан

## Полипрагмазия в педиатрии

Медикаментозное лечение занимает важное место в комплексной терапии детских болезней инфекционной и неинфекционной природы. Важно четкое соответствие рекомендациям доказательной медицины. Зачастую результаты некоторых научных исследований, посвященных изучению патогенеза патологических состояний, обосновывают, по мнению авторов работ, применение все новых лекарственных средств. Это приводит к многократному повышению медикаментозной нагрузки на пациента. Принимая во внимание тот факт, что некоторые патологические состояния детского возраста (например, большинство острых респираторных инфекций (ОРИ) при неотягощенном анамнезе) относятся к самоизлечивающимся, эффективность фармацевтического препарата должна сравниваться с «плацебо» в контрольной группе. Так, применение антибиотиков при респираторно-вирусных инфекциях поддерживает миф об их эффективности и обуславливает их широкое необоснованное применение. Исследования, проведенные еще в 80–90 гг. прошлого века в Москве и других городах бывшего социалистического пространства, показали, что частота назначения антибиотиков у амбулаторных больных достигала 70–90% случаев, а при госпитализации детей с ОРИ в стационар — 95% [1–3]. И, несмотря на общеизвестный факт, что антибиотики при неосложненной ОРИ не влияют на течение респираторного процесса и не предотвращают развитие бактериальных осложнений, эти препараты продолжают широко использоваться при данной патологии [4, 5].

Наряду с антибиотиками часто и необоснованно при ОРИ используются антипиретики, которые назначаются практически всем детям при температуре выше 38° и большинству детей с субфебрилитетом [6, 7].

Еще одним частым поводом для назначения медикаментозной терапии детям грудного возраста являются выявленные отклонения в неврологическом статусе, обычно диагностируемые как перинатальная энцефалопатия (ПЭП). Отсутствие четких диагностических критериев в данном случае ведет к неправильной диагностике, а стандартизированных протоколов лечения — к необоснованному назначению лекарственных препаратов. Появившись в 1976 г. в классификации перинатальных повреждений мозга, предложенной Ю.А. Якуниным, этот термин стал активно использоваться в отечественной педиатрии у детей с теми или иными, часто минимальными, симптомами поражения нервной системы. Даже в настоящее время в отдельных регионах большинство детей первых месяцев жизни с диагнозом ПЭП получают комбинированную и длительную терапию. В некоторых поликлиниках Санкт-Петербурга частота установления диагноза ПЭП составляет 712 на 1000 новорожденных [8], а за рубежом эти цифры колеблются от 1,6 до 6 на 1000 новорожденных [9].

Избыточное и необоснованное назначение лекарственных препаратов резко повышает стоимость лечения, увеличивая расходы родителей и нанося значительный ущерб бюджету здравоохранения. Так, в Соединенных Штатах Америки затраты, связанные с лекарственными осложнениями, возникающими в результате неправильного и избыточного назначения лекарственных препаратов, составляют 76,6 млрд долларов в год; в Германии — 588 млн долларов в год [10].

В связи с актуальностью данной проблемы целью исследования стал анализ лекарственной нагрузки, связанной с диагностикой неврологической патологии на первом году жизни, а также медикаментозной терапии, проводимой детям с ОРИ.

В ходе исследования были проанализированы амбулаторные карты детей 1995 и 1999–2000 гг. рождения, наблюдавшихся в двух детских поликлиниках ЮЗАО Москвы и Зеленограда (всего 536 карт). Полученные данные были сопоставлены с результатами аналогичного анализа в детских поликлиниках районов Южное и Северное Бутово (719 детей 1999–2000 г. р.).

Для оценки медикаментозной терапии, назначаемой педиатрами при лечении респираторных инфекций, было проанализировано более 1500 эпизодов у детей, наблюдавшихся в детских поликлиниках г. Москвы и г. Кучкудук (Республика Узбекистан) за период с 2000 по 2003 г.

К неосложненным ОРИ были отнесены эпизоды, которые в амбулаторных картах обозначены как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), ринит, грипп, фарингит, ларингит, трахеит, аденовирусная инфекция.

Анализ медикаментозной терапии, проводимой детям с ПЭП, показал, что специалисты-невропатологи в детских поликлиниках используют широкий спектр медикаментозных средств, оказывающих влияние на центральную нервную систему (Фенобарбитал, Глицин, Кавинтон, Пантогам, Циннаризин, Дибазол и др.; табл. 1).

Примерно 34% всех детей из двух поликлиник в 1995 г. в возрасте до года получали препараты «неврологического профиля» (всего 18 разных средств). Около 10% всех назначений приходилось на Фенобарбитал (средний курс — 43 дня), на Диакарб — более 15% назначений (32 дня), но чаще всего назначались Кавинтон (44 дня) и Дибазол (22 дня); 50–70% детей получали по 2–4 и более препаратов. Только 10% детей было госпитализировано по поводу неврологической патологии, что говорит о нетяжелом течении перинатального поражения центральной нервной системы.

В 1999–2000 г. количество грудных детей, получающих препараты «неврологического профиля», осталось на том же уровне (около 1/3 всех детей); снизилась частота назначений мочегонных препаратов, Кавинтона, Дибазола, в ЮЗАО г. Москвы — Фенобарбитала, чаще стали применять ноотропные средства.

**Таблица 1.** Частота назначения «неврологических препаратов» детям 1-го года жизни (в % к общему числу детей до 1 года)

	Зеленоград		ЮЗАО		Южное и Северное Бутово
	Год рождения				
	1995	2000	1995	1999–2000	1999–2000
Число детей	95	94	110	237	719
Из них с ПЭП	64 (67%)	84 (91%)	93 (84%)	188 (79%)	234 (32%)
Частота назначений (%) на 100 грудных детей					
Фенобарбитал	10	9	8	0,5	2
Кавинтон	38	8	19	4	2
Мочегонные*	19	8	10	9	2
Ноотропы**	14	16	2	12,5	8
Циннаризин	–	3	1	3	3
Дибазол	7	1	10	2,5	–
Витамины В <sub>1–12</sub> и пр.	12	2	5	4	1

Примечание:

\* Диакарб, Триампур;

\*\* Пирацетам, Энцефалол, Когитум, Фенибут, Глицерол, Глицин, Пикамилон.

108

Краткие сообщения

В поликлиниках московских районов Северное и Южное Бутово за 1999–2000 гг. из 719 родившихся детей диагноз перинатальной энцефалопатии был выставлен всего 234 детям (32%), что в 2,5 раза ниже полученных данных по ЮЗАО г. Москвы и по г. Зеленограду. Анализ медикаментозной терапии, назначаемой детям с ПЭП первого года жизни, свидетельствовал о существенно более низкой лекарственной нагрузке по всем группам препаратов.

Анализ терапевтической тактики врачей разных поликлиник показал, что частота назначения противомикробных препаратов при неосложненных ОРИ в различных административных округах г. Москвы колебалась от 23 до 36% (табл. 2).

Исследование, проведенное в г. Кучкудук (Республика Узбекистан), показало, что участковые педиатры продолжают злоупотреблять назначением антибактериальных препаратов; частота их применения составила 79–93%. В поликлинике г. Зеленограда детям первых лет жизни антибактериальные препараты назначали в 2 раза

чаще, чем детям старшего возраста. В других поликлиниках г. Москвы частота назначения противомикробной терапии не зависела от возраста ребенка. Антибиотики назначались в большинстве случаев в первый или второй день болезни (73%), т.е. при первом осмотре ребенка врачом. Температура тела у детей с ОРИ в день назначения антибактериальных препаратов чаще была субфебрильной (53%) или даже нормальной (23%). Фебрилитет был отмечен лишь в 15–31% случаев.

Была изучена длительность температурной реакции у детей, получавших и не получавших противомикробную терапию, результаты представлены в табл. 3.

Жаропонижающие препараты детям были назначены в 117 (25%) случаев из 471 эпизода ОРИ: реже — детям в возрасте 9–13 лет (14% респираторных эпизодов), наиболее часто — детям от 1 до 2 лет (37,5%). В г. Кучкудук частота назначения антипиретиков была существенно выше и составила 72% случаев для детей раннего возраста, 83% — для детей 5–6 лет. Чаще всего назначался парацетамол (в 75% случаев в Москве и в 76% — в Кучкудуке).

**Таблица 2.** Частота назначения антибиотиков (%) при неосложненных ОРИ

	Возраст детей (в годах)				Всего	
	1-3 года		5 лет и старше			
	n	%	n	%	n	%
ЮЗАО	366	23	183	25	549	23
ЦАО	50	42	461	35	511	36
Зеленоград	195	39	84	20	279	33
Учкудук	122	93	63	79	185	88

**Таблица 3.** Длительность температурной реакции при ОРВИ у детей, получавших и не получавших антибиотики (г. Москва)

	Без антибиотиков			С антибиотиками		
	всего	1–3 сут	более 3-х сут	всего	1–3 сут	более 3-х сут
ЮЗАО	255/100%	195/76%	60/24%	95/100%	57/60%	38/40%
Зеленоград	93/100%	67/72%	26/28%	72/100%	41/57%	31/43%
Всего	348/100%	262/75%	86/25%	167/100%	98/59%	69/41%

Высокий процент назначений с жаропонижающей целью имели также метамизол и ацетилсалициловая кислота, не рекомендованные к назначению в детской практике: 21% случаев в Москве и 18% в Кучкудуке.

В поликлиниках, имеющих аналогичную материально-техническую базу и обслуживающих сходный детский контингент, при отсутствии стандартов диагностики выявлен высокий уровень гипердиагностики перинатальной патологии нервной системы у детей первого года жизни. По данным исследования, от 85 до 90% детей первого года имеют диагноз ПЭП, от 1/3 до половины из них необоснованно получают длительными курсами различные препараты неврологического профиля, зачастую в комбинациях. Такая терапевтическая «агрессивность» ведет к избыточным лекарственным нагрузкам у детей с минимальными нарушениями.

Необоснованное назначение антибактериальных препаратов за последние десятилетия в Москве снизилось в несколько раз, но еще остается достаточно высоким. Еще более частое назначение антибиотиков выявлено в Республике Узбекистан. Следует признать недопустимым, что даже 25–30% детей с неосложненными ОРВИ получают противомикробные препараты, так как доказано, что антибиотики не влияют на течение ОРВИ и не предупреждают развитие бактериальных

осложнений [11, 12]. Их назначение на фоне неосложненной респираторной инфекции приводит не только к дополнительной алергизации детского контингента, существенно удорожая лечение, но и увеличивает количество антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов [13].

На фоне некоторого снижения частоты необоснованного применения жаропонижающих препаратов, которые продолжают назначаться иногда даже при субфебрильной температуре, определенную тревогу вызывает тот факт, что каждый пятый ребенок с ОРВИ получает потенциально опасные жаропонижающие препараты (ацетилсалициловую кислоту и метамизол натрия), которые могут вызывать серьезные осложнения — синдром Рея и агранулоцитоз [6]. В ряд потенциально опасных препаратов, применяемых для снижения температуры, в последние годы вошел также нимесулид, обладающий высокой гепатотоксичностью.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает необходимость дальнейшей разработки четких терапевтических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины и проведения образовательных программ среди участковых педиатров для внедрения в амбулаторные условия современных стандартов диагностики и лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаклеец Н.Р. Экспертная оценка острых бронхолегочных болезней в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — 18 с.
2. Лукина Т.Н. Современные подходы к терапии респираторных инфекций у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 24 с.
3. Стекольников И.А. Диагностические подходы и терапевтическая тактика на разных этапах течения ОРЗ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 24 с.
4. Назарова Ф.И. Оценка антибактериальной терапии неосложненных форм ОРВИ у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 24 с.
5. Таточенко В.К., Романенко А.И., Цыгина Е.Н. Пути оптимизации лекарственных нагрузок при ОРВИ у детей // Педиатрия. — 1988. — № 7. — С. 63–68.
6. Баранов А.А., Геппе Н.А. Оптимизация жаропонижающей терапии у детей раннего возраста с респираторными вирусными инфекциями // Российский педиатрический журнал. — 1999. — № 5. — С. 52–54.
7. Шохтобов Х.А. Оптимизация ведения больных с острыми респираторными инфекциями на педиатрическом участке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 21 с.
8. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — С.-Пб., 1993. — 287 с.
9. Hill A., Volpe J. Serious hypoxic-ischemic brain injuring and intraventricular hemorrhage in newborn // An. Neurol. — 1981. — V. 10. — P. 109–112.
10. Moore N.D., Lecointre D., Nobet C. Serious ADR in a department of internal medicine // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. — 1995. — V. 4. — P. 974.
11. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. — М., 1987. — 240 с.
12. Ведение острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство по амбулаторной помощи. — М.: Медицина, 1996. — 78 с.
13. Zubov A.I. Оптимизация лекарственной нагрузки и фармакоэкономический анализ терапии детей на педиатрическом участке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 24 с.

Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Применение будесонида у кормящих грудью матерей, страдающих бронхиальной астмой

### Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 17.06.2009 г., принята к печати: 21.09.2009 г.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Особого внимания и контроля над состоянием здоровья требуют кормящие грудью матери, страдающие бронхиальной астмой. Результаты исследования, описанного в статье, подтверждают необходимость продолжения базисной терапии ингаляционным будесонидом в период кормления грудью и позволяют матерям, страдающим бронхиальной астмой, быть уверенными в безопасности использования современного оптимального противовоспалительного лечения болезни и не беспокоиться о возможности системного воздействия препарата на ребенка.

**Ключевые слова:** будесонид, ингаляционные глюкокортикостероиды, грудное молоко.

110

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов [1]. В настоящее время ключевыми препаратами для достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Противовоспалительный эффект иГКС связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов и простагландинов, снижение проницаемости микрососудов, предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления, повышение чувствительности  $\beta$ -рецепторов гладкой мускулатуры. Поддерживающая терапия ингаляционными глюкокортикостероидами позволяет контролировать симптомы бронхиальной астмы, уменьшает частоту обострений болезни и количество госпитализаций, повышает каче-

ство жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке.

Практические рекомендации и протоколы ведения пациентов с бронхиальной астмой охватывают практически все возрастные категории населения. Однако особенно-го контроля над состоянием здоровья требуют беременные женщины и кормящие грудью матери, страдающие бронхиальной астмой персистирующего течения, вне зависимости от степени тяжести болезни. В такое ответственное для себя и малыша время они должны чувствовать себя в безопасности, будучи уверенными в том, что болезнь находится под контролем. Добиться этого можно только используя в качестве базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды.

В настоящее время доступно не так много данных, свидетельствующих о безопасности применения глюкокортикостероидов у беременных, и практически нет наблюдений

E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova

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

## Application of budesonide in breastfeeding mothers with bronchial asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of respiratory tract. Breastfeeding mothers suffering from bronchial asthma require attention and control over their health status. The results of research described in the article confirm the need for a continued baseline therapy using the inhaled budesonide in the breastfeeding period and allow mothers suffering from bronchial asthma to be sure of safety in application of modern optimal anti-inflammatory disease treatment and not to worry about a possibility of systemic effect of the medication on the baby.

**Key words:** budesonide, inhaled glucocorticosteroids, breast milk.

за кормящими матерями. Список препаратов, разрешенных к применению у этих категорий больных бронхиальной астмой, крайне мал. По эпидемиологическим данным, освещенным в литературе, ингаляционный глюкокортикостероид будесонид, используемый беременными женщинами, не повышает риск врожденных пороков развития плода и не влияет на нормальный исход беременности [2, 3]. Это подтверждают результаты крупных контролируемых рандомизированных исследований [4]. Кроме того, современные протоколы по ведению астмы в период беременности рекомендуют применять будесонид во время беременности [5], так как возможность появления нежелательных эффектов крайне мала, а риск последствий обострения бронхиальной астмы значительно перевешивает любые проявления нежелательных явлений [6]. До недавнего времени в распоряжении практикующих врачей были данные о прохождении только оральных глюкокортикостероидов в грудное молоко [7–9]. Современные концепции терапии бронхиальной астмы с использованием иГКС продиктовали необходимость получения сведений о проникновении данных лекарственных препаратов в грудное молоко и возможном влиянии на ребенка. Эта информация имела огромное значение не только для специалистов, разрабатывающих план терапии, но и для самих кормящих матерей, использующих иГКС.

Anette Falt et al. было проведено исследование, определившее концентрации будесонида в грудном молоке и плазме кормящих женщин, страдающих астмой и получающих базисную терапию — ингаляционный будесонид (Пульмикорт Turbuhaler). Результаты исследования позволили оценить системное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

В открытом, одноцентровом исследовании было включено восемь кормящих матерей, страдающих бронхиальной астмой и их детей [10]. Все женщины получали базисную терапию ингаляционным будесонидом в дозе 200 или 400 мкг дважды в день не меньше 3 мес. Такие дозы были выбраны как репрезентативные для большинства кормящих матерей с астмой, поскольку этим женщинам, как правило, доза в период беременности и лактации была снижена.

Грудное молоко и образцы плазмы крови для расчета фармакокинетических параметров отбирались через 8 ч после ингаляции будесонида. Для детей экспозиция была рассчитана на основе средней концентрации будесонида в молоке. Концентрация будесонида в плазме крови детей исследовалась через 1–1,5 ч после первого кормления грудью и ингаляции матери ГКС (т.е. близко к ожидаемой младенческой  $C_{max}$ ).

Концентрация будесонида в грудном молоке отражала концентрацию препарата в материнской плазме и всегда была ниже (во всех временных точках для всех пациентов с обеими дозами), поддерживая его пассивную диффузию между плазмой и молоком. Была выявлена прямая корреляция между концентрацией будесонида в плазме крови и грудном молоке. Среднее соотношение концентрации препарата в молоке/плазме составило 0,46 (0,428 после ингаляции 200 мкг будесонида и 0,502 при использовании препарата в дозировке 400 мкг). Период полувыведения препарата в материнской плазме составил от 2,6 до 2,9 ч, а в грудном молоке — от 2,06 до 2,04 ч после применения дозы 200 и 400 мкг, соответственно (табл.). Средняя концентрация будесонида в грудном молоке ( $C_{av}$ ) через 8 ч после ингаляции препарата составила 0,105–0,219 нмоль/л, что соответствует 0,0068–0,0142 мкг/кг в сут — чрезвычайно низкой дозе. Контрольную группу в исследовании составили 37 не кор-



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

## ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС<sup>1-3</sup>
- Эффективнее, чем системные ГКС<sup>4-6</sup>
- Уникальный профиль безопасности<sup>7</sup>
- Единственный иГКС для детей от 6 мес.<sup>8-10</sup>
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин<sup>8-10</sup>
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций<sup>11</sup>

ID - PUL 044-09-09

Имеет противопоказания и побочные эффекты.  
 Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977–1987. 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001. DOI: 10.1002/14651858. 3. Ellul-Micallef R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419–422. 4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247–254, October 2000. 5. Matthews EE, et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841–3. 6. Gunen H, et al. European Respiratory Journal 2007;29(4):660–7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022–7. 8. www.FDA.gov. 9. Видаль 2008. 10. Silverman H., et al. AANA 2005;95(6): 566–70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301–1311.

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):  
 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1  
 тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

**Таблица.** Фармакокинетические параметры будесонида в плазме и грудном молоке

	Будесонид 200 мкг дважды в день (n = 4)	Будесонид 400 мкг дважды в день (n = 4)
<b>Плазма</b>		
AUC (nmol*h/L) <sup>a</sup>	2,95 (15%)	5,24 (32%)
C <sub>av</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>	0,246 (15%)	0,437 (32%)
C <sub>max</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>	0,977 (21%)	1,713 (44%)
t <sub>max</sub> (min) <sup>b</sup>	30 (12)	20 (14)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a</sup>	2,64 (15%)	2,90 (19%)
<b>Грудное молоко</b>		
AUC (nmol*h/L) <sup>a</sup>	1,26 (25%)	2,63 (51%)
C <sub>av</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>	0,105 (25%)	0,219 (51%)
C <sub>max</sub> (nmol/L) <sup>a</sup>	0,390 (24%)	0,778 (52%)
t <sub>max</sub> (min) <sup>b</sup>	32 (20)	43 (23)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a</sup>	2,06 (28%)	2,04 (11%)
<b>Грудное молоко и плазма</b>		
M/P AUC ratio	0,428 (25%)	0,502 (19%)

Примечание:

a — геометрические значения (коэффициент отклонения); b — арифметические значения (стандартное отклонение).

AUC — площадь под фармакокинетической кривой (зависимость концентрации от времени), C<sub>av</sub> — средняя концентрация в плазме крови, C<sub>max</sub> — максимальная концентрация, t<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации, t<sub>1/2</sub> — период полувыведения, M/P AUC ratio — соотношение концентрации препарата в грудном молоке и плазме.

мящих женщин, использующих будесонид в дозировке 200 мг один раз в день или 400 мг дважды в день. Фармакокинетические параметры для кормящих женщин сравнивались с данными контрольной группы. Результаты исследования не выявили достоверных различий, хотя в референтной группе отмечалась изменчивость показателей. Учитывая, что проникновение будесонида из материнской плазмы в грудное молоко происходит посредством пассивной диффузии и зависит от концентрации в плазме, полученные в исследовании результаты могут быть применены к другим ингаляционным/интраназальным формам, содержащим этот препарат.

По результатам исследования приблизительная суточная доза будесонида, получаемая младенцем, исходя из средней концентрации в грудном молоке, составила примерно 0,3% (от 0,28 до 0,29%, в соответствии с величиной ингалируемой дозы будесонида) от суточной материнской дозы. Проводимые расчеты учитывали 100%-ю биодоступность будесонида у младенцев при приеме внутрь, несмотря на то, что у взрослых этот показатель, по результатам исследований, равен всего лишь 10%. Средняя концентрация будесонида в плазме младенцев определялась как 1/600 концентрации пре-

парата в материнской плазме (при предположении о полной биодоступности препарата у младенцев при приеме внутрь). Концентрации будесонида в плазме крови были определены у 5 детей, и все полученные результаты были ниже предполагаемых количественных пределов (0,02–0,04 нмоль/л), что указывает на незначительное количество будесонида, получаемое детьми через грудное молоко.

Это исследование стало первым, определившим концентрации ингаляционных глюкокортикостероидов в грудном молоке. Было обнаружено, что базисная терапия ингаляционным будесонидом у кормящих женщин с бронхиальной астмой в дозировке 200 или 400 мкг дважды в день имеет лишь незначительное системное воздействие на младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Эти результаты подтверждают необходимость продолжения базисной терапии ингаляционным будесонидом в период кормления грудью. Результаты исследования позволяют кормящим матерям, страдающим бронхиальной астмой, быть уверенными в безопасности использования современного оптимального противовоспалительного лечения болезни и не беспокоиться о возможности системного воздействия препарата на ребенка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: М-Студио, 2009. — 245 с.
2. Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — V. 93. — P. 392–395.
3. Norjavaara E., de Verdier M.G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 736–742.
4. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide // *Asthma Ann. Allergy Immunol.* — 2005. — V. 95. — P. 566–70.
5. National Asthma Education and Prevention Program working group report on managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment — update 2004. NIH Publication number 05–5236. US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005.
6. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. — New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
7. Katz F.H., Duncan B.R. Entry of prednisolone into human milk // *NEJM.* — 1975. — V. 293. — P. 1154.
8. Ost L., Wettrell G., Bjorkheim I., Rane A. Prednisolone excretion in human milk // *J. Pediatr.* — 1985. — V. 106. — P. 1008–1011.
9. McKenzie S.A., Selley J.A., Agnew J.E. Secretion of prednisone into breast milk // *Arch. Dis. Child.* — 1975. — V. 50. — P. 894–896.
10. Falt A., Bengtsson T., Kennedy B-M. et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 120 (4). — P. 798–802.

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Аллергология и иммунология (серия «Клинические рекомендации для педиатров»)



**Под общей редакцией:** А.А. Баранова, Р.М. Хаитова

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы, а также вакцинации. Рекомендации подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения atopического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам. Обращает на себя внимание качество издания.

Книга отпечатана на пластиковой бумаге «Полилит», которая является синтетическим материалом на основе полипропилена, обладающим повышенной прочностью, устойчивостью к влаге, теплу, химическим агентам (по сравнению с традиционной бумагой).

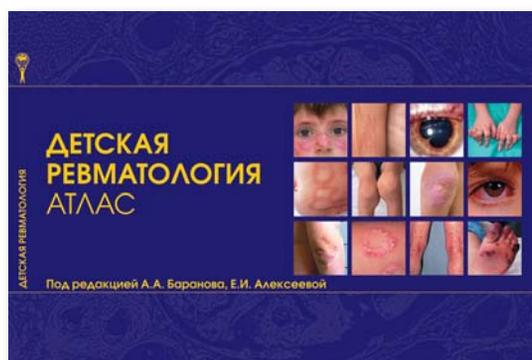
248 с., 2008 г.

Цена без учета доставки: 455 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 592 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 546 руб.

## Детская ревматология. Атлас



**Под общей редакцией:**

А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей

практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

248 с., 2009 г.

Цена без учета доставки: 2600 руб. (самовывоз)

Цена с учетом доставки, при заказе наложенным платежом: 3380 руб.

Цена с учетом доставки, при заказе по предоплате: 3120 руб.

# СКОРО В ПРОДАЖЕ!

## Амбулаторная нефрология. Том 1 (серия «Амбулаторная педиатрия»)



Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участковым врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

## Аллергия у детей: от теории — к практике (серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»)

Автор: Л.С. Намазова-Баранова

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Книга содержит сведения по истории вопроса, этиологии, патогенезу аллергии, а также описания наиболее распространенных клинических проявлений аллергических болезней, их диагностика, лечение, профилактика, реабилитация. Отдельно приведены современные представления о вакцинации детей с аллергией, подготовленные Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. В монографии приведены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Книга предназначена научным сотрудникам и практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам вузов и другим учащимся.

### Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
  - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
    - по факсу: (499) 132-72-04
    - по электронной почте: [sales@nczd.ru](mailto:sales@nczd.ru)
    - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

### Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик: юридическое лицо <input type="checkbox"/>	физическое лицо <input type="checkbox"/>	
Выберите способ оплаты: наложенный платеж <input type="checkbox"/>	предоплата <input type="checkbox"/>	наличными (курьером по Москве) <input type="checkbox"/>
ФИО/Полное название организации _____		
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____		
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____		
Почтовый адрес для доставки с индексом _____		
Телефон с кодом города _____		факс _____
Адрес электронной почты _____		
Заказ (наименование книг и количество): _____		
_____		
_____		

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направительным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

## ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по

уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются сразу после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунки». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.
4. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 640.

## Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62  
тел.: (499) 132-72-04  
тел./факс: (499) 132-30-43  
e-mail: pedpharm@nczd.ru

# Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Новый журнал Союза педиатров России. Издается с 2009 г.



Извещение	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа)	
	7704027058 (ИНН получателя платежа)	
	№	40703810377020097001 (номер счета получателя платежа)
	В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты)	
	к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)	
	Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
	Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)	
	Плательщик (подпись) _____	

кассир

Извещение	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа)	
	7704027058 (ИНН получателя платежа)	
	№	40703810377020097001 (номер счета получателя платежа)
	В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты)	
	к/с 30101810000000000748 БИК 044525748	
	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить)	
	Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.	
	Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон)	
	Плательщик (подпись) _____	

Кассир

## Редакционная подписка это:

### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

### Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

### Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

### Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

### Стоимость льготной подписки через редакцию:

**Для физических лиц:**  
полгода (3 номера) — 450 рублей;  
год (6 номеров) — 900 рублей

**Для юридических лиц:**  
полгода (3 номера) — 900 рублей;  
год (6 номеров) — 1800 рублей  
**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**

